

temas

de nutrição em pediatria



Fascículo 3 - Ano 2004

temas

de nutrição em pediatria



Publicação elaborada pelo Departamento de
Nutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria

Prezado(a) Colega:

Este é o último volume da publicação Temas de Nutrição em Pediatria, resultado do dedicado trabalho de nosso Departamento Científico de Nutrição.

Neste terceiro fascículo, são abordados de forma didática e objetiva temas como a alimentação nos primeiros anos de vida, imunomodulação, alimentos funcionais e erros natos do metabolismo.

Assuntos atuais e bastante polêmicos como a nutrição e atividade física, bem como os transtornos alimentares (anorexia e bulimia) também têm espaço nesta publicação, que pretende ser muito útil aos colegas na prática diária da pediatria.

Aproveitamos, mais uma vez, para levar nossos cumprimentos a todo o Departamento de Nutrição por esta excelente obra e pela grande contribuição que tem dado à Sociedade Brasileira de Pediatria.

Um grande abraço,

Lincoln Marcelo Silveira Freire

Presidente da SBP

O Departamento de Nutrição (DN) da SBP, patrocinado por Nestlé Brasil Ltda, tem duas reuniões anuais, quando são discutidos temas de relevância na área de Nutrição, de interesse do pediatra. Estamos seguindo uma forma de trabalho que propicia atuação ampla, em pouco tempo.

A técnica resume-se em convidar especialista na área que será abordada e solicitar que apresente um relatório sobre o tema em pauta. Os componentes do DN recebem o documento com antecedência, levantam suas dúvidas e sugestões e as apresentam por ocasião da discussão dos temas. O relator responde às dúvidas e os componentes do grupo discutem e aprovam, ou não, os relatórios e/ou sugestões. Resulta, portanto, um documento final com a participação efetiva de todos os membros.

A Nestlé aceitou a sugestão de publicar os temas que foram aprovados, nas duas reuniões anuais.

Os temas que serão abordados nesse fascículo são:

VOLUME 1

- Alimentação da Criança nos Primeiros Anos de Vida

VOLUME 2

- Imunomodulação: Glutamina, Arginina, Omega 3, Zinco, Cromo, Selênio, Nucleotídeos.

VOLUME 3

- Alimentos Funcionais

VOLUME 4

- Distúrbios do Comportamento Alimentar: Anorexia e Bulimia

VOLUME 5

- Nutrição e Atividade Física

VOLUME 6

- Erros Inatos do Metabolismo

Ao divulgar esta introdução não poderia deixar de agradecer à Nestlé Brasil Ltda. pela sua participação na publicação e divulgação desses temas que, acreditamos, serão úteis ao pediatra brasileiro.

Prof. Dr. Fernando José de Nóbrega
Presidente do Departamento de Nutrição da SBP



DIRETORIA - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (2001-2003)

Presidente:

Lincoln Marcelo Silveira Freire

1º Vice-Presidente:

Dioclécio Campos Júnior

2º Vice-Presidente:

João Cândido de Souza Borges

Secretário Geral:

Eduardo da Silva Vaz

1º Secretário:

Vera Lúcia Queiroz Bomfim Pereira

2º Secretário:

Marisa Bicalho P. Rodrigues

3º Secretário:

Fernando Filizzola de Mattos

1º Diretor Financeiro:

Carlindo de Souza Machado e Silva Filho

2º Diretor Financeiro:

Ana Maria Seguro Meyge

Diretoria de Patrimônio:

Mário José Ventura Marques

Coordenador do Selo:

Claudio Leone

Coordenador de Informática:

Eduardo Carlos Tavares

Conselho Acadêmico

Presidente:

Reinaldo Menezes Martins

Secretário:

Nelson Grisard

Conselho Fiscal:

Raimunda Nazaré Monteiro Lustosa

Sara Lopes Valentim

Nilzete Liberato Bresolin

Assessorias da Presidência:

Pedro Celiny Ramos Garcia

Fernando Antônio Santos Werneck

Claudio Leone

Luciana Rodrigues Silva

Nelson de Carvalho Assis Barros

Reinaldo Menezes Martins

Diretoria de Qualificação e Certificação

Profissional:

Clóvis Francisco Constantino

Coordenador do CEXTEP:

Hélcio Villaza Simões

Coordenador da Área de Atuação:

José Hugo Lins Pessoa

Coordenador da Recertificação:

José Martins Filho

Diretor de Relações Internacionais:

Fernando José de Nóbrega

Representantes:

ALAPE: Mário Santoro Jr.

AAP: Conceição Aparecida de M. Segre

IPA: Sérgio Augusto Cabral

Mercosul: Remaclo Fischer Júnior

Diretor dos Departamentos Científicos:

Nelson Augusto Rosário Filho

Diretoria de Cursos e Eventos:

Dirceu Solé

Coordenador da Reanimação Neonatal:

José Orleans da Costa

Coordenador da Reanimação Pediátrica:

Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Coordenador dos Serões:

Edmar de Azambuja Salles

Centro de Treinamento em Serviços:

Coordenador: Mário Cícero Falcão

Coordenador dos Congressos e Eventos:

Álvaro Machado Neto

Coordenador do CIRAPs:

Maria Odete Esteves Hilário

Diretoria de Ensino e Pesquisa:

Lícia Maria Oliveira Moreira

Coordenadora da Graduação:

Rosana Fiorini Puccini

Residência e Estágio-Credenciamento:

Coordenadora: Cleide Enoir P. Trindade

Residência e Estágio - Programas:

Coordenador: Aloísio Prado Marra

Coordenador da Pós-Graduação:

Francisco José Penna

Coordenador da Pesquisa:

Marco Antônio Barbieri

Diretoria de Publicações da SBP:

Diretor de Publicações:

Renato Soibelman Procyanoy

Editor do Jornal de Pediatria:

Renato Soibelman Procyanoy

Coordenador do PRONAP:

João Coriolano Rego Barros

Coordenador dos Correios da SBP:

Antonio Carlos Pastorino

Documentos Científicos:

Coordenador: Paulo de Jesus H. Nader

Centro de Informações Científicas:

Coordenador:

Ércio Amaro de Oliveira Filho

Diretoria de Benefícios e Previdência:

Guilherme Mariz Maia

Diretor Adjunto:

Roberto Moraes Rezende

Diretor de Defesa Profissional:

Mário Lavorato da Rocha

Diretoria da Promoção Social da Criança e do Adolescente:

João de Melo Régis Filho

Promoção de Campanhas:

Coordenadora: Rachel Niskier Sanchez

Defesa da Criança e do Adolescente:

Coordenadora: Célia Maria Stolze Silvanly

Comissão de Sindicância:

Coordenadores:

Euze Márcio Souza Carvalho

José Gonçalves Sobrinho

Rossiclei de Souza Pinheiro

Antônio Rubens Alvarenga

Mariângela de Medeiros Barbosa

DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

NÚCLEO GERENCIAL

Presidente

Fernando José de Nóbrega (SP)

Vice-Presidente

Fernanda Luisa C. Oliveira (SP)

Secretário

Roseli Saccardo Sarni (SP)

CONSELHO CIENTÍFICO

Antonio de Azevedo Barros Filho (SP)

Ary Lopes Cardoso (SP)

Cristina Maria Gomes do Monte (CE)

Elza Daniel de Mello (RS)

Fernanda Luisa C. Oliveira (SP)

Hélio Fernandes da Rocha (RJ)

Luiz Anderson Lopes (SP)

Maria Arlete Meil Schmith Escrivão (SP)

Maria Marlene de Souza Pires (SC)

Paulo Pimenta de Figueiredo Filho (MG)

Severino Dantas Filho (ES)

Virgínia Resende Silva Weffort (MG)

Sociedade Brasileira de Pediatria

Rua Santa Clara, 292 -

Copacabana - Rio de Janeiro - RJ

CEP. 22041-010

Tel.: (021) 548-1999

e-mail: sbp@sbp.com.br

Departamento de Nutrição / SBP

Rua Traipu, 1251 - Perdizes

São Paulo - SP - CEP. 01235-000 -

Tel.: (011) 3107-6710 / 3872-1804

e-mail: fjnobrega@sti.com.br -

Fax: (011) 3872-1001

Volume 1 - Ano 2004

temas

de nutrição em pediatria



Publicação elaborada pelo Departamento de
Nutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria

Alimentação da Criança nos Primeiros Anos de Vida

Reladoras: Roseli Saccardo Sarni
e Kazue Sato

INTRODUÇÃO

O estabelecimento de normas para alimentação na infância não deve se restringir apenas às necessidades orgânicas da criança. Sendo o alimento uma das principais formas de contato com o mundo externo, nos primeiros anos de vida, é prioritário que o desenvolvimento neurológico e o emocional sejam respeitados.

O primeiro ano de vida caracteriza-se por velocidade de crescimento elevada, com correspondente aumento das necessidades de macro e micronutrientes o que torna as crianças mais vulneráveis a qualquer espécie de agravo nutricional nesta fase da vida.

A falta de normatizações recentes tem favorecido o uso inadequado de alimentos. A interrupção precoce do aleitamento materno e a preconização de alimentos com baixos níveis de ferro, utilizados por tempo prolongado, favorecem a alta prevalência de anemia, um dos exemplos da inadequação da dieta às necessidades de nutrientes da criança.

As recomendações de nutrientes sofrem variações de acordo com a faixa etária em função da velocidade de crescimento e podem ser vistas no Anexo 1.

O Ministério da Saúde/OPAS e Sociedade Brasileira de Pediatria estabeleceram dez passos da alimentação saudável para crianças brasileiras menores de dois anos:

Passo 1. Dar somente leite materno até os seis meses, sem oferecer água, chás ou quaisquer outros alimentos

Passo 2. A partir dos seis meses, oferecer de forma lenta e gradual outro alimentos, mantendo o leite materno até 2 anos de idade

Passo 3. A partir dos seis meses, dar alimentos complementares (cereais, tubérculos, carnes, leguminosas, frutas, legumes) três vezes ao dia, se a criança receber leite materno e cinco vezes ao dia, se não estiver em aleitamento materno

Passo 4. A alimentação complementar deverá ser oferecida sem rigidez de horários, respeitando-se sempre a vontade da criança

Passo 5. A alimentação complementar deve ser espessa desde o início e oferecida de colher; começar com consistência pastosa (papas e purês) e, gradativamente, aumentar a sua consistência até chegar na alimentação da família

ÍNDICE

1. Alimentação da Criança nos Primeiros Anos de Vida	pág 8
---	-------

2. Imunomodulação	pág 16
-------------------	--------

3. Alimentos Funcionais	pág 46
-------------------------	--------

4. Distúrbios do Comportamento Alimentar: Anorexia e Bulimia	pág 52
---	--------

5. Nutrição e Atividade Física	pág 66
--------------------------------	--------

6. Erros Inatos do Metabolismo	pág 82
--------------------------------	--------

Passo 6. Oferecer à criança diferentes alimentos ao dia. “Uma alimentação variada é uma alimentação colorida

Passo 7. Estimular o consumo diário de frutas, verduras e legumes nas refeições

Passo 8. Evitar açúcar, café, enlatados, frituras, refrigerante, balas, salgadinhos e outras guloseimas nos primeiros anos de vida. Usar sal com moderação

Passo 9. Cuidar da higiene no preparo e manuseio dos alimentos; garantir o seu armazenamento e conservação adequados

Passo 10. Estimular a criança doente e convalescente a se alimentar, oferecendo sua alimentação habitual e seus alimentos preferidos, respeitando sua aceitação.

ALEITAMENTO MATERNO

Imediatamente após o parto, deve-se iniciar o aleitamento natural, sob regime de livre demanda, sem horários pré-fixados, ressaltando-se a importância do alojamento conjunto para a obtenção deste objetivo. A criança mamará quando e por quanto tempo quiser, em uma ou duas mamas, respeitando-se a alternância, ou seja, a mama oferecida por último na mamada anterior, deverá ser a primeira na próxima. O apoio, orientações quanto às técnicas corretas e o atendimento precoce às intercorrências é fundamental para o êxito desta prática.

A nomenclatura proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) adota as seguintes categorias de aleitamento materno (OPAS,OMS/1991):

- aleitamento materno exclusivo: quando a criança recebe somente leite materno, diretamente da mama ou extraído e nenhum outro líquido ou sólido, com exceção de gotas ou xaropes de vitaminas, minerais e/ou medicamentos;
- aleitamento materno predominante: quando o lactente recebe, além do leite materno, água ou bebidas à base de água, como sucos de frutas e chás;
- aleitamento materno: quando a criança recebe leite materno, diretamente do seio ou extraído, independente de estar recebendo qualquer alimento ou líquido, incluindo leite não humano

A introdução de líquidos (água e/ou chá) não é necessária, podendo inclusive ser contraproducente para a manutenção do aleitamento materno.

A utilização exclusiva do leite materno deve se estender até o sexto mês de vida. Qualquer desaceleração na velocidade do ganho de peso deve ser criteriosamente avaliada pelo pediatra evitando-se desta forma a introdução indevida de outros alimentos.

Introdução de Alimentos Complementares

Alimentação complementar consiste na introdução de qualquer tipo de alimento na dieta de uma criança, que até então se encontrava em regime de aleitamento materno exclusivo. Alimentos de transição, anteriormente designados “alimentos de desmame”, se referem a alimentos especialmente preparados para crianças pequenas, até que elas passem a se alimentar de alimentos consumidos pela família. O termo “alimentos de desmame” deve ser evitado, pois sugere que o seu objetivo seria o desmame e não a complementação do leite materno.

A introdução da alimentação complementar é uma fase de elevado risco para a criança, tanto pela administração de alimentos inadequados, quanto pelo risco de contaminação que pode favorecer a ocorrência de doença diarreica e desnutrição. A adequada orientação da mãe nesse período por profissionais de saúde é de fundamental importância.

Alimentos Complementares

As recomendações nutricionais servem como guia para estimar as necessidades nutricionais embora, muitos dados sejam extrapolados. Nessas recomendações são acrescidas margens de segurança que as caracterizam como superestimadas entretanto, são utilizadas com frequência em padronizações ou guias de conduta.

As necessidades energéticas são variáveis e dependem do metabolismo basal, atividade física e tamanho corporal. Assim consideramos mais adequada a necessidade proposta pela OMS que considera o gasto energético basal e a energia utilizada para o crescimento e atividade:

DISTRIBUIÇÃO DAS NECESSIDADES CALÓRICAS EM LACTENTES E CRIANÇAS SADIAS EM CRESCIMENTO (Kcal/Kg/dia)

IDADE	TMB	ATIVIDADE	CRESCIMENTO	TOTAL	TMB/TOTAL (%)
Muito baixo peso	47	15	67	130	36
< 1 ano	55	15	40	110	50
1 ano	55	35	20	110	50
2 anos	55	45	5	100	50
5 anos	47	38	2	87	54
10 anos	37	38	2	77	48

*TMB - Taxa Metabólica Basal.

Current Concepts in Pediatric Critical Care - Society of Critical Care Medicine, 1999.

Na elaboração da dieta é necessário lembrar que a mesma deve ser composta por alimentos diversos, que forneçam diferentes tipos de nutrientes. A distribuição das calorias totais tende a seguir as seguintes proporções de macronutrientes: carboidratos (30 a 50%), lipídeos (30 a 40%), proteínas (10 a 20%).

Para cálculo da oferta energética estima-se que as crianças amamentadas, em média, recebam pelo leite materno de 6 a 9 meses 473 CAL/dia, dos 9 aos 11 meses e de 12 a 23 meses 346 CAL/dia. O leite materno fornece 0,7 Cal/ml e os alimentos complementares devem conter densidade energética mínima de 0,7 CAL/g. Por esse motivo devemos evitar o termo sopa que sugeriria alimento diluído preferindo a denominação de papa, que sugere maior densidade energética.

A seguir destacamos os principais alimentos distribuídos como fontes:

Carboidratos: cereais (arroz, milho, trigo, aveia), tubérculos (mandioca, cará, batata), e farinhas derivadas. São todos fornecedores de calorias.

Gorduras: óleos vegetais, margarina e manteiga. São igualmente importantes no fornecimento de energia.

Proteínas: carnes, vísceras, ovos, leite e derivados, leguminosas (feijão, soja, lentilha, grão de bico, ervilha). A mistura das proteínas de alguns alimentos de origem vegetal (ex: arroz e feijão na proporção de 3:1) permite a formação de proteínas de alto valor biológico.

Vitaminas e sais minerais: frutas em geral, hortaliças (legumes e verduras). Exemplos de verduras: couve, agrião, espinafre, repolho e de legumes: beterraba, cenoura, abóbora, mandioquinha, chuchu.

Ferro: é encontrado sob duas formas:

- heme (boa biodisponibilidade): carnes e vísceras;
- não heme (baixa biodisponibilidade): leguminosas (feijão, soja, lentilha) e verduras de folha verde escuro. A administração conjunta desta forma com sucos (fontes de vitamina C) melhora o aproveitamento do ferro.

Alimentação a partir dos seis meses de vida

O Aleitamento Materno deve continuar.

As frutas podem ser iniciadas sob a forma de sucos (uma vez ao dia) ou papas, sempre às colheradas. As frutas não substituirão a mamada e serão inseridas nos intervalos.

O tipo de fruta a ser oferecido terá de respeitar as características regionais, custo, estação do ano e presença de fibras, lembrando que nenhuma fruta é contra-indicada.

A partir dos seis meses de idade, a criança começa a receber a sua primeira refeição de sal no horário habitual de almoço, podendo utilizar os mesmos alimentos da família, desde que contemple os alimentos abaixo: (Anexo 2).

- cereais e tubérculos;
- leguminosas;

- carne – 30 gramas (vaca, frango ou víscera, em especial o fígado, peixes são recomendados a partir dos 11 meses);
- hortaliças (verduras e legumes);
- óleo vegetal;
- sal e cebola, respeitando-se o tempero habitual da casa (em menor quantidade e evitando-se condimentos fortes como pimenta, corantes, etc)

Dá-se preferência às misturas múltiplas onde encontramos um tubérculo ou cereal associado a leguminosa, óleo vegetal, proteína de origem animal e hortaliça ou vegetal.

O tempo de cozimento deve ser progressivamente aumentado de forma a diminuir, pela evaporação a quantidade de água residual da papa, modificando assim, lentamente, a consistência da mesma e favorecendo melhor oferta calórica. Após o cozimento, os alimentos devem ser amassados com garfo, nunca utilizando-se o liquidificador.

As tentativas para melhorar a aceitação das papas, como acréscimo de açúcar e leite, não devem ser incentivadas, pois podem prejudicar a adaptação da criança às modificações de sabor e consistência das dietas. A exposição freqüente facilita que alimentos novos sejam aceitos. Em média, são necessárias de 8 a 10 exposições a um novo alimento para que ele seja plenamente aceito pela criança.

Deve-se iniciar a administração de ovo, inicialmente cozido. Considerar a existência de história familiar de atopia quando da introdução da clara de ovo e outras proteínas potencialmente alergênicas. Lembrar também, que a substituição do carne pelo ovo, pode ser indicada em termos de oferta protéica e lipídica, mas não em relação ao ferro, uma vez que, a biodisponibilidade desse elemento contido no ovo é pequena.

Entre 7 e 8 meses deverá ser introduzida a segunda refeição de sal, sendo que a partir dos 8 meses podem ser oferecidos os mesmos alimentos preparados para a família, desde que amassados, picados ou cortados em pedaços pequenos, respeitando-se a evolução da criança.

Uso de Fórmulas Infantis e Leite de Vaca

A. Fórmulas Infantis:

Na impossibilidade do aleitamento materno exclusivo recomenda-se o uso de fórmula infantil para lactente que consiste em produto em forma líquida ou pó, destinado à alimentação de crianças, até o sexto mês, que satisfaz as necessidades nutricionais deste grupo etário (Portaria 977/98 SVS/MS). A partir do sexto mês recomenda-se uma fórmula infantil para seguimento de lactentes.

No entanto, algumas vantagens do leite materno devem ser destacadas:

- **ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa:** a limitada capacidade de elongação do RN (principalmente pelo prematuro) dificulta a conversão dos AG linoléico e linolênico em aracdônico e docohexanóico (inexistentes nas fórmulas), considerados de fundamental importância para o processo de mielinização e maturação do SNC e retina;
- **oligoelementos:** existe competição entre os oligoelementos, visto que, são administrados na forma de sulfatos e no leite materno encontram-se ligados a aminoácidos;
- **imunoglobulinas e outros fatores de defesa:** inexistentes nas fórmulas;
- **nucleotídeos:** compostos nitrogenados com provável efeito protetor contra processos infecciosos além de ação na integridade da mucosa intestinal. São encontrados em proporções adequadas somente no leite materno e algumas fórmulas infantis;
- **proteínas:** as fórmulas apresentam proteínas com conhecido potencial alergênico (frações da caseína e beta-lactoglobulina) capazes de induzir à sensibilização e o aparecimento de manifestações clínicas de hipersensibilidade, particularmente, se introduzidas nos três primeiros meses de vida;
- **lactose:** algumas fórmulas apresentam a mesma proporção de lactose observada no leite materno, entretanto não contêm todos os fatores facilitadores para absorção deste carboidrato.

B. Leite de Vaca

Em algumas situações, poderemos estar lidando com crianças de muito baixa condição econômica, sem acesso às fórmulas e, nestes casos, não temos outra solução, a não ser, a utilização do leite de vaca, não modificado, fluído ou em pó. Este deve ser usado na proporção a dois terços ou a 10% (leite em pó) até os quatro meses, passando a integral sem diluição (fluído) ou 15% (leite em pó) a partir desta idade.

Deve-se acrescentar até 5% de sacarose e 1% de óleo de soja ou milho para as crianças abaixo de 4 meses, utilizando-se medidas caseiras padronizadas: *leite em pó 1 colher de sopa rasa = 5 g, Farinha 1 colher de sopa rasa = 3 g, Óleo vegetal = 1 colher de chá = 2 ml*. Em crianças acima de 4 meses, a recomendação é o acréscimo de 3% de amido (fubá, aveia, creme de arroz, creme de milho), 5% de sacarose e/ou 3% de óleo de milho ou soja. Importante ressaltar que não se deve introduzir o glúten antes dos 4 meses de vida (pelo risco de sensibilização).

A utilização do leite de vaca, como único alimento, por período prolongado e em larga escala, leva à inadequação no fornecimento de nutrientes, principalmente ferro e vitaminas. Isso é confirmado pela alta prevalência de carências nutricionais e aparecimento de intolerâncias devido às características morfológicas e funcionais do trato gastrointestinal de crianças abaixo de quatro meses de vida. As limitações para indicação do leite de vaca seguem as já citadas para as fórmulas, acrescidas de:

proteínas: a relação caseína/proteínas do soro é inadequada, dificultando sua digestão e absorção. Apresenta um elevado potencial de alergenicidade. Além disso, a desproporção na relação proteína/calorias não protéicas pode comprometer o ganho ponderal;

carga de soluto renal: fornece taxas elevadas de sódio. Os RN de baixo peso são os maiores prejudicados;

oligoelementos: são fornecidas quantidades insuficientes de todos os oligoelementos, destacando-se o Ferro, com biodisponibilidade de apenas 10 % no leite de vaca;

carboidratos: a sua quantidade é insuficiente, sendo necessário o acréscimo de outros açúcares como a sacarose com elevado poder cariogênico;

lipídeos: baixos teores de ácido linoléico (10 vezes inferior às fórmulas), sendo necessário acréscimo de óleo de milho para o atendimento das necessidades do RN, para se atender as necessidades do RN em termos de ácidos linoléicos, recomenda-se o uso de óleo de milho ou soja;

vitaminas: baixo níveis de vitaminas A, D, E e C.

Fica claro, no entanto, na preconização da alimentação infantil, que por mais que se tente, **nenhum alimento substitui de maneira adequada o leite materno.**

Em uso de fórmulas infantis a introdução de alimentos não lácteos seguirá a mesma preconização de crianças em aleitamento materno. Para as crianças com leite de vaca recomenda-se a introdução de frutas sob a forma de suco à partir do terceiro mês de vida e introdução da papa de legumes com carne aos 4 meses.

Suplementação

Vitaminas

A partir da terceira semana de vida para os recém-nascidos de termo, ou da primeira semana nos pré-termo, até os dezoito meses, a criança deve receber vitamina D, 400 a 800 UI por dia e vitamina A, 1500 a 2000 UI por dia. Utilizam-se soluções do mercado que respeitem estas proporções, evitando-se composições múltiplas com outras vitaminas que encarecem o produto, sem vantagens adicionais. Embora esta rotina possa ser questionada em crianças com aleitamento materno ou uso de fórmulas infantis, bem como, em áreas com grande insolação, aceita-se a mesma como válida pelas dificuldades de exposição direta ao sol de forma satisfatória (poluição, apartamentos, etc).

Ferro

A recomendação do Departamento de Nutrição da SPSP, quanto à suplementação de ferro, é a seguinte:

1. Recém-nascidos de termo, de peso adequado para a idade gestacional:

em aleitamento materno:

- do 6º ao 24º mês de vida 1 mg de ferro elementar/kg peso/dia,

em caso de leite de vaca:

- a partir da interrupção do aleitamento materno exclusivo até o 24º mês de vida 1mg de ferro elementar/kg peso/dia.

2. Prematuros e recém-nascidos de baixo peso:

- a partir do 30º dia de vida 2 mg/kg peso/dia durante 2 meses.
- após este prazo, mesmo esquema dos recém-nascidos de termo, de peso adequado para a idade gestacional.

Flúor

Em cidades que não dispõem de fluoretação da água deve-se administrar o flúor, a partir do décimo quinto dia de vida até os quinze anos de idade (fase de odontogênese) na proporção de 0,25 mg de flúor elementar até um ano, 0,50 mg de 1 a 3 anos e 1,0 mg após os 3 primeiros anos (dose diária). Ao se propor a suplementação, deve-se atentar para regiões com elevada prevalência de fluorose.

A solução de fluoreto de sódio de 221 mg em 20 ml de água destilada fornece esta dose, se usada uma gota/dia no primeiro ano de vida, duas gotas de 1 a 3 anos e quatro gotas, a partir dos 3 anos.

O flúor não deve ser administrado junto com o leite ou outros alimentos, mas pode ser usado com o suco de laranja.

Alimentação no Segundo Ano de Vida

As refeições de sal devem ser semelhantes às dos adultos. Todos os tipos de carnes (frango, vaca e peixe) podem ser utilizadas, bem como, vísceras. Deve-se estimular o

consumo de verduras, lembrando-se que aquelas de folha verde escuro apresentam maior teor de ferro, cálcio e vitaminas. Lembrar, também que quando associadas a sucos (vitamina C) podem melhorar a biodisponibilidade deste elemento.

Oferecer, diariamente, saladas cruas ou cozidas de verduras e legumes. a princípio o criança se recusa, mas a insistência (sem brigas e discussões, apenas com incentivo) faz com que se habitue a ingerir esses alimentos.

Deve-se evitar a utilização de alimentos artificiais e corantes, em especial os "salgadinhos", garantindo desta forma, hábitos alimentares saudáveis.

Como sobremesa, utilizar frutas locais e da época, geléias ou compotas, de preferência caseiras.

Para o lanche, estimular a utilização de pão com manteiga, biscoitos, geléias e cereais, preferencialmente, fortificados com ferro e vitaminas.

Uma ingestão média de 500 ml de leite deve ser incentivada, e os derivados (iogurtes, queijos) também são contabilizados.

O ato de alimentar-se deve ser respeitado, realizado em ambiente calmo, tranquilo e emocionalmente neutro, sem pressões, agradável e, sempre que possível, em companhia de familiares e outras crianças.

Alimentação a partir dos Três Anos de Vida

Nesta idade, a média de quatro refeições ao dia deve ser preconizada com horários estabelecidos, respeitando-se, porém, circunstâncias atenuantes, sem rigidez.

A alimentação oferecida deve ser a mesma utilizada pelos adultos, evitando-se o consumo de doces e refrigerantes nos intervalos das refeições. Incentivar o consumo de alimentos ricos em ferro (carnes, vísceras, leguminosas e verduras) e os ricos em carboidratos, em decorrência do aumento nas atividades físicas.

Nesta fase todas as orientações devem ser adaptadas aos hábitos e condições sócio-econômicas da família, evitando-se gastos supérfluos e estimulando hábitos saudáveis.

ANEXO 1

TIPOS DE LEITES

Com o intuito de esclarecer algumas dúvidas sobre os leites disponíveis no mercado, faremos uma breve apresentação:

- **leite tipo A:** de excelente qualidade microbiológica, extraído por ordenha mecânica, sendo pasteurizado e embalado na própria fazenda, não sendo retirada nenhuma parte da gordura;
- **leite tipo B:** de boa qualidade, porém a contagem de microorganismos atinge níveis mais elevados que no tipo A. Ele não é pasteurizado e nem embalado na própria fazenda, transcorrendo um maior intervalo de tempo entre a ordenha e a pasteurização;
- **leite tipo C:** é um leite de baixa qualidade apresentado, inclusive modificação de sabor. A causa é a elevada concentração de bactérias antes de sua pasteurização, pois ele, geralmente é entregue na plataforma de laticínios em temperatura ambiente;
- **leite longa vida (UHT - ultra high temperature):** é um leite homogeneizado, processado a elevadas temperaturas, de 135 a 150°C por 2 a 4 segundos e imediatamente resfriado (ultra-pasteurização), sem adição de outras substâncias, tais como: antibióticos ou formol. O resultado é a destruição de todos os microorganismos que possam desenvolver-se nesse alimento. Após o processamento, ele é acondicionado em embalagens estéreis;
- **leite em pó não modificado:** é produzido a partir do leite pasteurizado e concentrado até obter um produto com 40 a 55% de matéria seca. Uma desvantagem que o leite em pó apresenta é a reação de Maillard que ocorre entre a lactose e o aminoácido lisina. O resultado é a diminuição da digestibilidade das proteínas e a menor quantidade de lisina disponível.

ANEXO 2

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO DE PAPA DE LEGUMES COM CARNE

PAPA DE LEGUMES COM CARNE

Ingredientes:

batata – 1 unidade média
cenoura – 1/2 unidade média
chuchu – 1/2 unidade média
couve – 1 folha
carne moída – 30 g
cebola, alho
óleo vegetal – 1 colher das de sobremesa

Modo de fazer:

Lavar, descascar e picar os legumes e tubérculo.
Refogar o alho e cebola. Acrescentar a carne e refogar ligeiramente.
Colocar os outros alimentos, acrescentando água suficiente para cobri-los
Deixar cozinhando até que fiquem macios.
Colocar uma pitada de sal.

Modo de administrar:

Colocar uma concha em um prato e amassar bem com um garfo.
Oferecer à criança em pequenas colheradas.
Incentivá-la para comer a papa.

Informações nutricionais:

Esta papa salgada oferece:
Energia: 284 kcal
Proteínas: 9,6 g
Ferro: 2,8 mg (sendo 0,9 mg de ferro heme)

Volume 2 - Ano 2004

temas

de nutrição em pediatria



Publicação elaborada pelo Departamento de
Nutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria

IMUNOMODULAÇÃO

Relatora: Roseli Saccardo Sarni

Introdução

Em 1989 foi introduzido na literatura o termo nutracêuticos utilizado para substâncias contidas em alguns alimentos capazes de promover benefícios incluindo a prevenção de doenças, assim como atuando como coadjuvantes no seu tratamento.

Evidências de literatura têm apontado para a existência de vários nutracêuticos com capacidade de modificar a resposta imune e por essa razão, denominados imunomoduladores.

Nesta seção abordaremos alguns nutrientes com função imunomoduladora, tais como: glutamina, arginina, nucleotídeos, ácidos graxos ômega 3, zinco, cromo e selênio.

Glutamina

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no organismo. No plasma atinge níveis quatro a cinco vezes superior ao de outros aminoácidos, exceto alanina e valina. No “pool” de aminoácidos livres do músculo esquelético, glutamina e taurina são os mais frequentes.

FUNÇÕES E METABOLISMO:

- precursor da síntese protéica;
- intermediário de vias metabólicas da síntese protéica;
- doador de nitrogênio para a síntese de purinas, pirimidinas e nucleotídeos;
- precursor para a síntese de glutathione (antioxidante exógeno);
- fonte energética preferencial para células de rápida proliferação (enterócitos e células do sistema imune);
- regulação do equilíbrio ácido-básico pois é o mais importante substrato para a amoniogênese renal;
- transportador de nitrogênio e carbono para os diversos tecidos;
- substrato para a gliconeogênese e ureagênese hepáticas;
- regulador da homeostase de aminoácidos participando de reações de transaminação

ÍNDICE

Imunomodulação

Glutamina _____
pág 16

Arginina _____
pág 19

Omega-3 _____
pág 24

Zinco _____
pág 28

Cromo _____
pág 32

Selênio _____
pág 34

Nucleotídeos _____
pág 40

A glutamina não é considerada um aminoácido essencial, uma vez que, pode ser sintetizada no corpo humano a partir de outros aminoácidos. Em situações de hipercatabolismo (cirurgia, trauma e sepse) os níveis de glutamina no músculo esquelético caem rapidamente. Nestas situações a glutamina passa a ser considerada como condicionalmente essencial.

Este aminoácido pode prover energia à célula por oxidação parcial gerando lactato ou total com produção de CO₂. Duas enzimas intra-celulares estão envolvidas no metabolismo da glutamina: glutaminase (mitocondrial) que catalisa sua hidrólise para glutamato e amônia e a glutamina sintetase (citossol) que catalisa a síntese de glutamina a partir de glutamato e amônia.

Muitos tecidos são “consumidores” de glutamina e contém grandes quantidades de glutaminase (mucosa intestinal, linfócitos e células tubulares renais) outros tecidos são “produtores” por sua alta atividade de glutamina sintetase (células do músculo esquelético, neurônios e algumas células do pulmão). O fígado pode atuar das duas formas dependendo da demanda extra-hepática.

Esta liberação de glutamina do músculo, modulada por hormônios glicocorticóides, associada ao aumento de sua produção em fases iniciais do estresse permite a atuação deste aminoácido como substrato energético para células de defesa (monócitos, linfócitos e macrófagos), enterócitos e ainda, sua reutilização na geração de glicose (neoglicogênese hepática ou renal). Seu derivado mononitrogenado o glutamato é constituinte do glutathione, principal componente antioxidante do citossol.

MODO DE ATUAÇÃO – FUNÇÃO IMUNOMODULADORA

A glutamina estimula preferencialmente o linfócito auxiliar T1, que responde com a produção de interleucina 2, ativa os macrófagos e incrementa a imunidade mediada por células contra microorganismos e células tumorais.

Em adultos gravemente doentes, na concentração de 25 g de glutamina por litro da solução de nutrição parenteral, verificou-se redução significativa na mortalidade e tempo de permanência em unidade de terapia intensiva.

Em estudo realizado com crianças e adolescentes com queimaduras afetando entre 32 e 84 % da superfície corpórea total observou-se “in vitro” que na presença de glutamina ocorria aumento na função bactericida de neutrófilos, sem alteração na capacidade de fagocitose.

Em prematuros de muito baixo peso, Neu e cols, 1997, verificaram que a utilização de glutamina (0,3 mg/kg/dia) por via enteral levou a aumento nas células natural killer com melhora na tolerância à dieta por via digestiva e menor morbidade.

Lacey e cols 1996 verificaram que a utilização de glutamina por via parenteral em 44 prematuros determinou, em crianças com peso de nascimento inferior a 800 g, menor duração da nutrição parenteral total e tempo de ventilação mecânica o que não foi verificado nos recém-nascidos com peso ao nascer > 800 g. Neste estudo não foi observada diferença na ocorrência de processos infecciosos entre os grupos.

Em metanálise recentemente realizada envolvendo três estudos com suplementação de glutamina enteral e parenteral, em recém-nascidos prematuros, não se comprovou benefícios na morbidade, duração do suporte nutricional, ganho de peso e tempo de hospitalização. (Tubman e cols 2000).

Outra função imunomoduladora da glutamina está ligada à manutenção da integridade da mucosa intestinal que pode favorecer, em especial em pacientes criticamente doentes a fenômenos de translocação bacteriana. da mucosa e melhorando a absorção de água e monossacarídeos. Em pacientes sépticos por redução da glutaminase, o intestino pode captar menores quantidades de glutamina favorecendo translocação bacteriana. O uso de NPT contendo glutamina associada à radio ou quimioterapia reduz os riscos de infecção por translocação.

Recomendações

A glutamina parenteral é administrada na forma de um dipeptídeo, glicil-glutamina ou alanil-glutamina, em frascos de 50 ml (cada 100 ml da solução contém 20 g de alanil glutamina) contendo 13,46 g de glutamina

pura. Recomenda-se que a taxa de infusão não exceda 0,1 g de aminoácidos/kg de peso corporal por hora. A glutamina pode ainda ser administrada na forma de seus precursores: ornitina alfa- cetoglutarato ou alfa-cetoglutarato.

Os dipeptídeos apresentam as seguintes vantagens em relação ao aminoácido: maior estabilidade química, não se decompondo durante o armazenamento ou manipulação; rápida absorção e excelente solubilidade. A grande desvantagem, em nosso meio, é o alto custo.

Em dietas enterais aparece em baixas concentrações oscilando entre 10 a 14% do total protéico, exceto em fórmulas específicas, chamadas imunomoduladoras com 19% do total de proteínas na forma de glutamina onde vem associada a outros nutrientes com esta finalidade o que dificulta a avaliação da ação benéfica isolada da glutamina. A adição em dietas enterais pode ser feita na forma de aminoácido isolado ou como ornitina alfa- cetoglutarato.

Recém-nascidos e crianças

- **prematturos:**

não ultrapassar 20 % do requerimento protéico

- **nutrição enteral e parenteral:**

0,57 g/kg peso corporal/dia

A glutamina não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal ou hepática graves, sendo necessária a monitorização da função hepática e do equilíbrio ácido-básico durante sua utilização. Há poucos estudos avaliando a toxicidade da glutamina.

Considerações finais

Estudos experimentais e clínicos têm evidenciado a importância da glutamina, entretanto, tais estudos são mais frequentes em pacientes adultos o que nos faz recomendar que a utilização de glutamina com indicação na imunomodulação em recém-nascidos e crianças deva aguardar futuras avaliações.

Bibliografia consultada

Savy GK. Enteral glutamine supplementation: clinical review and practical guidelines. NCP 1997;12:256-62.

Waitzberg, DL. Nutrição enteral e parenteral na prática clínica. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1995.

Ogle CK, Ogle, JD, Mao JX, Simon J, Noel, JG, Li BG, Alexander JW. Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. JPEN 1994; 18:128-33.

Neu JN, Roig JC, Meetze WH, Veerman M, Carter C, Millsaps M, Bowling D, Dallas MJ, Sleasman J, Knight T, Austead N. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. J Pediatr 1997; 131:691-9.

Tubman TR, Thompson SW. Glutamine supplementation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2:CD001457.

Arginina

Relator: Luiz Anderson Lopes

DEFINIÇÃO

Aminoácido não essencial, de síntese endógena, que junto a *ornitina* e a *citrulina* estão envolvidos na síntese da uréia no fígado.

As quantidades produzidas de *arginina* são suficientes para manter a massa de tecido conectivo e muscular, exceto nas situações de estresse, sepses e trauma, quando o estado hipercatabólico desencadeado faz com que a arginina passe a ser considerada como aminoácido essencial para a manutenção do balanço nitrogenado positivo

DEFICIÊNCIA DA ENZIMA DE CONVERSÃO

Em consequência da deficiência de arginase foi descrita síndrome caracterizada por hiperamoniemia, diplegia espástica, convulsões e retardo mental grave em duas irmãs com deficiência de atividade desta enzima.

Os pais destas crianças também apresentavam atividade abaixo do normal da *arginase*, porém sem os sinais descritos acima, sendo provavelmente heterozigotos para o traço genético.

Nesta síndrome, embora a excreção urinária de outros aminoácidos dibásicos como a *lisina* e a *cistina* tenham diminuído com a recomendação de dieta de baixo teor protéico, a *argininemia* persistiu.

O controle regulador exercido por repressão e inibição da carbamil-fosfato-sintetase mitocondrial é balanceado pela ação da ornitina (efetor positivo), modificando cada uma das fases metabólicas que vão do glutamato à ornitina e/ou também pela inibição da síntese de citrulina.

A *arginina* já foi utilizada nos casos de intoxicação por amônia pois é um precursor da ornitina no ciclo hepático da uréia.

ARGININA E ÓXIDO NÍTRICO

O *óxido nítrico* é um radical livre formando pela oxidação do grupo terminal guanidino da *L-arginina* por meio de uma reação enzimática envolvendo a “óxido nítrico sintase”, sendo um dos principais mediadores envolvidos na patogenia das doenças inflamatórias.

Esta característica pode ser explicada, parcialmente, pela capacidade de modular as vias intracelulares de sinalização e de ativação do fator nuclear denominado kB (NF-kB) por meio de uma família de fatores de transcrição que regulam a expressão de diferentes genes envolvidos com a inflamação.

Estudos “*in-vitro*” mostram que o *óxido nítrico* pode tanto suprimir quanto acelerar os processos envolvendo a ativação do NF-kB, dependendo do tipo celular e do fator estimulante.

O *óxido nítrico* tem efeito inibitório da ativação do NF-kB induzida por citoquinas e lipopolissacarídeos nos macrófagos, nas células mesangiais, endoteliais e da musculatura lisa vascular.

Por outro lado, tem efeito sinérgico sobre a ativação do NF-kB nos linfócitos e nas células malignas derivadas do sistema nervoso.

O *óxido nítrico* produzido no endotélio vascular age como um potente vasodilatador, além de inibir importantes processos envolvidos com a aterosclerose, tais como adesão de monócitos, agregação de plaquetas e a proliferação das células do endotélio vascular.

A síntese de *óxido nítrico* pode ser seletivamente inibida por análogos que substituem o grupo *guanidino* na molécula de *L-arginina* tais como o *N-monometil-L-arginina* e a *dimetilarginina assimétrica* (ADMA) que agem por competição e antagonismo no sítio de ação da enzima *óxido nítrico sintase*.

Níveis elevados de ADMA implicam em diminuição da secreção de *óxido nítrico* vascular na presença de *L-arginina* (modelos isolados de vasos sanguíneos, de macrófagos e de células endoteliais).

Também são referidos níveis elevados de ADMA em indivíduos com hipercolesterolemia e aterosclerose, o que sugere que mecanismos que diminuem a degradação da ADMA podem ter importante papel na fisiopatologia destas doenças.

A adição de LDL oxidado ou de fator de necrose tumoral ao meio de cultura de células endoteliais das veias umbilicais aumentou significativamente a concentração de ADMA. Estes resultados sugerem que a disfunção vascular (diminuição da vasodilatação) observada na hipercolesterolemia possa ser mediada pela diminuição da degradação da ADMA.

Estudos recentes demonstraram que em pacientes com hipertensão essencial a oferta dietética de sal aumenta a relação Nitrito/Nitrato. Esta modificação da relação Nitrito/Nitrato plasmático está inversamente relacionada com a pressão arterial e a concentração plasmática de ADMA, na dependência da restrição ou da oferta de sal. Deste modo a síntese de *óxido nítrico* pode estar envolvida na sensibilidade a ingestão de sal na hipertensão arterial humana, provavelmente devido a modificações na concentração de ADMA.

Por outro lado, a existência de fatores de risco tais como a hipertensão e a hipercolesterolemia diminuem a biodisponibilidade de *óxido nítrico* produzido no epitélio vascular e diminuem, em animais de experimentação, o mecanismo de vasodilatação.

A ADMA quando cronicamente elevada, pode induzir efeito pró-aterogênico também em homens; nestes casos a concentração de ADMA pode estar superior a duas a três vezes a esperada.

Também em pacientes jovens e assintomáticos que apresentavam hipercolesterolemia a concentração de ADMA estava aumentada em duas vezes o esperado e esteve correlacionada, de forma significativa, com a idade, a pressão arterial média e com a tolerância à glicose.

Por último, a análise de regressão demonstrou correlação entre os níveis de ADMA e de homocisteína plasmática, envolvendo este componente e seus antagonistas na fisiopatologia do envelhecimento.

ARGININA E IMUNODEFICIÊNCIA

CULEBRAS-FERNANDEZ et al, ⁽¹⁾ ressaltam a importância do estado nutricional sobre o sistema imunológico dos seres humanos, principalmente aqueles submetidos a intervenção cirúrgica. Estes autores descrevem que a oferta de dietas enriquecidas nos períodos pré e pós operatório, podem reduzir o número e a gravidade das complicações. Dentre as substâncias citadas, encontram-se o *omega-3*, a *glutamina* e a *arginina*.

A suplementação nutricional com arginina, por via enteral, de indivíduos submetidos a trauma cirúrgico, queimados ou portadores de neoplasia maligna implicou em aumento dos linfócitos "T" e melhora da imunidade celular ⁽²⁾

Em pacientes portadores da "Síndrome da Imunodeficiência Adquirida" a suplementação alimentar com *arginina* (20 g/dia) implicou em aumento da atividade mitogênica dos linfócitos ⁽²⁾.

RISO et al ⁽³⁾, estudando pacientes com câncer (cabeça e pescoço) submetidos a dieta enteral suplementada com *arginina*, descrevem que os parâmetros imunológicos analisados (CD3, CD4, CD8, a relação CD4/CD8, contagem total de linfócitos e das imunoglobulinas) além da dosagem de albumina, pré-albumina e transferrina, mostraram diferenças significantes quando comparou-se grupos de clientes operados sem desnutrição. Esta diferença foi ainda maior entre aqueles que receberam dietas suplementadas com *arginina* e eram desnutridos. Deste modo, os autores concluem que a suplementação com *arginina* implicou em melhora da resposta imunológica com diminuição do tempo de internação e da

freqüência de complicações cirúrgicas entre os pacientes estudados.

Parte desta melhora se deve às implicações sobre a resposta inflamatória ao agravo, caracterizando o que foi denominado de síndrome da resposta inflamatória sistêmica ⁽¹⁾.

HAYASHI et al. ⁽³⁾ estudando os efeitos da *L-arginina* sobre o mecanismo de aumento da permeabilidade vascular e o prurido em animais de experimentação, descrevem que esta substância foi capaz de induzir tanto o aumento da permeabilidade vascular como o prurido, sendo que o efeito sobre este último sinal ocorria mesmo em animais imunodeficientes.

TSUEI et al ⁽⁴⁾ estudando a participação da *arginase* no metabolismo de *arginina* (envolvida com a resposta imune ao trauma cirúrgico), demonstram que a atividade da *arginase* medida nas células mononucleares do sangue, aumenta já nas primeiras 6 horas após a cirurgia e coincidem com o aumento da expressão da *arginase I*. A concentração dos resíduos metabólicos do óxido nítrico (ON) diminuíram de modo significativo, de modo que os autores concluem que o aumento da atividade de *arginase* pode interferir nas características imunológicas da resposta à cirurgia e que a *interleucina 10* (IL-10) pode modular a resposta da *arginase*.

A *L-arginina* é o substrato para a síntese de óxido nítrico (ON) pelas células endoteliais e pode, também, estar envolvida no mecanismo de produção de hiper-homocisteinemia. Quando em quantidades diminuídas de *L-arginina*, o ON se conjuga com o oxigênio para formar radicais superóxido, que irão lesar ainda mais o endotélio vascular.

JIN et al. ⁽⁵⁾ estudando a correlação entre este 3 fatores, descrevem que a administração de homocisteína a culturas de células endoteliais de aorta bovina reduziu a captação de *L-arginina* em 27% e os níveis celulares da proteína carreadora de *L-arginina* em 30%; deste modo a homocisteína ao reduzir a captação de *L-arginina* pode alterar a permeabilidade vascular devido a maior produção de radicais oxigênio e superóxido que potencializam o grau de lesão oxidativa.

VELARDEZ et al. ⁽⁶⁾ descrevem que o ON também afeta a atividade da ciclooxigenase e da lipooxigenase em diversos tecidos, podendo diminuir a atividade da lipooxigenase e aumentar a da ciclooxigenase, comprometendo a liberação de hormônios da hipófise anterior, efeitos estes que podem ser inibidos pela administração de *L-arginina*.

A produção de ON pelos macrófagos ativados pode exercer função no controle da infecção causada por micobacterias.

PETEROY-KELLY et al. ⁽⁷⁾ demonstraram que a infecção por *mycobacterium bovis*, assim como o uso de *interferon* gama, aumentam a captação celular de *L-arginina* e a produção de ON. Esta resposta pode ser devida a modificações do transportador de *L-arginina* e não apenas ao aumento da permeabilidade celular a esta substância.

TOUSOULIS et al ⁽⁸⁾ estudando o efeito da administração de *L-arginina* e de *D-arginina* em 24 pacientes portadores de doença coronariana obstrutiva, definem que a infusão intra-coronariana de *L-arginina* (50 micromol/min) implicou em dilatação superior a 10 % tanto nos casos de obstrução leve como nos de obstrução complexa; a magnitude da dilatação foi maior nos casos de estenose complexa e o efeito dilatador foi proporcional à gravidade da obstrução. Contudo, igual efeito não foi notado quando se administrou *D-arginina*, concluindo que o efeito descrito correlaciona-se com a deficiência parcial do substrato para a síntese de ON, da deficiência de *L-arginina* e da característica do complexo ateromatoso.

SUEMATSU et. al. ⁽⁹⁾ estudando o mecanismo cardioprotetor da *L-arginina* em modelos experimentais (ratos) de infarto do miocárdio, questionam o efeito isolado da administração deste aminoácido, tanto sobre a recuperação funcional pós-isquêmica como na diminuição da área infartada.

Contudo, em outro modelo experimental, JU et. al ⁽¹⁰⁾ demonstram que o aumento dos níveis de ON, conseqüente a maior oferta de *L-arginina*, foi essencial para a sobrevivência das células endoteliais da retina de ratos submetidas a isquemia transitória.

OHATA & NISHIDA ⁽¹¹⁾ estudando o efeito protetor da

administração de arginina sobre as lesões da mucosa gástrica submetidos a estresse, referem que este efeito é notado com a forma "L" (150-600 mg/Kg) e não com a forma "D" (600 mg/Kg) da *arginina*. Também associam o efeito preventivo das lesões gástricas, induzidas pelo estresse, ao mecanismo de inibição da infiltração neutrofílica mediado pelo óxido nítrico.

Outras situações nas quais mecanismos imunológicos podem estar envolvidos foram investigadas.

KOTARU et al. ⁽¹²⁾ estudando o mecanismo bronco-constritor desencadeado pela temperatura, descrevem que o ON produzido pelas células da árvore brônquica, têm importante papel no desencadeamento da asma induzida pelo frio.

PIATTI et al. ⁽¹³⁾ estudando os efeitos da administração de L-*arginina* sobre a resposta periférica e hepática à insulina, em pacientes diabéticos (Tipo II), não obesos, que receberam L-*arginina* (3g de 8/8 hs) durante 3 meses, concluem que a suplementação dietética com este aminoácido melhorou estas duas variáveis, mas foi insuficiente para normalizar a condição.

D'ANIELLO, TOLINO, FISHER ⁽¹⁴⁾ estudando 12 gestantes com Doença Hipertensiva da Gravidez (Pré-eclâmpsia), com idades cronológicas variando entre 28 e 35 anos e idade gestacional entre 35 e 36 semanas, analisaram a concentração sangüínea de aminoácidos e compararam com a de gestantes controle. Entre aquelas portadoras da doença, os níveis de L-*arginina* estavam acentuadamente mais baixos (cerca de 5 vezes; $P < 0,01$) do que as não doentes. Estes autores concluem que a determinação dos níveis de L-*arginina* durante a gravidez podem, potencialmente, constituir um marcador adicional para o diagnóstico precoce da condição.

Contudo, a suplementação com *arginina* pode representar risco adicional em função da ativação de algumas cadeias metabólicas associadas aos mecanismos de apoptose celular. São produtos do metabolismo da *arginina*, o óxido nítrico (tecidos periféricos) e o *glutamato* (sistema nervoso central), e estas substâncias estão envolvidas no processo de morte celular.

Analizando o processo de apoptose em células do tecido ósseo, TEIXEIRA et al. ⁽¹⁵⁾ descrevem que a elevação dos níveis de fósforo inorgânico, assim como a diminuição da produção de óxido nítrico podem acelerar o processo de apoptose em células da cartilagem epifisária. Neste mecanismo, o fósforo inorgânico irá diminuir o potencial de membrana mitocondrial e alterar a manutenção da homeostasia interna e a produção de energia. A síntese de óxido nítrico, por sua vez, irá manter a função mitocondrial. Deste modo, os autores consideram que o ON pode servir como mediador chave na cadeia de eventos ligados ao mecanismo de apoptose nas cartilagens, e que este fenômeno é ligado aos níveis de fósforo inorgânico.

CONCLUSÕES

Embora a importância da *arginina* em diversos processos metabólicos esteja sendo estudada, a diversidade de achados e os mecanismos de ação propostos ainda não estão esclarecidos.

Em cada tecido, em cada órgão, em cada sistema, os efeitos atribuídos a *arginina* se somam e a importância da adequada (a cada condição) oferta deste aminoácido ganha importância.

Com relação aos estudos referentes ao sistema imunológico, os resultados demonstram influência, em graus variados, em algumas situações de doença, citadas neste texto. Contudo, os resultados são, na sua imensa maioria, experimentais ou obtidos da observação de adultos, o que representa a necessidade de maior cautela ao se propor a suplementação para crianças.

Para estes pequenos pacientes, também os efeitos negativos, secundários à suplementação ou ao uso terapêutico da *arginina* devem ser abordados com maior critério, senão melhor conhecidos.

Bibliografia consultada

- 1) CULEBRAS-FERNANDEZ, J.M.; PAZ-ARIAS, R.; JORQUERA-PLAZA, F.; GARCIA DE LORENZO, A. - Nutricion en el paciente quirúrgico: inmunonutrition. *Nutr. Hosp.*, 16(3): 67-77, 2001
- 2) ALEXANDULATS, T.R.; COUTO, C.M.F.; SILVA, T.C.; CARVALHO, E.B.; TORRES, H.O. G. - Nutrição Enteral. In: ROCHA, M.O. C.; PEDROSO, E.R.P.; FONSECA, J.G.M. *Terapêutica Clínica*. 1a edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., 1998, 204-10.
- 3) RISO, S.; ALUFFI, P.; BRUGNANI, M.; FARINETTE, F.; PIA, F.; D'ANDREA, F. - Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin. Nutr.*, 19(6): 407-12, 2000.
- 4) TSUEI, B.J.; BERNARD, A. C.; SHANE, M.D.; SHIRLEY, L.A. ; MALEY, M.E.; BOULANGER, B.R.; KERNEY, P.A. ; OCHOA, J.B. - Surgery induces human mononuclear cell arginase I expression. *J. Trauma.*, 51(3): 497-502, 2001
- 5) JIN, L.; ABOU-MOHAMED, G.; CALDWELL, R.B.; CALDWELL, R.W. - Endothelial cell dysfunction in a model os oxidative stress. *Med. Sci. Monit.*, 7(4): 585-91, 2001.
- 6) VELARDEZ, M.O. ; OGANDO, D.; FRANCHI, A. M.; DUVILANSKI, B.H. - Role of nitric oxide in the metabolism of arachidonic acid in the rat anterior pituitary gland. *Mol. Cell Endocrinol.*, 172(1-2): 7-12, 2001
- 7) PETEROY-KELLY, M.; VENKETARAMAN, V.; CONNELL, N.D. - Effects of Mycobacterium bovis BCG infection on regulation of L-arginine uptake and synthesis of reactive nitrogen intermediates in J774.1 murine macrophages. *Infect. Immun.*, 69(9): 5823-31, 2001.
- 8) TOUSOULIS, D.; DAVIES, G.J.; TENTOLOURIS, C.; GOUMAS, G.; STEFANADIS, C.; TOUTOUZAS, P. - Vasomotor effects of L-arginine and D-arginine in stenotic atheromatous coronary plaque. *Heart*, 86(3): 296-301, 2001.
- 9) SUEMATSU, Y.; OHTSUKA, T.; HIRATA, Y.; MAEDA, K.; IMANAKA, K.; TAKAMOTO, S. - L-arginine given after ischaemic preconditioning can enhance cardioprotection in isolated rat hearts.
- 10) JU, W.K.; GWON, J.S.; KIM, K.Y.; OH, S.J.; KIM, S.Y.; CHUN, M.H. - Up-regulated eNOS protects blood-retinal barrier in the L-arginine treated ischemic rat retina. *Neuroreport.*, 12(11): 2405-9, 2001.
- 11) OHTA, Y.; NISHIDA, K. - Protective effect of L-arginine against stress-induced gastric mucosal lesions in rats and its relation to nitric oxide-mediated inhibition of neutrophil infiltration. *Pharmacol. Res.*, 43(6): 535-41, 2001.
- 12) KOTARU, C.; SKOWRONSKI, M.; CORENO, A. ; McFADDEN, E.R. - Inhibition of nitric oxide synthesis attenuates thermally induced asthma. *J. Appl. Physiol.*, 91(2): 703-8, 2001
- 13) PIATTI, P.M.; MONTI, L.D.; VALSECCHI, G.; MAGNI, F.; SETOLA, E.; MARCHESI, F.; GALLI-KIENLE, M.; POZZA, G.; ALBERTI, K.G. - Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 24(5): 875-80, 2001.
- 14) D'ANIELLO, G.; TOLINO, A. ; FISHER, G. - Plasma L-arginine is markedly redced in pregnant women affected by preeclampsia. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, 753(2): 427-31, 2001.
- 15) TEIXEIRA, C.C.; MANSFIELD, K.; HERTKOM, C.; ISCHIROPOULOS, H.; SHAPIRO, I.M. - Phosphate-induced chondrocyte apoptosis is linked to nitric oxide generation. *Am. J. Cell Physiol.*, 281(3): C833-9, 2001.

Omega-3

Relatora: Fernanda Luísa Ceragioli Oliveira

Os ácidos graxos são componentes essenciais de membranas celulares e estão envolvidos em diversos processos metabólicos, principalmente mecanismos de defesa, antiinflamatórios, de crescimento e de multiplicação celular. A composição lipídica da membrana celular determina a fluidez da membrana, a formação de receptores, capacidade de ligação das proteínas com receptores e ativação de vias metabólicas.

A nomenclatura OMEGA é definida segundo a numeração do carbono associada a primeira dupla ligação (3º, 6º ou 9º), a partir do radical metila. Esta classificação implica em características estruturais e funcionais destes ácidos graxos. Os principais representantes dos ácidos graxos poliinsaturados omega-6 são ácido linoléico (LA) e ácido aracdônico (AA); e dos omega-3, ácido linolênico (ALA), ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentanóico (EPA). Ressalta-se a importância da manutenção da proporção 5:1 entre o Omega 3 e 6 na dieta habitual e enteral devido ao fato que os ácidos graxos essenciais (LA e ALA) necessitam da mesma enzima (6-desaturase) para serem convertidos nos principais representantes das séries ácidos graxos AA (Omega-6) e DHA e EPA (Omega-3).

Os eicosanóides são produzidos nos tecidos, sendo responsáveis por formação de prostaglandinas e leucotrienos. A metabolização do AA por meio da enzima da cicloxigenase produz prostanglandinas da série 2 e leucotrienos da série 4, que promovem imunossupressão e inflamação. O EPA e o DHA produzem prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5, que atuam no processo anti-inflamatório e não inibem o sistema imune.

O DHA e o EPA interferem no sistema imune competindo com AA no metabolismo cicloxigenase na membrana celular. O AA em altas concentrações (1,5g/dia por 50 dias) compromete o sistema imunológico, destacando-se a proliferação linfocitária, produção de citocinas, resposta DTH e atividade de célula natural "Killer".

Tabela 1. Composição Porcentagem de Omega 3, 6 e 9 em fontes gorduras (%)

FONTE	Omega-3 %	Omega-6 %	Omega-9 %
Óleo de Milho		70	25
Óleo de Girassol I/II	2	60/11	25/86
Óleo de Soja	7	54	24
Óleo de Canola	11	28	60
Óleo de Peixe	37	1	13
Óleo de Oliva		10	71

Alexander, 1998

Outra característica importante é a diferente taxa de absorção, distribuição tecidual e clareamento dos ácidos graxos EPA e DHA. Após a suplementação, os níveis plasmáticos de EPA e DHA atingem o pico na 6^a e na 16^a semana de ingestão, respectivamente. Cessando-se a oferta contínua, o clareamento plasmático do DHA é mais lento comparado com o do EPA. O DHA incorpora-se no tecido extracirculatório como sistema nervoso central e tecido cardíaco, enquanto que o EPA concentra-se nos compartimentos circulatórios. Nos lipídeos plasmáticos, o DHA encontra-se em maior quantidade nos fosfolípidos e triglicérides e em menor quantidade nos ésteres de colesterol; o EPA concentra-se nos ésteres de colesterol e fosfolípidos.

Essas características fisiológicas de absorção e distribuição do EPA e DHA são responsáveis pelas diferenças de capacidade inibitória do sistema imunológico. Trabalhos demonstram que DHA parece ter menor ação inibitória ao sistema imune e maior capacidade inibitória ao processo inflamatório do que EPA.

Suplementação isolada de DHA (6g por dia) por 90 dias, que corresponde a 20g de óleo de peixe (DHA + EPA), em adultos jovens saudáveis, reduziu secreção de citocinas inflamatórias e ativação de células natural "killer", mas não houve modificação do número e da função das células B e T.

Sete estudos randomizados duplo cego, evidenciam que pacientes críticos que receberam dietas imunomoduladoras apresentavam redução de infecções e complicações em 50 a 75% e diminuição de 20% do tempo de hospitalização. Deve-se ressaltar que esta dieta contém outros nutracêuticos associados ao omega-3 (arginina, nucleotídeos, glutamina).

Não há dúvidas a respeito do efeito benéfico dos omega-3 nas doenças cardiovasculares, mas existem riscos de aumentar a suscetibilidade às infecções, como evidencia estudos experimentais demonstrando retardo no clareamento de bactérias e menor taxa de sobrevida.

Revisão efetuada por Alexander em 1998, relata os principais trabalhos randomizados duplo-cegos na literatura a respeito da ação do Omega-3, evidenciando seu efeito: no transplante renal (aumenta sobrevida do enxerto, redução da hipertensão arterial e episódios de rejeição); na artrite reumatóide (melhora clínica e redução do IL-1 e do uso de drogas antiinflamatórias não esteróides); na doença inflamatória intestinal (reduz em 50% a utilização de corticóides, diminui a atividade da doença e melhora histológica).

Estudos 'in vitro' e 'in vivo' em animais determinaram que EPA e DHA podem inibir diversas funções de células imunológicas, mas seus efeitos diferem no sistema imune e mecanismos associados. A interleucina -2 recombinante restaura parcialmente a inibição da proliferação linfocitária humana com EPA, mas este fato não acontece com DHA.

Estudos em humanos tendem a verificar o efeito da suplementação de sementes ricas em ALA, óleo de peixes ricos em EPA e DHA ou soluções purificadas de EPA e DHA no sistema imunológico. Não se sabe ao certo o efeito direto destes ácidos graxos individualmente, pois os processos de retroconversão e elongação dificultam a identificação do ácido graxo principal atuante.

A recomendação da quantidade necessária de ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) omega-3 DHA e EPA para proporcionar efeito antiinflamatório: relação omega-3: omega-6 → 10 a 5 : 1. A ingestão de 5g de ALA e 400mg EPA + DHA por dia parece ser dose segura para utilização no adulto. Não há parâmetros para crianças e adolescentes na literatura.

Tabela 2. Efeitos Omega-3 , 6 e 9 no Sistema Imunológico

AÇÕES	Omega 3	Omega 6	Omega 9
Resposta GVH	Diminui		Diminui
Sobrevivência auto-enxerto	Aumenta	Aumenta	Aumenta
Expressão TcR	Diminui		
Resposta fitomitogênica	Diminui	Diminui	Diminui
Resposta linfocitária à estímulo antigênico	Diminui	Diminui	
Função celular acessória	Diminui		
Resposta DTH	Diminui		
Expressão Ia	Diminui		

Alexander, 1998

Tabela 3.Efeitos dos Omega-3, 6 e 9 nos Processos Inflamatórios

AÇÕES	Omega 3	Omega 6	Omega 9
Expressão ICAM-I	Diminui		
Expressão VCAM-1	Diminui		
Expressão ELAM -1	Diminui		
Expressão L-selectina	Diminui		
Expressão LFA-1	Diminui		
Adesão Linfocitária	Diminui		
Adesão de Monócitos	Diminui		
Quimiotaxia Neutrófilos	Diminui		
Proteína C Reativa	Diminui		
Produção NO	Diminui	Aumenta	Aumenta
Produção Superóxido	Diminui	Aumenta	Aumenta

Alexander, 1998

Tabela 4. Efeitos Omega-3, 6 e 9 na Produção de Citoquinas – Interleucinas (IL)

AÇÕES	Omega 3	Omega 6	Omega 9
IL-1	Aumenta/Diminui	Aumenta	
IL-2	Diminui	Aumenta	Aumenta
IL-4	Diminui		Aumenta
IL-6	Diminui		
IL-8	Diminui		
IL-10	Diminui		
TGF-(	Diminui		
TNF- (	Diminui	Diminui/Aumenta	Diminui
IFN-(	Diminui	Aumenta	Aumenta

TGF- → - fator transformador de crescimento _ ,

TNF- → fator de necrose tumoral _ ,

IFN- → Interferon _

Alexander, 1998

Tabela 5. Efeitos Omega 3, 6 e 9 nas Vias Intracelulares

AÇÕES	Omega 3	Omega 6	Omega 9
Adenilciclase	Aumenta/Diminui	Aumenta	Aumenta
PKA	Aumenta/Diminui	Diminui	Aumenta/Diminui
PKC	Diminui	Aumenta	Diminui
NFkB		Aumenta	

Alexander, 1998

Bibliografia consultada

- * ALEXANDER, J.W. - Immunonutrition : the role of n-3 fatty acids. Nutrition, 1998; 14:627-33.
- * CONNOR, W.E. - Importance of n-3 fatty acids in health and disease. Am J. Clin. Nutr, 2000; 1(suppl): 171S-5S.
- * CORKEY, B. E.; DEENEY, J.T.; YANEY, G.C.; TORNHEIM, K.; PRENTKI, M. - The role of long-chain fatty acyl-CoA esters in (-cell signal transduction. J. Nutr., 2000; 130: 299S-304S.
- * DECKELBAUM, R.J. & CALDER, P.C. - Lipids in health and disease: quantity, quality and more. Curr.Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 2000; 3:93-4.
- * KELLEY, D.S. & RUDOLPH, I.L. - Effect of individual fatty acids of n-

6 and n-3 type on human immune status and role of eicosanoids. Nutrition, 2000; 16: 143-5.

- * PERDOMO, M. P.B. - Acidos grasos omega-3 y acidos grasos trans: impacto sobre la salud. Lecturas sobre Nutrition, 1998; 5:27-34.
- * SCHOLOERB, P.R. - Immune-enhancing diets: products, components and their rationales. JPEN, 2001; 25(2suppl): S3-S7.
- * STANDEN, J. & BIHARI, D. - Immunonutrition: an uptade. Curr.Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 2000; 3:149-57.
- * SPRECHER, H. - An update on the pathways of polyunsaturated fatty acid metabolism.. Curr.Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 1999; 2:913S-8.

Zinco

Relatora: Roseli Saccardo Sarni

INTRODUÇÃO

O zinco é um cofator essencial para inúmeras enzimas com múltiplas funções, especialmente, envolvidas no metabolismo de ácidos nucléicos e proteínas.

A deficiência de zinco afeta em maior proporção as células de multiplicação rápida como enterócitos, células de defesa e da pele.

PREVALÊNCIA

A deficiência de zinco nas últimas décadas passou a ganhar importância como problema nutricional mundial, uma vez que, tem sido demonstrado que esta carência ocorre em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A prevalência de ingestão deficiente deste micronutriente tem sido descrita em estudos conduzidos nos EUA, México, Porto Rico, Guatemala, Chile e Brasil e oscila entre 50 e 80 %⁵⁷ das referências (DRFs).

NECESSIDADES NUTRICIONAIS E FONTES

As referências de ingestão de zinco variam com a idade e sexo e podem ser resumidos na tabela abaixo:

IDADE		Dietary Reference Intakes (RDA) mg/dia
Lactentes	0-6 meses	2 *
	7-12 meses	3
Crianças	1-3 anos	3
	4-8 anos	5
Homens	9-13 anos	8
	14-18 anos	11
Mulheres	9-13 anos	8
	14-18 anos	9
Gestantes	≤ 18 anos	13
Lactantes	≤ 18 anos	7

Fonte: Institute of Medicine - Dietary Reference Intake, 2001

*AI

O leite humano a par de sua pequena concentração de zinco apresenta excelente biodisponibilidade deste elemento em decorrência da presença de lactoferrina e ácido cítrico. Há fornecimento de 1-2 mg/dia de zinco pelo leite materno nos 3 primeiros meses pós-parto com valores decrescentes com o progredir da lactação. No leite de vaca esta biodisponibilidade é prejudicada tendo em vista a quantidade de caseína e cálcio.

A presença de fitatos encontrados em maior quantidade nos cereais, legumes e vegetais folhosos prejudicam a digestão e absorção do zinco. Níveis molares de fitato:zinco acima de 20:1 são associados à baixa absorção deste catión. As fibras, cálcio, fósforo e polifenóis também podem comprometer sua absorção.

Os alimentos com melhor quantidade e biodisponibilidade de zinco são as carnes vermelhas, crustáceos, vísceras, ovos e peixes.

O zinco pode interagir com o ferro determinando pior absorção. Esta interação é mais evidente quando estes oligoelementos são administrados em solução, em especial, quando o ferro ultrapassa a dose de 25 mg; não sendo observada nos alimentos e nem em processos de fortificação⁵⁸.

O zinco influencia também o metabolismo da vitamina A atuando em dois níveis: transporte e a conversão de retinol a retinal que requer a participação de uma desidrogenase dependente de zinco e também, na síntese da proteína carreadora do retinol exercendo sua deficiência papel negativo na mobilização dos depósitos hepáticos de retinol com subsequente transporte a tecidos alvo. Entretanto, pesquisas ainda são inconclusivas em demonstrar o sinergismo destes dois micronutrientes e seu significado em saúde pública.

QUADRO CLÍNICO

Em crianças e adolescentes, a deficiência de zinco cursa com as seguintes manifestações: retardo do crescimento estatural, anorexia, ageusia, retardo na maturação sexual, lesões de pele, hepatoesplenomegalia, lesões periorificiais, diarreia, alopecia, fotofobia e alterações de comportamento. Tais manifestações são mais evidentes nas fases de crescimento rápido, tais como, lactentes e adolescentes. A acrodermatite enteropática é uma herança autossômica recessiva caracterizada por um erro inato no metabolismo do zinco dificultando sua incorporação celular e cursando com manifestações clínicas semelhantes à deficiência grave de zinco.

PARTICIPAÇÃO DO ZINCO NO SISTEMA IMUNE

Os linfócitos contêm 10 a 30 vezes mais zinco do que as células vermelhas e células de tecidos sólidos. Em estudos experimentais e clínicos foi observado que a deficiência de zinco causa; involução tímica, imunodeficiência humoral e celular, redução no número de linfócitos T-helper, diminuição no conteúdo de DNA tímico por redução na função da DNA polimerase com comprometimento na maturação dos linfócitos T e falha na função bactericida e de fagocitose dos neutrófilos. A suplementação com zinco induz à produção de citocinas pelas células mononucleares "in vitro", assim foi observado aumento nas interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral e interferon gama. A administração farmacológica de zinco é capaz de reverter a imunodeficiência que ocorre na acrodermatite enteropática (herança autossômica recessiva resultando na má-absorção de zinco).

DOENÇA DIARRÉICA E PNEUMOPATIAS

A diarreia afeta o estado nutricional de zinco por redução na ingestão, pior absorção intestinal e aumento nas perdas fecais. Estudos mostraram que crianças com níveis séricos de zinco inferiores a 60 mcg/dl apresentavam maior duração dos episódios respiratórios e diarreicos.

Os efeitos benéficos do zinco em crianças com doença diarreica envolvem sua participação na síntese proteica e do DNA principalmente, nos tecidos com alta taxa de regeneração como trato gastrointestinal e sistema imune; aumento da atividade das dissacaridasas; diminuição da permeabilidade da mucosa a macromoléculas e da absorção de sódio e água.

Em recente metanálise avaliando-se os efeitos da suplementação de zinco na prevenção da diarreia e pneumonia em crianças vivendo em países em desenvolvimento. A análise envolveu 7 estudos com uso de longa duração (suplementação por 12 a 54 semanas) com 1 a 2 vezes a RDA, 5 a 7 vezes/semana de zinco elementar e três estudos de curta duração com utilização de 2 a 4 vezes a RDA diariamente, por 2 semanas. A suplementação foi associada com redução substancial nas taxas de diarreia e pneumonia em menores de cinco anos, as duas principais causas de mortalidade em países em desenvolvimento.

SIDA

A deficiência secundária de zinco tem sido verificada em adultos infectados pelo HIV e estudos "in vitro" sugerem que o zinco pode ter ação anti-viral.

Estudo realizado em 13 crianças entre 1,5 e 10 anos de idade com SIDA e contagem de CD4 < 500/mm³ e recebendo 1,8 a 2,2 mg/kg/di por 3 a 4 semanas não demonstraram benefícios expressivos no aumento do CD4 e na redução dos níveis de antígeno p24 após suplementação.

Na prevenção da transmissão vertical do HIV o papel do zinco ainda é impreciso.

MALÁRIA

A suplementação com 12,5 mg de zinco em 685 crianças africanas avaliadas em estudo duplo-cego e randômico mostrou que a suplementação não apresentou impacto na morbidade por malária falciparum mas reduziu a morbidade associada à diarreia.

DESNUTRIÇÃO

Em crianças desnutridas graves, entretanto, os benefícios da suplementação de zinco na morbi-mortalidade por processos infecciosos foi evidenciada em vários estudos da literatura que fizeram com que a OMS preconiza-se sua utilização. Especial atenção deve ser dada à dose, uma vez que, estudos utilizando 6 mg/kg/dia de zinco em crianças desnutridas foram associados com elevação da mortalidade.

PACIENTES CRÍTICOS EM REGIME DE TERAPIA INTENSIVA

Em recente publicação do “Clinical Nutrition and Metabolism Group Symposium on – Nutrition in the severely-injured patient” foi reforçada a participação dos micronutrientes, incluindo o zinco, na morbi-mortalidade de pacientes críticos (incluindo sepse) que frequentemente demoram a atingir suas necessidades de micronutrientes em períodos críticos. Baseados em estudos em adultos recomendou-se a utilização de 10 mg/dia para pacientes em regime de terapia intensiva e 40 mg/dia para queimados. Até o momento não há recomendações para crianças nessa condição clínica.

DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA

Estado Nutricional de Zinco

A anamnese nutricional incluindo a realização de inquéritos nos permite conhecer os padrões de ingestão de zinco.

A manutenção de ingestão adequada de zinco deve ser sempre lembrada nas orientações realizadas por

profissionais de saúde.

O nível sérico só poderia ser utilizado para avaliar o estado de zinco em condições de depleção aguda. Tal fato se deve ao zinco ser um íon predominantemente intracelular e suas maiores concentrações corporais ocorrerem no músculo esquelético e ossos. Os métodos laboratoriais mais utilizados para avaliar a deficiência crônica se dividem em diretos: zinco leucocitário e eritrocitário, ou indiretos como a atividade da 5 nucleotidase e concentração de metalotioneína eritrocitária. Estes métodos mais sofisticados, incluindo técnicas de isótopos estáveis, tornam difícil a avaliação do estado nutricional de zinco em termos populacionais, em especial, nos países em desenvolvimento.

Tratamento

Em lactentes desnutridos e/ou com doença diarreica persistente utiliza-se 2 mg/kg/dia de zinco (máximo de 20 mg/dia) na fase de recuperação nutricional. Este deve ser administrado na forma de sulfato ou acetato.

Não dispomos de estudos em crianças utilizando preparações com zinco quelato. Em adultos preparações com Zn-histidina determinaram nível sérico 25% superior ao quando sulfato de Zn foi utilizado. A utilização de 15 mg de zinco/dia na forma de zinco histidina correspondeu a 45 mg de Zn como sulfato.

A administração parenteral de zinco preconizada é de 400 ug/kg/dia e 150 ug/kg/dia para recém-nascidos pré-termo e a termo, respectivamente. Em crianças maiores utiliza-se 50 ug/kg/dia. Tal administração pode ser realizado em soluções contendo mistura de oligoelementos ou na forma de acetato de zinco.

Bibliografia consultada

- Christian P, West Jr, KP. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998;68 (suppl):435-41.
- De Angelis RC. Fome oculta, impacto para a população do Brasil. São Paulo: Atheneu, 1999.p:89-95.
- Monte CMG. Desnutrição: um desafio secular à nutrição infantil. *J.Pediatr* 2000; 76:285S-297S.
- Muller O, Becker H, Baltussen A, Ye Y, Diallo DA, Konate AT, Gbangou A, Kouyate B, Garenne M. Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in West African children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 322:1567-70.
- Ripa S, Ripa R. Zinc and immune function. *Minerva Med* 1995;86(7-8):315-8.
- Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia M, Caro R, De Paoli T, Hager A, Weil R, Boccio J. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutr Res* 2000; 20:737-55.
- Schölmerich J, Freudemann A, Kötting E, Wietholtz H, Steiert B, Löhle E, Häussinger D, Gerok W. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I Comparison with zinc sulfate in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1480-6.
- Shenkin ^a Micronutrients in the severely injured patient. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:451-6.
- Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68:442-6.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, 1999.
- Zinc Investigators Collaborative Group. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 1999; 135:689-97.

Cromo

Relatora: Virgínia Resende Silva Weffort

O Cromo (Cr) é um elemento metálico de transição (número atômico 24, peso atômico 51,996), consideravelmente raro. Biologicamente, forma compostos com valências + 3 (Cr III) e + 6 (Cr VI).

As reservas corporais variam entre 0,4 a 6 mg, sendo relativamente maiores em recém-nascidos do que em adultos ou idosos.

FUNÇÕES

O cromo é um nutriente essencial para a ação hipoglicemiante da insulina e normalidade do metabolismo das gorduras. O Cr III é a forma biologicamente mais ativa, faz parte da molécula do fator de tolerância à glicose (FTG-Cr) que potencializa a função normal da insulina, incluindo a promoção da entrada da glicose para o interior das células, onde é processada até gás carbônico ou entra na síntese de gorduras. Portanto, o cromo é essencial para o efeito da insulina no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras. A ingestão insuficiente de cromo na dieta produz sinais e sintomas semelhantes aos observados no diabetes e nas doenças cardiovasculares.

O mecanismo de ação do FTG-Cr não é bem conhecido, mas acredita-se que auxilie na ligação entre a molécula de insulina e seus receptores celulares.

Borella & Bargellini, (1993) estudando o efeito do Cr VI em cultura de linfócitos humanos, referem que o Cr VI induz a redução da blastogênese e a produção de imunoglobulina em relação a sua capacidade de entrar na célula. Kegley et al, (1996) observavam que a administração do complexo cromo – ácido nicotínico em vacas, aumenta a função imune das células, o que não foi observado pelo mesmo autor em 1997, em novilhos. Arthington et al (1997) também não encontraram alteração da resposta imune usando altas doses de cromo em vacas.

METABOLISMO ORGÂNICO

A absorção intestinal de cromo é baixa, entre 0,5 e 2% do total ingerido. O cromo orgânico e o CrVI são melhores absorvidos. Após absorção do CrVI, ele é rapidamente reduzido à forma biologicamente ativa, a trivalente. O cromo absorvido liga-se à transferrina, à albumina e, provavelmente, às globulinas. A maior parte do cromo absorvido é excretada pelos rins.

FONTES

O cromo está presente nos alimentos na forma inorgânica ou em complexos orgânicos. As melhores fontes alimentares de cromo são: fermentos biológicos, carnes e grãos integrais. O leite e derivados são pobres em cromo, assim como as frutas e verduras, que dependem da composição do solo onde o vegetal foi cultivado. Quanto mais refinado e processado o alimento, menos cromo ele contém.

NECESSIDADES DIÁRIAS RECOMENDADA (FBN/NAS, 1989)

- Menor de 1 ano: 10 a 60 mcg
- Entre 1 e 3 anos: 20 a 80 mcg
- Entre 4 e 6 anos: 30 a 120 mcg
- Entre 7 e 10 anos: 50 a 150 mcg
- Maiores de 10 anos: 75 a 250 mcg

Quando o paciente está em nutrição parenteral prolongada, níveis de 10 a 20 mcg/dia são considerados adequados.

Encontramos 0,20 mcg/ml de Cromo no Olipid 4®; 1,0mcg/ml no Ped Element®; 18mcg/100g de Cromo no Nutren1.0®; 17mcg/100g no Nutren

Fibras®; 19mcg/100g no Peptamen®; 30mcg/1000ml no Peptamen Júnior®; 15mcg/100g no Neocate®.

Nos casos de reservas corporais diminuídas ou nas condições que podem requerer maior aporte de cromo, como nas dietas muito ricas em açúcares, exercício físico extenuado e situações de resposta de fase aguda, incluindo traumatismos físicos, infecções e determinadas neoplasias, os limites superiores servem como parâmetros para reposição.

DOSAGEM DO CROMO

As dosagens de cromo podem ser feitas no sangue, urina e cabelos, geralmente através de espectrofotometria de absorção atômica. Porém, nenhum destes exames mede com precisão os níveis corporais.

TOXICIDADE DO CROMO

A suplementação indiscriminada do cromo tem sido citada como não fisiológica e potencialmente perigosa. A forma hexavalente do cromo possui fortes propriedades oxidantes, sendo muito mais tóxica do que sua forma trivalente. Em altas doses está associado a doenças que incluem dermatoses alérgicas, úlceras, asma ocupacional. O acúmulo de Cr III nos tecidos humanos pode afetar as moléculas de DNA e predispor-las à carcinogênese.

A intoxicação aguda geralmente se deve à ingestão excessiva de cromo hexavalente e algumas vezes à exposição em indústrias como no caso de soldadores e trabalhadores em curtumes. Os efeitos da intoxicação crônica se devem à exposição ocupacional, poluição ambiental e contaminação de alimentos.

Bibliografia consultada

- ANDERSON R.A. Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul Toxicol Pharmacol.*, 26: 35-41, 1997.
- BORELLA, P. & BARGELLINI, A. Effects of trace elements on immune system: results in cultured human lymphocytes. *J. Trace Elem Electrolytes Health Dis.*, 7:231-3, 1993.
- ARTINGTON, J.D. et al. Supplemental dietary chromium does not influence ACTH, cortisol, or immune responses in young calves inoculated with bovine herpesvirus-1. *J. Anim Sci.*, 75:217-23, 1997.
- CUNHA, D.F. & CARVALHO DA CUNHA, S.F. Microminerais. In: Dutra-de-Oliveira, J.E. & Marchini, J.S. *Ciências Nutricionais*. Sarvier, São Paulo, 1998. Pp. 157-158.
- DUCROS, V. Chromium metabolism. A literature review. *Biol. Trace Elem. Res.*, 32:65-77, 1992.
- Food and Nutrition Board (FNB), National Research Council, NAS. *Recommended dietary allowances*, 10^a ed. Washington (DC): National Academy press; 1989.
- JEEJEBHOY, K.N. The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potential toxin. *Nutr Ver.*, 57:329-35, 1999.
- KEGLEY, E.B.; SPEARS, J.W.; BROWN, T.T.Jr. Immune response and disease resistance of calves fed chromium nicotinic acid complex or chromium chloride. *J. Dairy Sci.*, 79:1278-83, 1996.
- KEGLEY, E.B.; SPEARS, J.W.; BROWN, T.T.Jr. Effect of shipping and chromium supplementation on performance, immune response, and disease resistance of steers. *J. Anim Sci.*, 75:1956-64, 1997.
- MERTZ, W. Chromium in human nutrition: a review. *J. Nutr.*, 123:626-633, 1993.
- PREUSS, H.G. & ANDERSON R.A. Chromium update: examining recent literature 1997-1998. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1: 509-12, 1998.
- STEAM, D.M. Is chromium a trace essential metal? *Biofactors*, 11: 149-62, 2000.
- VAN HEUGTEN, E.V. & SPEARS, J.W. Immune response and growth of stressed weanling pigs fed diets supplemented with organic or inorganic forms of chromium. *J. Anim. Sci.*, 75:409-16, 1997.

Selênio

Relatora: Maria Marlene de Souza Pires

INTRODUÇÃO

O selênio (Se) é um elemento, relativamente raro, de número atômico 34 e peso 78,96. Foi identificado pela primeira vez em 1817 por John Jacob Berzelius. Em 1957 Schwarz e Foltz reportaram que o selênio seria um elemento traço essencial, pois prevenia a necrose hepática em ratos com deficiência de vitamina E. Em 1959 foi feito o primeiro relato relacionando o selênio com o sistema imune, quando se observou a incorporação do mesmo a uma proteína leucocitária, mais tarde identificada como glutathione peroxidase (GPX). A importância do selênio para o homem somente foi evidenciada em 1973, quando a seleno-enzima glutathione peroxidase (GPX) foi identificada como sendo vital na proteção das membranas celulares e subcelulares. Em 1979 cientistas chineses demonstraram que a suplementação com selênio prevenia o desenvolvimento da doença de Keshan, miocardiopatia que ocorria em crianças e gestantes (moradoras de locais com solo pobre em selênio). Burk e cols. fizeram grandes progressos na purificação e caracterização de suas selenoproteínas P.

O selênio também está envolvido na conversão do T4 em T3, forma mais ativa do hormônio tireoideano. A baixa ingestão de selênio altera a função tireoideana, diminuindo os níveis de T₃, simultaneamente ao aumento de T₄.

As selenoproteínas também são importantes na formação do espermatozoide, no funcionamento da próstata e da função imunológica normal, particularmente da imunidade mediada por células. Presume-se que a selenoproteína P plasmática exerça ação antioxidante extracelular ou esteja envolvida no transporte do selênio.

SELÊNIO E SAÚDE HUMANA

O selênio é um componente das selenoproteínas, algumas das quais têm importantes funções enzimáticas. Aproximadamente 35 selenoproteínas foram identificadas, porém muitas desempenham funções que ainda não foram completamente esclarecidas. O selênio tem importantes repercussões à saúde particularmente em relação à resposta imune e à prevenção do câncer, que se encontram não exclusivamente relacionadas a estas funções enzimáticas.

QUADRO CLÍNICO

Deficiência: O estado nutricional do selênio pode ser avaliado por indicadores bioquímicos como os níveis séricos de selênio, que geralmente refletem sua ingestão recente; os níveis de selênio nas hemácias refletem uma ingestão de longo tempo. A atividade plasmática da glutathione peroxidase também tem sido usada, assim como as concentrações em unhas e cabelos. A dosagem da selenoproteína P plasmática tem-se mostrado útil, já que seus níveis se correlacionam positivamente com os da glutathione reductase extracelular e do selênio sérico.

Existem evidências de que a mínima deficiência de selênio pode trazer consequências adversas, como a susceptibilidade a doenças e prejuízo da manutenção de um estado ótimo de saúde. O estado carencial de selênio pode contribuir com a etiologia ou exacerbar a progressão da doença.

Nas regiões com solo pobre em selênio foram relatados casos de miocardiopatia e osteoartrite deformante, respectivamente conhecidas como Doença de Keshan e Doença de Kashin-Beck.

Nos pacientes com Doença de Chagas, a deficiência de selênio parece ser um marcador biológico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, além de estar relacionada com a progressão da doença. A deficiência de selênio parece contribuir para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva em crianças com kwashiorkor e marasmo-kwashiorkor.

Em estudo realizado na Finlândia demonstrou-se que baixos níveis séricos de selênio parecem estar associados com o aumento do risco de câncer de pulmão. Foram coletadas amostras séricas de aproximadamente 9.000 pacientes do Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey nos períodos de 1968 a 1971 e de 1973 a 1976. Até 1991, 95 pacientes tinham tido diagnóstico de câncer de pulmão. Os pesquisadores dosaram então os níveis séricos de selênio neste grupo e em 190 pacientes controles do mesmo grupo, observando uma relação inversa entre a incidência de câncer de pulmão e os níveis séricos de selênio.

A deficiência de selênio é comum em renais crônicos em hemodiálise prolongada, situação em que também ocorre comprometimento do sistema antioxidativo, com lesão tecidual por radicais livres. A suplementação de selênio, nestes casos aumenta os níveis séricos de selênio e da glutathione peroxidase plasmática e eritrocitária e otimiza o sistema de purificação de radicais livres de oxigênio.

A deficiência de selênio resulta em um aumento significativo do colesterol plasmático. Dietas pobres em selênio aumentam duas a três vezes o risco de doença cardíaca, quando comparados com pessoas ingerindo dietas ricas em selênio. As enzimas que contêm selênio diminuem a oxidação das lipoproteínas e protegem as artérias contra o depósito de colesterol. É, portanto consenso que o selênio tem ação importante no mecanismo antiateroma.

Estudos epidemiológicos, ainda controversos associam a alta ingestão de selênio com o reduzido risco de desenvolvimento de câncer.

A doença de Keshan, uma miocardiopatia endêmica juvenil que acomete também mulheres em fase reprodutiva, observada na China, parece resultar da

interação de diversos fatores, incluindo a deficiência de selênio, de vitamina E e ácidos graxos poliinsaturados e possivelmente de um agente infeccioso (vírus Cocksackie). Já a doença de Kashin-Beck é uma osteoartropatia endêmica que também foi ligada com o baixo estado de selênio. Esta doença acomete principalmente crianças entre 5 a 13 anos que vivem em certas regiões da China e da antiga União Soviética.

Doenças relacionadas com deficiência de Selênio:

- Câncer
- Doenças degenerativas
- Deficiências imunológicas
- Artrite Reumatóide
- Doenças cardíacas

Vírus HIV: Existem evidências de que a deficiência do selênio contribuiria de forma negativa na evolução da infecção pelo HIV, e de que a sua suplementação poderia auxiliar no tratamento por ser um potente inibidor da replicação viral in vitro. A progressão da infecção pelo HIV ocorre paralelamente à perda progressiva das células CD4 T helper. Mais de 20 estudos relatam o declínio progressivo dos níveis plasmáticos de selênio paralelamente à perda progressiva das células CD4 na infecção pelo HIV. Este declínio do selênio ocorre mesmo em estágios iniciais da doença quando a desnutrição ou a má-absorção não pode ser um cofator associado. É fato que o selênio plasmático é um forte fator preditor do desfecho da infecção pelo HIV. Baum e colaboradores mostraram que os pacientes HIV que eram selênio deficientes tinham 20 vezes maior chance de morrer de causas HIV relacionadas do que aqueles com níveis adequados ($p < 0,0001$). A deficiência de selênio é considerada por estes pesquisadores como a concentração plasmática igual ou menor do que 85 $\mu\text{g/L}$, uma concentração não atingida em muitos países do norte da Europa, onde, por exemplo, um estudo escocês encontrou uma concentração média de 60 $\mu\text{g/L}$. Baun e colaboradores demonstraram que a presença de baixos níveis de selênio é um fator de risco significativamente

maior para a mortalidade do que a contagem de células T, por um fator de 16, e confere um risco significativamente maior que a deficiência de qualquer outro nutriente já investigado. Em pacientes com HIV, a deficiência de selênio também está associada a um maior risco relativo do desenvolvimento de infecções por micobactérias. Em crianças infectadas pelo HIV, os baixos níveis de selênio plasmático estavam significativamente e independentemente relacionados à mortalidade e progressão mais rápida da doença (risco relativo 5.96, $p=0,02$). O selênio parece também ter um efeito protetor contra a progressão para a condição de câncer hepático nos indivíduos infectados pelo vírus da hepatite (B ou C).

FONTES

O selênio encontrado no solo é incorporado a cadeia alimentar através dos vegetais, e conseqüentemente dos animais que deles se alimentam. Dessa forma, está presente nos alimentos ligados a dois aminoácidos modificados, a selenocisteína (origem animal) e a selenometionina (origem vegetal), sendo a sua concentração dependente do teor de selênio no solo.

Há muitas regiões seleníferas ricas desse micronutriente como a Venezuela e outras pobres como, por exemplo, Keshan na China. As chuvas ácidas reduzem o teor de selênio dos vegetais. De forma geral, quanto maior o conteúdo de proteína no alimento, maior a quantidade de selênio. O selênio está presente em boa quantidade em alimentos como o aipo, alho, brócolis, cebola, cereais integrais, cogumelos, farelo de trigo, fígado, frango, vísceras, peixes, atum, frutos do mar, gema de ovo, germe de trigo, pepino e repolho. A castanha-do-pará tem altos níveis de selênio (16 a 30 $\mu\text{g/g}$), em contraste com a maioria dos alimentos, que contém entre 0,01 e 1 $\mu\text{g/g}$. Frutas e verduras em geral são pobres em selênio, mas podem ser uma boa fonte desse nutriente se o solo for adubado ou previamente rico em selênio. Vegetarianos que não comem ovos têm uma necessidade aumentada de selênio. O conteúdo de selênio nos alimentos é dependente do selênio do solo, que pode variar em seu conteúdo em até 200 vezes.

Os níveis de selênio no leite humano são menores que no leite de vaca, no entanto o leite humano apresenta pouco risco tanto de deficiência quanto de excesso devido a sua biodisponibilidade, sendo a situação nutricional de selênio melhor em lactentes amamentados ao seio. O leite humano contém adequado nível de selênio (entre 15 e 20 $\mu\text{g/l}$). O efeito da cocção parece ser pequeno na biodisponibilidade de selênio no alimento.

A ingestão de selênio é adequada para a maioria das pessoas que habitualmente ingerem alimentação variada e com quantidade de energia suficiente. Indivíduos desnutridos, ingerindo dietas muito restritivas ou submetidos à nutrição parenteral prolongada, podem constituir grupos de risco para deficiência de selênio. Os sintomas descritos nesses casos se caracterizam por macrocitose, redução da movimentação, dor muscular, aumento da creatinoquinase e pseudoalbinismo, todos corrigidos após a administração de selênio.

METABOLISMO

A eficiência da absorção intestinal do selênio inorgânico varia entre 50 e 80%. As formas orgânicas, selenocisteína e selenometionina são re-utilizadas pelo organismo de forma mais eficiente. O selênio apresenta importante papel em várias vias metabólicas, tendo sido identificadas mais de 30 seleno-proteínas e caracterizada a função biológica da metade. Aproximadamente 60% do selênio no plasma se encontra incorporado em seleno-proteína P, que contém moléculas de selênio na forma de selenocisteína. A seleno-proteína P parece servir como transportador do selênio, facilitando sua distribuição corporal. A presença da seleno-proteína P em vários tecidos sugere a possibilidade de que tenha muitas outras funções ainda não desvendadas. A seleno-proteína iodotironina deiodinase apresenta papel fundamental na conversão da tiroxina (T4) em triiodotironina (T3), enquanto que a seleno-proteína W está envolvida no metabolismo muscular. Para bioatividade e síntese de algumas seleno-proteínas, o selênio deve estar presente numa forma intermediária "selenide-like", se incorporando a resíduos de selenocisteína, que geralmente é o sítio ativo das

selenoproteínas. Após absorção, o selênio, se acumula em fígado e rins, principalmente ligado a GPX. Os níveis plasmáticos normais variam de uma região para outra, na dependência da quantidade de selênio nos alimentos. A principal via de eliminação do selênio é a renal (50 a 60% do total), diminuindo sua excreção quando o aporte alimentar é insuficiente.

FUNÇÃO IMUNE

Vários estudos sugerem que a deficiência de selênio está acompanhada da perda da imunocompetência, possivelmente não se desconsiderando o fato de que o selênio encontra-se normalmente em quantidades significativas nos tecidos relacionados à função imune como o fígado, baço e linfonodos. Tanto a imunidade celular como a imunidade humoral podem estar comprometidas.

De forma comparativa a suplementação com selênio, mesmo nos indivíduos "selenosuficientes", tem importante efeito estimulante ao sistema imune, incluindo um aumento da proliferação das células T ativadas (expansão clonal). Os linfócitos de voluntários suplementados com 200 µg por dia de selênio (como sódio selenito) mostraram um aumento da resposta à estimulação antigênica e uma maior capacidade de desenvolvimento de linfócitos citotóxicos com maior destruição das células tumorais. A atividade das células natural-killer mostrou-se também aumentada. A suplementação resultou num aumento de 118% da citotoxicidade tumoral mediada pelos linfócitos citotóxicos e na elevação de 82% da atividade das células natural killer quando comparados ao nível basal.

O mecanismo parece estar intimamente relacionado à capacidade do selênio de regular a expressão dos receptores a citocina reguladora de crescimento, a interleucina-2, na superfície de linfócitos ativados e de células natural killer, facilitando a sua interação com a interleucina-2. Esta interação é crucial para a expansão clonal e diferenciação de células T citotóxicas.

As células do sistema imune podem ter uma importante necessidade funcional de selênio. As células T ativadas

mostram uma elevação da atividade da selenofosfato sintetase controlada em direção à síntese de selenocisteína, que mostra a importância das selenoproteínas na ativação da função das células T e para o controle da resposta imune. Os RNA mensageiros de vários genes relacionados à célula T (subunidade α do receptor de interleucina-2, CD α) têm a capacidade teórica de decodificar selenoproteínas, sugerindo que os papéis do selênio no sistema imune pode ser mais diversificado do que o previamente conhecido.

A suplementação de selênio parece impulsionar a imunidade celular por meio de três mecanismos:

1. regula a expressão do receptor de alta afinidade a interleucina-2 das células T, proporciona também um veículo para aumentar a resposta das células T, com conseqüente estimulação da produção de anticorpos pelos linfócitos B;
2. previne dano induzido pelo estresse oxidativo a imunidade celular.
3. altera a agregação plaquetária através da diminuição da produção de leucotrienos

NECESSIDADES E SUPLEMENTAÇÃO

O selênio protege compostos orgânicos intracelulares contra a luz ultravioleta, fenômeno envolvido na carcinogênese, justificando a suplementação com selênio na prevenção do câncer de pele em pessoas predispostas e vivendo em regiões com solo pobre nesse micronutriente. Tem sido sugerido que o selênio tem potencial na quimioprevenção da neoplasia colorretal e como coadjuvante no tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, com melhora importante da resposta imune celular.

Em pacientes graves, a suplementação com selênio contribui para diminuição da falência de múltiplos órgãos e sistemas, principalmente a insuficiência renal e respiratória. Foi observado também, diminuição da incidência de infecção secundária em pacientes politraumatizados e grandes queimados.

RECOMENDAÇÕES

Embora sejam bem conhecidas as necessidades diárias de selênio ainda não se conhece a dose adequada para a função imunomoduladora.

As referências de ingestão (DRIs) de Selênio variam com a idade e sexo e podem ser resumidos na tabela abaixo:

Recomendações alimentares de selênio ($\mu\text{g}/\text{dia}$) para crianças, homens e mulheres em diferentes faixas etárias.

IDADE		Dietary Reference Intakes (RDA) $\mu\text{g}/\text{dia}$
Lactentes	0-6 meses	15*
	7-12 meses	20*
Crianças	1-3 anos	20
	4-8 anos	30
Homens	9-13 anos	40
	14-18 anos	55
Mulheres	9-13 anos	40
	14-18 anos	55
Gestantes	≤ 18 anos	60
Lactantes	≤ 18 anos	70

Fonte: Institute of Medicine - Dietary Reference Intake, 2001

*AI

TOXICIDADE

O selênio em si parece não ser tóxico, mas determinados selenídeos de hidrogênio têm grande toxicidade, semelhantes ao arsênico. Chineses ingerindo quantidades excessivas de selênio ($1.000 \mu\text{g}/\text{dia}$), na tentativa de profilaxia da doença de Keshan, desenvolveram espessamento de unhas, aroma de alho no hálito, anemia e perda de cabelos e unhas. Em síntese, são relatados como sintomas de superdosagem: diarreia; enfraquecimento de unhas; odor de alho no hálito e suor; perda de cabelo; irritabilidade; prurido; gosto metálico; náusea e vômitos; fadiga incomum e astenia.

Bibliografia consultada

- Rivera, MT, de Souza, AP, Moreno, AH, Xavier, SS, Gomes, JA, Rocha, MO, Correa-Oliveira, R, Neves, J, Vanderpas, J, Araujo-Jorge, TC. Progressive Chagas' cardiomyopathy is associated with low selenium levels. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, 66(6):706-12.
- Rayman, MP, Rayman, MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc*, 2002, 61(2):203-15.
- Shor-Posner, G, Miguez, MJ, Pineda, LM, Rodriguez, A, Ruiz, P, Castillo, G, Burbano, X, Lecusay, R, Baum, M. Impact of selenium status on the pathogenesis of mycobacterial disease in HIV-1-infected drug users during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29(2):169-73.
- Brown, KM, Arthur, JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*; 2001, 4(2B):593-9.
- Neve, J. Selenium as a "nutraceutical": how to conciliate physiological and supra-nutritional effects for an essential trace element, 2002, 5(6):1-9.
- Gartner, R, Albrich, W, Angstwurm, MW. The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *Biofactors*, 2001, 14(1-4):199-204.
- Kiremidjian-Schumacher, L., Roy, M. Effect of selenium on the immunocompetence of patients with head and neck cancer and on adoptive immunotherapy of early and established lesions. *Biofactors*, 2001, 14(1-4):161-8.
- Manar, MJ, MacPherson, GD, Mcardle, F, Jackson, MJ, Hart, CA. Selenium status, kwashiorkor and congestive heart failure. *Acta Paediatr*, 2001, 90(8):950-2.
- Baum MK, Miguez-Burbano MJ, Campa A, Shor-Posner G. Selenium and interleukins in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2000; 182 Suppl 1: S69-73.
- Beck MA. Selenium and host defense towards viruses. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 707-11.
- Brown KM, Pickard K, Nicol F, Beckett GF, Duthie GG, Arthur JR. Effects of organic and inorganic selenium supplementation on selenoenzyme activity in blood lymphocytes granulocytes platelets and erythrocytes. *Clin Sci* 2000; 98: 593-9
- Erickson KL, Medina EA, Hubbard NE. Micronutrientes and innate immunity. *J Infect Dis* 2000; 182 Suppl 1: S5-10.
- Lacetera N, Bernabucci U, Ronchi B, Nardone A. The effects of injectable sodium selenite in immune function and milk production in Sardinian sheep receiving adequate dietary. *Vet Res* 1999; 30:363-70.
- McKenzie RC, Rafferty TS, Beckett GJ. Selenium: an essential element for immune function. *Immunology Today* 1998; 19: 342-5.
- Neve J. Physiological and nutritional importance of selenium. *Experientia* 1991; 47:187-93.
- Patrick L. Nutrients and HIV: part one - beta carotene and selenium. *Altern Med Rev* 1999; 4:403-13.
- Ravaglia G; Forti P; Maioli F; Bastagli L; Facchini A; Mariani E; Savarino L; Sassi S; Cucinotta D; Lenaz G. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 590-8.

Nucleotídeos

Relatores: Ary Lopes Cardoso e Alfredo Cantalice

1 – DEFINIÇÃO

São as unidades básicas dos ácidos nucléicos DNA e RNA, componentes intracelulares de baixo peso molecular que participam de numerosos processos bioquímicos. Destacam-se as reações de transferência de energia e modulação da atividade de diversos enzimas.

Os nucleotídeos consistem de uma base nitrogenada e um carboidrato (uma pentose). A esse conjunto se ligam de 1 a 3 grupos fosfatos. Os principais representantes envolvidos numa grande variedade de processos biológicos são os desoxirribonucleotídeos, em que a pentose desoxirribose é usada no DNA, e os ribonucleotídeos, onde a pentose é a ribose que é usada no RNA.

Os de interesse primário são as formas de monofosfato de adenosina (AMP), guanosina (GMP), inosina (IMP), citidina (CMP) e uridina (UMP).

Habitualmente os nucleotídeos não são considerados essenciais uma vez que podem ser sintetizados no organismo. No entanto em situações de grande demanda metabólica, como aquela que acontece no período neonatal, quando existe uma grande proliferação celular, o suprimento endógeno pode não ser suficiente para suprir as necessidades, e dessa forma eles se tornam semi-essenciais ou condicionalmente essenciais.

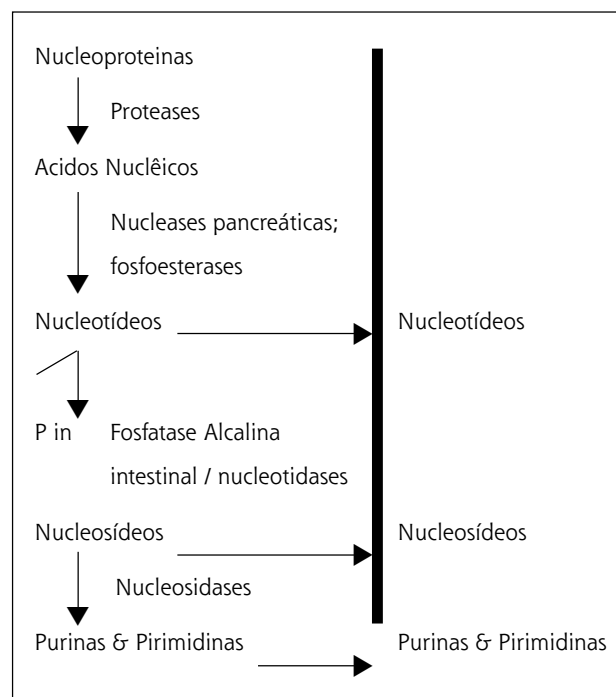
2 – METABOLISMO

O leite materno é a principal fonte exógena de nucleotídeos: 2 a 5% do nitrogênio não protéico é constituído por eles. Essas quantidades correspondem a 25% do nitrogênio total do leite humano. Nas fórmulas baseadas em leite de vaca apenas 2% do nitrogênio total corresponde a essa fração, o que evidencia a importância do leite materno como fonte desse nutriente.

A grande parcela dos nucleotídeos ingeridos o é na forma de nucleoproteínas. No leite materno existe também uma parcela de nucleotídeos livres e ácidos nucléicos. Além do leite materno, a carne, os frutos do mar e os legumes secos são alguns dos alimentos que possuem grandes quantidades de nucleotídeos em sua composição.

No trato gastrointestinal a ação das enzimas proteolíticas faz com que se liberem os ácidos nucléicos, que se degradam formando uma mistura de polinucleotídeos por ação das nucleases pancreáticas. Os grupos fosfato dos nucleotídeos são clivados pela fosfatase alcalina intestinal para formar nucleosídeos. Estes, sob a ação das nucleosidases vão formar as bases livres purinas e pirimidinas (QUADRO 1)

QUADRO 1 – Metabolismo dos Nucleotídeos



Mais de 90% do que é ingerido é absorvido numa combinação de bases, nucleotídeos, nucleosídeos e ácidos nucléicos. No entanto, no trato gastrointestinal, primariamente a forma mais absorvida é a dos nucleosídeos.

Uma parcela dos nucleotídeos absorvidos vai permanecer no interior do enterócito, ou de células hematopoiéticas, ou ainda na medula óssea, a título de estoque para ser mobilizada em situações de necessidade. Isso pode ocorrer, por exemplo, numa situação em que seja necessária maior síntese ou proliferação tecidual. O conteúdo de nucleotídeos no interior das células é muito bem regulado e não sofre variações.

- Colostro
- Leite transição
- Leite maduro precoce
- Leite maduro tardio
- Média
- Dp
- Intervalo
- Leite - mães americanas**

TABELA 1

Concentração média dos nucleotídeos e total de nucleosídeos potencialmente disponíveis (TNPD) em amostras misturadas de leite humano por estágio de lactação * -(mg de nucleotídeos / litro)

Uridina	Citidina	Guanosina	Adenosina	TNPD
9.5	22.0	10.0	7.4	48.9
11.8	26.7	14.3	10.3	63.1
17.7	31.7	21.4	16.3	87.1
17.3	29.8	13.4	11.0	71.5
14.0	27.3	14.9	11.3	67.5
4.2	7.8	6.6	6.9	23.8
7.7/24.7	10.3/45.4	9.1/43.9	4.6/34.4	31.7/148.4
16	30	15	11	72

*dados de 100 amostras individuais coletadas em 4 locais e combinadas em 16 amostras misturadas.

**amostra misturada de leite coletado de 11 mulheres entre 2 e 4 meses após o parto.

3 – NUCLEOTÍDEOS POTENCIALMENTE DISPONÍVEIS

As quantidades de nucleotídeos acrescentados às fórmulas infantis foram propostas por estudos que apenas levaram em conta as formas monoméricas dos nucleotídeos, isto é, nucleotídeos e nucleosídeos. Após o desenvolvimento de novas técnicas para a determinação de todas as fontes de nucleotídeos, foi possível se determinar o total dos nucleotídeos derivados de todas as fontes no leite humano que podem ser absorvidas, ou o total dos assim chamados nucleotídeos potencialmente disponíveis (TNPD). Para a determinação dos TNPD a amostra de leite é incubada com enzimas específicas que são selecionadas para simular a digestão humana.

Na tabela abaixo estão as concentrações médias dos nucleotídeos e o total de nucleosídeos potencialmente disponíveis em amostras de leite humano de acordo com o estágio da lactação.

É possível se observar que existe uma variação muito grande na concentração dos nucleotídeos em cada estágio de lactação. Além disso também se observa um grande intervalo de valores para cada nucleosídeo e para o total dos nucleotídeos disponíveis. Até há muito pouco tempo a dosagem do conteúdo de nucleotídeos livres subestimava o total disponível e dessa forma o enriquecimento das fórmulas era feito de maneira insuficiente. A fórmula láctea adicionada de nucleotídeos, que é disponível em nosso meio possui quantidades que se assemelham ao conteúdo de nucleotídeos totais disponíveis existente no leite materno. A concentração média no leite materno é de 72 mg/litro e na fórmula é de 68 mg/litro.

4 – EFEITOS BIOLÓGICOS DOS NUCLEOTÍDEOS

4.1 Efeitos gastrointestinais

No quadro 2 estão expostos os inúmeros efeitos gastrointestinais decorrentes da ação dos nucleotídeos.

QUADRO 2

Efeitos dos nucleotídeos no trato gastrointestinal

- promove crescimento e maturação do intestino - aumenta a proteína da mucosa e do DNA dos enterócitos;
- promove crescimento da altura dos vilos;
- aumento da atividade das dissacaridases;
- melhora a doença diarréica - aumenta a resposta imune aos patógenos e/ou promove a integridade da mucosa;
- promove predomínio de flora bacteriana intestinal semelhante a de crianças alimentadas com leite materno;
- aumenta a biodisponibilidade do Ferro - maior absorção.

Os efeitos relacionados com crescimento da altura dos vilos, aumento da proteína da mucosa e do DNA nos enterócitos, são dependentes da quantidade de nucleotídeos que é ingerida. Assim é que pelo menos 0.2% de suplementação parece ser já uma quantidade razoável para que ocorra esse estímulo. Em média as quantidades ingeridas chegam até 0.8%.

Com relação ao efeito de diminuir a diarreia, o que se mostrou num estudo realizado no Chile foi que o uso de nucleotídeos para um grupo de lactentes promoveu uma diminuição do número de primeiros episódios de doença diarréica. Não houve, no entanto, diferenças entre as características clínicas e o tipo de enteropatógenos encontrados quando se comparou um grupo de crianças com fórmula habitual e outra com fórmula suplementada com nucleotídeos. As hipóteses aventadas foram a de que haveria um efeito de melhora da resposta imune aos patógenos, e ainda um efeito na manutenção da integridade da mucosa intestinal.

Os lactentes alimentados com nucleotídeos possuem predomínio de bifidobactérias em sua flora intestinal, semelhante aquela dos lactentes amamentados ao seio. A hidrólise dos açúcares promovida por esse tipo de flora permite a manutenção de um pH ácido na luz intestinal, impedindo com isso o crescimento e proliferação de espécies patogênicas como os bacteróides e o *Clostridium*. É importante ressaltar que esses achados, no entanto, não são unânimes entre os diversos autores.

4.2 – Efeitos imunológicos

Os inúmeros estudos dedicados à atuação dos nucleotídeos sobre a função imunológica dos lactentes tem mostrado que eles atuam principalmente:

- promovendo a maturação do linfócito T
- aumentando a produção de interleucina 2 e outras linfocinas
- aumentando a atividade das células killer

Desde 1990 a atuação do leite materno na formação de anticorpos tem sido investigada no sentido de entender como os lactentes amamentados conseguem ter maior fabricação de anticorpos em resposta a vacinas orais e parenterais.

Sempre que uma resposta apropriada de anticorpos é gerada após uma provocação antigênica, significa que o sistema imune está íntegro. Isso fornece o fundamento para o emprego da resposta às vacinas como meio de avaliação da competência do sistema imunológico. As diferenças na resposta de geração de anticorpos em estudos de acompanhamento de lactentes após terem sido vacinados com diversos tipos de vacinas, permitiu que se tivesse base para comparar fórmulas com e sem nucleotídeos, exatamente para se avaliar o seu papel no desenvolvimento do sistema imunológico.

Existem estudos que compararam a resposta imune ativa de lactentes amamentados com aquela de um grupo que recebeu fórmula de leite de vaca modificado. Mostrou-se que aos 7 e 12 meses de idade, os níveis de anticorpos contra o *Haemophilus influenza* tipo B eram semelhantes nos dois grupos.

Um outro grupo de pesquisadores estudou prospectivamente vários grupos de lactentes quanto ao tipo de leite recebido:

- fórmula contendo nucleotídeos em quantidades semelhantes aquelas encontradas no leite materno
- fórmula sem nucleotídeos e
- leite materno.

Durante 12 meses a função imune foi estudada através da resposta a algumas vacinas. Foram determinadas as respostas anticórpicas aos 6, 7 e 12 meses de idade, frente à vacina contra o *Haemofilus influenza tipo B*, à vacina tríplice e à vacina Sabin. Clinicamente os grupos tiveram evoluções semelhantes. No grupo com leite suplementado houve aumento dos anticorpos anti*hemofilus* e antidifteria aos 7 meses apenas, quando comparado com o suplementado. Os níveis de anticorpos antipólio e antitétano não foram diferentes. No grupo amamentado houve aumento dos anticorpos antipólio de maneira significativa, aos 6 meses, em relação aos outros dois grupos. Essas diferenças poderiam ser atribuídas a um efeito estimulador da resposta da célula T pelos nucleotídeos.

Outro estudo em desnutridos marásmicos suplementados com nucleotídeos durante 3 meses mostrou que houve uma melhora na função imune dessas crianças, além de ter sido constatado aumento sérico tanto de IgA como de IgM. Houve ainda uma diminuição de infecções de vias respiratórias.

Em prematuros também se observou resposta de maior desenvolvimento de anticorpos circulantes à beta-lactoglobulina e alfa-caseína quando recebiam fórmula com nucleotídeos em concentrações semelhantes aquelas encontradas no leite materno.

Os estudos em animais mostrando que a deprivação de nucleotídeos prolonga a sobrevida de enxertos de coração além de impedir a resposta imunoproliferativa a eles, apontam para a hipótese de que os nucleotídeos estimulariam a atividade das células killer nos lactentes que recebem leite materno ou leite com nucleotídeos.

Dessa forma, apesar de alguns estudos contraditórios e outros de pouca significância estatística, hoje admite-se que os nucleotídeos tem papel relevante no desenvolvimento do sistema imune através do envolvimento de diversos componentes da imunidade celular como a maturação dos linfócitos T, a ativação dos macrófagos, das citocinas, e da atividade natural das células killer.

4.3 – Efeitos no metabolismo dos lípidos

Diversas ações sobre o metabolismo de lípidos podem ser atribuídas aos nucleotídeos:

- aumenta HDL
- diminui LDL
- aumenta síntese de poliinsaturados

Os nucleotídeos da dieta podem modular o metabolismo de lipoproteínas e de ácidos graxos no início da vida. Estudos clínicos mostram que os lactentes que recebem nucleotídeos tem menores níveis de VLDL e maiores de HDL. Se isso é consequência do efeito direto dos nucleotídeos na síntese de lipoproteínas ou na ativação das enzimas envolvidas nesses processos, ainda não se sabe. Esse mesmo aumento das lipoproteínas séricas também acontece em recém-nascidos normais amamentados, como também nos recém-nascidos pequenos para a idade que recebem ou leite materno ou leite suplementado com nucleotídeos.

Em eritrócitos de prematuros e também de recém-nascidos de termo, que recebem nucleotídeos o aumento dos poliinsaturados também já foi constatado.

Em resumo, parece que os nucleotídeos tem papel na função imune, na função gastrointestinal e no metabolismo lipídico do lactente. No entanto, as controvérsias existentes nos diferentes mecanismos envolvidos nessas atuações ainda contribuem para que a sua real importância do ponto de vista nutricional necessite de maiores estudos.

5 – SUPLEMENTAÇÃO DE FÓRMULAS

O leite materno consegue suprir as necessidades de nucleotídeos principalmente as quantidades de UMP, CMP e AMP. O mesmo pode-se dizer das fórmulas suplementadas existentes no mercado. Essas quantidades devem suprir as necessidades dos organismos que estão em rápido crescimento e que necessitam dos precursores dos ácidos nucléicos.

Hoje pode-se dizer que a suplementação com nucleotídeos

nas quantidades equivalentes às presentes no leite humano, que são de 7 a 30 mg/dl, é segura.

Efeitos tóxicos como suplementação exagerada, a possível instabilidade das fórmulas suplementadas e a demonstração de que a estimulação da função imune poderia ser traduzida por diminuição da morbidade dos lactentes, são fatores que devem ser cuidadosamente avaliados antes de se apregoar o benefício do uso da suplementação rotineira dos nucleotídeos.

Bibliografia consultada

- Borges VC, Duarte AJS, Waitzberg DL - Imunonutrição - uma perspectiva em nutrição enteral e parenteral na prática pediátrica. Ed. Atheneu 1990; 53:386-9.
- Janas LM, Picciano MF - The nucleotide profile of human milk - *Pediatr Res* 1982; 16: 659-662.
- Gil A, Sanchez-Medina F - Acid-soluble nucleotides of human milk at different stages of lactation - *J Dairy Res* 1982; 49: 301-307.
- Navarro J, Martinez O, Schlesinger L, Gil A - New insights in immune modulation mediated by dietary nucleotides - In: Nutritional and biological significance of dietary nucleotides and nucleic acids - 1995
- Pabst HF, Spady DW - Effect of breast feeding on antibody response to conjugate vaccine - *Lancet* 1990; 336: 269-270.
- Quinty RH, Lien EL, Marraffa LA, Kuhlman CF - Nucleotide monophosphate levels in human milk - *FASEB J*. 1992; 6: A1115.
- Balmer SE, Hanvey LS, Wharton BA - Diet and faecal flora in the newborn: nucleotides - *Arch Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1994; 70 (2): 137.
- Carver JD, Pimentel B, Cox WI, Barness LA - Dietary nucleotide effects upon immune function in infants - *Pediatrics* 1991 Aug; 88 (2): 359-63.
- Leach JI, Baxter JH, Molitor BE, Ramstack MB, Masor ML - Total potentially available nucleotides of human milk by stage of lactation - *Amer J Clin Nutr.* 1995 June; 61 (6): 1224-30.
- Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, Winship TR, Paule CL, Hilty MD - Dietary modulation of the immune system by human milk and infant formula containing human milk levels of nucleotides - *Pediatr Res* 1995; 37:131 A.
- Brunser O, Araya M, Cruchet S, Gil A - Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants - *Acta Pediatr.* 1994 Feb; 83 (2): 188-91.
- Pickering L, Masor M, Granoff D, Erickson J, Paule C, Hilty M - Human milk levels of nucleotides in infant formula reduce incidence of diarrhea - In press - *FASEB J - Abstract* 1996.
- Morillas J, Molto L, Robles R, Gil A, Sanchez-Pozo A - Lipoprotein changes in small for gestational age infants fed nucleotide-supplemented milk formula - *Acta Pediatr.* 1994 May; 83 (5): 481-5.
- Thorell L, Sjoberg LB, Hernell O - Nucleotides in human milk: sources and metabolisms by the newborn infant - *Pediatr Research* 1996 Dec; 40(6): 845-52.
- Uauy R, Quan R, Gil A - Role of nucleotides in intestinal development and repair: implications for infants nutrition - *J Nutr* 1994 Aug; 124 (8 suppl): 1436S - 1441S.
- Boza J, Jimenez J, Faus MJ, Gil A - Influences of postnatal age and dietary nucleotides on plasma fatty acids in the weaning rat - *JPEN* 1992 Jul-Aug; 16 (4): 322-6.
- Martinez AO, Boza J, Del Pino JI, Lucena J, Martinez VA, Gil A - Dietary nucleotides might influence the humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates - *Biol. Neonate* 1997; 71 (4): 215-23.
- Sugawara M, Sato N, Nakano T, Idota T, Nakajima I - Profile of nucleotides and nucleosides of human milk - *J Nut Sci Vitaminol.* 1995 Aug; 41 (4): 409-418.
- Uauy R - Nonimmune system responses to dietary nucleotides - *J Nutr* 1994 Jan; 124 (1 suppl): 157S-159S.
- Gil A, Uauy R - Dietary nucleotides and infant nutrition - *J Clin Nutr Gastroenterol* 1989; 4:145-153.
- Carver JD, Walker WA - The role of nucleotides in human nutrition. *Nutr Biochem* 1995; 6:58-72.
- Gil A, Sanchez-Medina F - Acid-soluble nucleotides of cow's, goat's and sheep's milks, at different stages of lactation. *J Dairy Res* 1981; 48:35-44.
- Quan R, Barness LA, Uauy R - Do infants need supplemented formula for optimal nutrition? - *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 429-437.
- World Health Organization: Energy and Protein Requirements. Tech Rep Series no. 724. Geneva: FAO/WHO, 1985.
- Bueno J, Torres M, Almendros A et al - Effects of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhoea histological and ultrastructural changes. *GUT* 1994; 35:962-73.

Volume 3 - Ano 2004

temas

de nutrição em pediatria



Publicação elaborada pelo Departamento de
Nutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria

Alimentos funcionais

Relator: Antônio de Azevedo Barros Filho

INTRODUÇÃO

A idéia que determinados tipos de alimentos podem ser benéficos à saúde vem de longa data, sendo inclusive referida por Hipócrates, há 25 séculos. Os chás, por exemplo, são reconhecidos por diversas culturas como tendo diferentes efeitos benéficos à saúde. No entanto, a partir da década de 80, inicialmente no Japão e em seguida nos Estados Unidos e em vários países da Europa começou-se a aceitar que a alimentação poderia exercer um papel na preservação e inclusive na melhora da saúde das populações.

Evidências epidemiológicas têm mostrado essa associação. A menor incidência de osteoporose e de câncer de mama na mulher asiática são atribuídas à dieta rica em vegetais e à soja, altamente consumida pela população. Na região do Mediterrâneo, com dieta rica em frutas e vegetais, óleo de oliva e carboidratos, há alta prevalência de pessoas com níveis elevados de colesterol, mas não correlacionada à maior incidência de infartos. Outra população característica é a dos esquimós com alto consumo de gorduras sem correspondente aumento de doenças cardiovasculares. Neste caso, atribui-se ao consumo de peixe, rico em ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa (ômega 3 e ômega 6). Sem falar no 'paradoxo francês', que apresenta dieta rica em gordura, mas com incidência de doenças cardiovasculares bem mais baixas que outros países que consomem menos gorduras. Neste caso a proteção é atribuída ao vinho, principalmente o vinho tinto.

Além das evidências epidemiológicas referidas, algumas com resultados comprovados em laboratórios e estudos clínicos, existem interesses econômicos, tanto pelo lado dos governos, como pelo lado das empresas. Como as populações estão envelhecendo, existe a preocupação com gastos na manutenção à saúde, e a busca de formas de manter essas populações mais saudáveis e com boa qualidade de vida.

CONCEITO

Não existe consenso quanto à definição, mas alguns grupos têm usado alguns conceitos operacionais:

ILSI (Europa): "um alimento pode ser considerado 'funcional' se for satisfatoriamente demonstrado que ele afeta de forma benéfica uma ou mais funções do corpo, além dos efeitos de uma nutrição adequada, de forma a

ser relevante tanto para melhorar o estado de saúde e bem estar, quanto reduzir o risco de doença.”

A expressão “alimento fisiologicamente funcional” foi proposta no Japão no início da década de 80, quando foi definido como “qualquer alimento ou ingrediente que tem um impacto positivo na saúde, na performance física ou no estado mental de um indivíduo, além do seu valor nutritivo”.

Um alimento pode tornar-se funcional por meio dos seguintes métodos:

- 1 Eliminando um componente conhecido como prejudicial à saúde (por ex. proteínas alergênicas);
- 2 Aumentando a concentração e/ou a biodisponibilidade de componentes benéficos;
- 3 Adicionando componentes que não estão normalmente presentes;
- 4 Substituindo um componente negativo por outro benigno;
- 5 Preservando a biodisponibilidade ou garantindo a estabilidade de um componente conhecido por produzir efeito funcional durante o processamento.

Um alimento funcional deve permanecer alimento e deve mostrar efeito quando consumido em quantidades normais. Isso implica que estão fora dessa concepção os suplementos dietéticos na forma de comprimidos, tabletes, cápsulas ou xaropes. Os alimentos funcionais e/ou seus componentes devem ser seguros, ou seja, acréscimo de ingredientes para fortalecer alimentos processados, só pode ser realizado após comprovação de sua segurança.

CLASSIFICAÇÃO

Cinco categorias de alimentos podem ser classificadas como alimentos funcionais: fibras dietéticas, vitaminas e minerais, substâncias bioativas, ácidos graxos, e pré-, pró- e simbióticos.

COMPONENTES COM AÇÃO FUNCIONAL

OLIGOSSACARÍDEOS:

frutooligossacarídeo e inulina (prebióticos);

POLISSACARÍDEOS:

solúveis e insolúveis (fibra);

FLAVONÓIDES:

quercitina, catequina, genisteína, daidzeína, antocianinas;

CAROTENOIDES:

licopeno, luteína, zeaxantina, beta-caroteno;

FITOSTERÓIS:

silosterol, sitostanol, campesterol, stigmastero, orizanol;

ÁCIDOS GRAXOS:

linoléico ((6), linolênico ((3), eicosapentaenoico (EPA), docosahexaenoico(DHA).

Todos esses grupos têm demonstrado efeitos benéficos. A ingestão de fibras reduz o colesterol total, o LDL-colesterol e os lípides séricos. Exercem efeito favorável na sensibilização da insulina e na glicose e melhoram a constipação. As fibras podem ser encontradas em frutas, cereais, verduras, sucos. Algumas vitaminas como a vitamina A, E e C são conhecidas como antioxidantes. A ingestão de quantidades adequadas de cálcio e de vitamina D é indispensável para reduzir o risco de osteoporose. Alta ingestão de potássio pode ajudar a controlar a hipertensão. Quantidades extras de vitaminas e minerais podem ser encontradas em sucos de frutas, cereais e produtos derivados do leite. Substâncias bioativas como os polifenóis e os flavonóides, que são conhecidos como anti carcinogênicos e anti hipertensivos, são encontrados em bebidas (vinho, cerveja), chocolate, bebidas derivadas do leite e produtos derivados da soja. Os ácidos graxos, como o ômega 3 e ômega 6 são importantes para a coagulação sanguínea e para a diminuição do LDL-colesterol e dos triglicérides. Eles podem ser encontrados em margarinas, óleos, peixes e produtos para bebês.

Em pediatria tem grande importância os probióticos, que são microorganismos que interferem na flora intestinal exercendo papel protetor contra infecções e manifestações alérgicas, além de diminuir a intolerância à lactose. Alguns probióticos são Lactobacilli, Bifidobacteria, Streptococci e

Saccharomyces. Prebióticos são substâncias que influenciam favoravelmente a microbiota da pessoa (ex. Inulina).

Em tempo: dentro desta concepção o leite materno é um alimento funcional.

ALGUNS ALIMENTOS E BENEFÍCIOS ATRIBUÍDOS

Alcachofra e chicória: importante fonte de inulina.

A alcachofra também possui um flavonóide chamado silimarina, que é um potente antioxidante.

Alho: contém compostos sulfurados. Apresenta propriedades anti-infecciosas. Também foram isolados outros compostos que apresentam efeitos hipotensor, hipoglicemiante, antiviral, antitumoral, hipocolesterolêmico, antifúngico, antioxidante, etc. Os componentes sulfurados podem prevenir a ativação de nitrosaminas.

Cebola: fonte rica em flavonoides (quercetina) e em compostos sulfurados.

Cenoura: fonte de beta-caroteno. As cenouras púrpuras tem cerca de duas vezes mais alfa e beta caroteno que as cenouras amarelas.

Frutas: ricas em polifenóis de diferentes tipos, conforme a fruta.

Leguminosas: feijão, ervilhas, lentilha, grão de bico e soja. As leguminosas são ricas em frutooligossacarídeos e saponinas, com ação antioxidante e anticancerígena.

Tomate: rico em licopeno, carotenóide associado à redução de diversos tipos de câncer. O licopeno também está presente na melancia, na goiaba vermelha, no mamão papaya e nos diferentes molhos de tomate.

Azeite de oliva: as propriedades benéficas do azeite são atribuídas ao seu conteúdo de ácidos graxos monoinsaturados (ácido oléico), agentes fenólicos triterpeno, esqualeno e lignanas. Esses componentes tem ação antiaterogênica, hipotensora, anticancerígena. O ácido graxo oléico está presente, além do azeite, no óleo de soja, canola, azeitona, abacate, oleaginosas (castanha, nozes, amêndoas, amendoim).

Chás: chá verde e chá preto: contém óleos voláteis, vitaminas, minerais, purinas e polifenóis, principalmente catequinas. Os polifenóis presentes no chá são bons antioxidantes. O chá pode diminuir os níveis de colesterol, diminuir a pressão arterial, protegendo as lipoproteínas LDL-colesterol da oxidação e reduzindo a agregação plaquetária.

Chocolate: o chocolate é rico em polifenóis, e estudos com cacau em pó rico em polifenóis mostram que o cacau apresenta forte capacidade antioxidante.

Aveia: é um cereal de alta qualidade nutricional, rico em fibras solúveis denominadas beta-d-glucanas, solúveis em água e resistentes aos processos digestivos. As aveias possuem ação hipocolesterolêmica, por apresentarem capacidade de aumentar a síntese de ácidos biliares e reduzir a absorção do colesterol. Também existem evidências de efeito protetor no desenvolvimento do câncer de cólon, e diminuição da absorção da glicose.

Vinhos e uvas: está bem estabelecido atualmente, que o consumo de bebidas alcoólicas em pequenas quantidades provoca alterações positivas por meio da melhora do metabolismo dos lipídios, aumento de atividade antioxidante e melhora do estado de coagulação, contribuindo para a diminuição da morbidade por doenças coronarianas.

ALEGAÇÕES

Uma das grandes preocupações que pesquisadores, profissionais da saúde, de engenharia de alimentos, da indústria de alimentos e órgãos de defesa do consumidor têm apresentado está relacionada com as alegações apresentadas nos rótulos das embalagens. Como a população acompanha pela imprensa as descobertas sobre o papel protetor que determinado produto presente em algum alimento pode prevenir o infarto ou determinado tipo de câncer, as pessoas podem ser presas fáceis de rótulos que induzem a consumir este ou aquele produto. De modo geral, nos países em que a legislação está atualizada em relação a esta questão, não permitem o uso de termos que sugiram cura ou efeito medicinal. No Brasil essa matéria é regulada por quatro resoluções publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em abril de 1999 (ANVS/MS 16, 17, 18 e 19/1999).

É considerada alegação de propriedade funcional quando se refere ao papel que o nutriente ou não nutriente desempenha no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções do organismo humano. Por outro lado é considerada alegação de saúde quando afirma, sugere ou implica a existência de relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde.

De maneira geral estes devem ser os princípios que norteiam a alegação de saúde dos alimentos:

- 1 O efeito benéfico deve dar-se no contexto regular da dieta;
- 2 O benefício deve ser conseqüente a um consumo razoável e manter-se por período prolongado;
- 3 Deve haver identificação da população-alvo (por ex: crianças);
- 4 Deve basear-se em evidências científicas e/ou consenso entre especialistas;

- 5 As alegações devem ser passíveis de compreensão correta pelos consumidores e de acordo com as políticas de saúde pública.

CONCLUSÃO TRANSITÓRIA

Estritamente falando, todos os alimentos são funcionais, de modo que as definições atualmente em uso são de caráter operacional. Do mesmo modo, o conceito de alimento, que não admite a idéia de que alimentos funcionais possam ser suplementos, pode ser modificado com o passar do tempo e das concepções que os diferentes segmentos de interessados no desenvolvimento dessa área forem adotando. De qualquer forma é importante ter sempre em mente, que muitas vezes determinado componente da dieta atua em consonância com outros, eventualmente não identificados ou sequer suspeitados de sua participação.

Bibliografia consultada

AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION: Functional foods - Position of ADA, J Am Diet Assoc, 99: 1278-1285, 1999.

ARABBI PR: Alimentos funcionais - Aspectos gerais. NUTRIRE, 21: 87-102, 2001.

BRASIL/MS/ANVISA: Resolução nº 16 de 30 de abril de 1999: Aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimentos e/ou novos ingredientes.

BRASIL/MS/ANVISA: Resolução nº 17 de 30 de abril de 1999: Aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para avaliação de risco e segurança dos alimentos.

BRASIL/MS/ANVISA: Resolução nº 18 de 30 de abril de 1999: Aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e/ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos.

BRASIL/MS/ANVISA: Resolução nº 19 de 30 de abril de 1999: Aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde em sua rotulagem.

DREOSTI IE: Antioxidant polyphenols in tea, cocoa, and wine. NUTRITION, 16: 692 - 694, 2000.

DRIESSCHE MVD, VEEREMAN-WAUTERS G: Functional foods in pediatrics. Acta gastroenter. Belg, 65: 45-51, 2002.

DUGGAN C, GANNON J, WALKER WA: Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr, 75: 789-808, 2002.

HARDY G: Nutraceuticals and functional foods: Introduction and meaning. NUTRITION, 16: 688- 689, 2000.

ISOLAURI E, RIBEIRO HC, GIBSON G, SAAVEDRA J, VANDERHOOF J, VARAVTHYA W: Functional foods and probiotics: working group report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN, 35:S106 - S109, 2002.

LAJOLO FM: Alimentos funcionais, RACINE, 62: 18 - 24, 2001.

MARRIOTT BM: Functional foods: an ecologic perspective. Am J Clin Nutr, 71 1728S-1734S, 2000.

MILNER JA: Functional foods: the US perspective. Am J Clin Nutr, 71: 1654S - 1659S, 2000.

ROBERFROID MB: Concepts and strategy of functional food science: the European perspective. Am J Clin Nutr, 71: 1660S - 1664S, 2000.

ROBERFROID MB: Prebiotics and probiotics: are they functional foods? Am J Clin Nutr, 71: 1682S - 1697S, 2000.

ROBERFROID MB: A European consensus of scientific concepts of functional foods. NUTRITION, 16: 689 - 691, 2000.

ROSS S: Functional foods: the Food and Drug Administration perspective. Am J Clin Nutr, 71: 1735S - 1738S, 2000.

SGARBIERI VC, PACHECO MTB: Revisão: alimentos funcionais fisiológicos. Braz J Food Technol, 2: 7 - 19, 1999.

TORRES EAFS: Alimentos funcionais e saúde pública. RACINE, 62: 38 - 47, 2001.

VIGGIANO, CE: Efeitos fisiológicos das fibras dietéticas. RACINE, 62:34 - 36, 2001.

Volume 4 - Ano 2004

temas

de nutrição em pediatria



Publicação elaborada pelo Departamento de
Nutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria

Distúrbios do Comportamento Alimentar: Anorexia e Bulimia

Relatores: Virgínia Resende Silva Weffort, Paulo Pimenta de Figueiredo Filho, Selma Freire de Carvalho Cunha e Letícia Chaves Rocha

Os distúrbios do comportamento alimentar, que correspondem basicamente à anorexia nervosa e à bulimia nervosa, recentemente ganharam relevância e têm sido objeto de inúmeras pesquisas científicas e alvo da atenção da comunidade médica e da população em geral.

As duas síndromes são caracterizadas pelo comportamento alimentar bizarro. A principal característica da anorexia nervosa é a recusa alimentar e da bulimia, palavra de origem grega que significa “comer um boi”, distingue-se pela perda de controle sobre a alimentação, compensada pela indução do vômito e práticas laxativas. Embora a anorexia nervosa e bulimia nervosa apresentem manifestações e evoluções distintas, os dois quadros são marcados por uma dupla obsessão: a imagem corporal e a comida.

A anorexia nervosa, em geral, ocorre nos primeiros anos da puberdade, sem uma razão orgânica e manifesta-se por recusa alimentar deliberada que leva a intenso comprometimento do estado nutricional. Há distorção da imagem corporal e busca incessante da magreza, com medo intenso de engordar. Secundariamente, ocorre transtorno endócrino com amenorréia. Pode estar associado também, a sintomas depressivos e a conduta anti-social.

A bulimia nervosa ocorre em adolescentes mais velhos, também mostra preocupação constante com a alimentação, episódios freqüentes de hiperfagia, seguidos de um forte sentimento de culpa. Há obsessão com a imagem corporal, períodos de restrição alimentar, uso de medicamentos para perder peso e tendência a práticas purgativas (exercícios físicos exagerados, indução de vômitos, uso de laxativos e diuréticos), podendo ser precedida pela anorexia.

Apesar de atribuída à prática recente e indiscriminada da restrição alimentar pelas mulheres do final do século 20, o primeiro caso conhecido de anorexia nervosa foi descrito há 300 anos. Richard Morton, em 1689, relatou o caso de uma garota de 17 anos onde a descreveu “como esqueleto coberto apenas por pele”. Em 1873, o termo anorexia nervosa foi criado por William Gull, que junto com o francês Charles Lasègue, descreveu detalhadamente suas manifestações clínicas. A importância dos fatores psicológicos já era apontada por muitos autores, embora durante muitos anos a síndrome tenha sido confundida com a insuficiência hipofisária. Em 1930, Berkman publicou sua experiência com 117 pacientes, enfatizando que as anormalidades fisiológicas observadas nesses pacientes eram devido a distúrbios psíquicos. A bulimia, por sua vez, somente foi caracterizada como distúrbio alimentar na década de 80.

Embora tenha sido estabelecido que os distúrbios da ingestão alimentar eram típicos de mulheres de classes sociais mais abastadas, atualmente tem sido observado que eles ocorrem em todas as camadas sociais e têm se tornado comuns, tanto em centros rurais quanto em áreas urbanas, com evidências de que em certas profissões, nas quais a aparência física é extremamente valorizada, exista um risco aumentado para as desordens do comportamento alimentar, como em atletas, bailarinos, ginastas e modelos.

Não há estatísticas precisas sobre a prevalência real da anorexia nervosa e da bulimia nervosa, mas há evidência clínica do aumento de sua ocorrência. Esses distúrbios afetam predominantemente mulheres, da pré-adolescência à meia idade, embora a faixa etária de maior incidência esteja entre os 12 e os 25 anos. Nos EUA, estima-se que, nessa faixa etária, aproximadamente 0,5% das mulheres apresentam anorexia nervosa e 1% bulimia nervosa. É rara na Ásia, países árabes e em alguns países da África, onde o culto do corpo magro parece ser menor. Os distúrbios da ingestão alimentar foram documentados em 1% das garotas adolescentes inglesas de maior nível econômico. A ocorrência em homens é cerca de 10 a 20 vezes menor do que a verificada em mulheres. Estados subclínicos da doença, muitas vezes insuficientes para levantar a suspeita dos familiares, de amigos e mesmo dos médicos, dificultam a precisão da prevalência dos distúrbios da ingestão alimentar.

Considerando a incidência crescente e o prognóstico relativamente reservado em situações onde há retardo no diagnóstico definitivo, todo profissional da área de saúde, principalmente aqueles que cuidam de adolescentes, deve estar capacitado a identificar precocemente os distúrbios da ingestão alimentar.

PATOGÊNESE

Os distúrbios da ingestão alimentar têm origem multifatorial, decorrendo da interação de uma série de condições predisponentes, precipitantes e perpetuadoras. O papel de cada um desses fatores parece ser variável, uma vez que os pacientes formam um grupo bastante heterogêneo.

1. Fatores predisponentes

Os fatores considerados predisponentes para os distúrbios alimentares podem ser de ordem psicológica, biológica, familiar ou cultural. Eles articulam-se de tal maneira que levam à insatisfação com a imagem corporal e a prática de dietas restritivas, que correspondem às alterações básicas para o desencadeamento da doença.

1.1. Fatores Psicológicos

Muitos autores acreditam que a personalidade pré-mórbida é caracterizada por instabilidade emocional. De maneira geral, os pacientes acometidos têm identidade pessoal incompleta e lutam para manter o controle sobre o ambiente. Costumam julgar a si próprios, baseando-se quase que exclusivamente em sua aparência física, com a qual demonstram extrema insatisfação, com percepção alterada de suas formas corporais e negação de seu estado caquético.

Os anoréxicos costumam ser caracterizados como obsessivo-compulsivos, perfeccionistas, introvertidos e socialmente inibidos; já os bulímicos tendem a ser mais impulsivos, depressivos, queixosos, desorganizados, emocionalmente instáveis, com tendência à automutilação, se envergonham e ocultam seus sintomas. A depressão também pode ser secundária à desnutrição e a complicações coexistentes, uma vez que a reabilitação nutricional geralmente determina melhora do humor.

1.2. Fatores biológicos

Afecções gastrintestinais, da hipófise, do hipotálamo e alterações de vários neurotransmissores têm sido apontados como prováveis fatores causais dos distúrbios do comportamento alimentar. No entanto, a observação de que a maioria dessas alterações fisiológicas normalizam-se com a recuperação do peso põe em dúvida o papel desses fatores.

Estudos recentes sugerem que os distúrbios no metabolismo da serotonina, envolvida no controle fisiológico da saciedade, e da leptina, hormônio envolvido na regulação do depósito de gorduras corporais, são

responsáveis pelo aparecimento da anorexia e bulimia nervosa.

Alguns autores sugerem um componente genético na transmissão dos distúrbios do comportamento alimentar, justificando sua ocorrência em épocas em que a magreza e as dietas restritivas não eram socialmente valorizadas. O risco de anorexia nervosa ou bulimia entre filhas e irmãs de pacientes com esses distúrbios é de 2 a 20 vezes maior que na população geral. No entanto, a predisposição familiar é indistinguível da exposição a fatores ambientais comuns e a herança genética poderia explicar uma vulnerabilidade específica à algumas doenças, como à obesidade e às doenças psiquiátricas, associadas com frequência aos distúrbios do comportamento alimentar.

1.3. Estrutura familiar

A alimentação adequada da criança nos primeiros anos de vida é um fator importante para prevenir o aparecimento destes distúrbios. Crianças que iniciam a alimentação complementar muito cedo na vida, quer seja pela relação desequilibrada da mãe com a criança durante o aleitamento materno quer seja porque a alimentação complementar foi oferecida pressionando ou chantageando a criança, refletindo o desequilíbrio familiar.

Tem-se enfatizado também, o papel do relacionamento familiar caracterizado pelo declínio da função paterna, com mães dominadoras e superprotetoras e pais que parecem ser omissos. Embora a dissolução familiar possa ser apontado como fator predisponente, algumas vezes, a doença tem papel estabilizador do núcleo familiar, unindo os membros em torno do objetivo comum de cuidar do doente.

1.4. Fator cultural

Sendo o ideal de beleza da sociedade ocidental associado à magreza, a prevalência de insatisfação com o próprio corpo e a realização de dietas restritivas é muito alta entre as mulheres jovens, tornando-as mais predispostas aos distúrbios do comportamento alimentar. Preocupação excessiva com a aparência parece preceder o

desenvolvimento desses distúrbios. O estigma associado à obesidade, por outro lado, tem sido considerado fator agravante.

2. Fatores precipitantes

A prática de dietas restritivas e a personalidade instável podem induzir ao aparecimento dos distúrbios do comportamento alimentar em indivíduos predispostos. A depressão é o fator precipitante em muitos casos. Qualquer evento adverso da vida pode agir como fator precipitante, tais como experiências perturbadoras da puberdade e mudanças de ambiente em indivíduos com dificuldade de adaptação.

3. Fatores perpetuadores

A desnutrição leva a sintomas secundários que podem agir perpetuando a doença. Assim, enquanto a depressão leva à restrição alimentar, a desnutrição conduz à deterioração do humor. Sintomas secundários como retardo no esvaziamento gástrico, decorrente de diminuição da motilidade do trato gastrointestinal, podem levar a saciedade precoce e facilitar a restrição alimentar.

Coexistem ainda fatores psicológicos, interpessoais e culturais que podem atuar mantendo o comportamento alimentar inadequado. Os sintomas decorrentes do distúrbio alimentar podem atuar como fator de equilíbrio do sistema familiar e emocional e um objetivo claro do tratamento é a interrupção desse ciclo, condição essencial à recuperação efetiva do paciente.

QUADRO CLÍNICO

Do ponto de vista clínico, as principais características dos distúrbios do comportamento alimentar são o medo de engordar, antecedentes de perda de peso recente (na anorexia) ou remota (na bulimia), ausência de doença orgânica que justifique o emagrecimento e hábitos alimentares alterados (restrição alimentar e/ou indução de vômitos e purgação).

Embora algumas complicações e alterações laboratoriais

sejam comuns à anorexia nervosa e bulimia nervosa, decorrentes da desnutrição e dos comportamentos adotados para induzi-la, pacientes anoréxicos e bulímicos apresentam aspectos comportamentais e físicos diferentes.

1. Anorexia nervosa

1.1. Aspectos psicológicos e comportamentais

O termo “anorexia” é inadequado, pois a perda de apetite é geralmente rara quase até a fase final da doença. Pacientes anoréxicos desenvolvem hábitos alimentares bizarros e negam que o comportamento seja incomum ou simplesmente recusam-se a discuti-lo. Durante as refeições, tentam livrar-se do alimento colocando-o no guardanapo ou escondendo-os nos bolsos; levam muito tempo reorganizando os itens da alimentação no prato e costumam cortar os alimentos em porções muito pequenas. A alimentação é bastante restrita em energia, pobre em gorduras e rica em proteínas, o que determina perda eventual de 25 a 35% do peso corporal. De forma geral, têm grande preocupação relacionada aos alimentos e à alimentação e sentem prazer em preparar pratos para outras pessoas. Com o objetivo de perder peso, é comum que associem à restrição alimentar a indução do vômito, o uso de laxantes e a prática de exercícios físicos extenuantes e ritualísticos.

Tipicamente, negam a doença, assim como a sensação de fome ou cansaço e mudanças na aparência. Tendem a superestimar o tamanho de seus corpos, embora sejam capazes de avaliar corretamente o peso de outras pessoas. No entanto, há dúvidas quanto à especificidade da alteração da percepção da forma corporal, uma vez que distorções semelhantes podem ser vistas na população em geral, principalmente entre adolescentes.

Podem mostrar deficiências do raciocínio abstrato e pensamento conceitual; são incapazes de visualizar situações que não sejam extremas e interpretam os acontecimentos de forma rígida.

1.2. Aspectos Clínicos

Sem intervenção nutricional, os anoréxicos podem

desenvolver desnutrição. Comumente, os pacientes apresentam amenorréia, distúrbios do sono, intolerância ao frio, constipação intestinal ou diarreia pelo uso de laxantes, saciedade precoce e dor abdominal. Podem apresentar vasoconstrição periférica e cianose de extremidades quando expostas ao frio. Ao exame físico, apresentam acrocianose, lanugem e pigmentação amarelada da pele, perda significativa de gordura corporal e aumento das protuberâncias ósseas. O aumento da parótida, típica dos emagrecidos, pode mascarar a angulação dos traços faciais. A temperatura axilar, a pressão sangüínea e o pulso estão diminuídos. Quando a anorexia se desenvolve antes da puberdade, os pacientes podem não exibir os caracteres sexuais secundários.

2. Bulimia

2.1. Aspectos psicológicos e comportamentais

Enquanto os pacientes anoréxicos lidam com seu medo de engordar restringindo a alimentação, o aspecto comportamental característico dos bulímicos é a alimentação excessiva e compulsiva seguida de purgação. Os episódios bulímicos ocorrem secretamente, em média de 12 episódios semanais, com ingestão de refeições ricas em carboidratos e altamente energéticas, seguida de indução de vômito por mecanismo reflexo utilizando os dedos ou escova de dentes, ou com regurgitação espontânea. Uma grande porcentagem dos bulímicos usa também laxantes.

Da mesma forma que os anoréxicos, superestimam o tamanho corporal e apresentam preocupação constante com a alimentação. Tendem a ser mais extrovertidos que os anoréxicos e usualmente apresentam peso mais próximo ao normal. Dessa forma, o seu comportamento geralmente não é percebido pela família nem pelos amigos. Alguns mostram componentes impulsivos e anti-sociais, como abuso de drogas, cleptomania, promiscuidade sexual e auto-mutilação. A depressão é a queixa mais comum e as tentativas de suicídio são três a quatro vezes mais freqüentes nesses pacientes que naqueles com anorexia nervosa. Os bulímicos preocupam-se com a atratividade sexual e a maioria deles é

sexualmente ativa, em comparação com os anoréxicos, que não se interessam por sexo.

2.2. Aspectos clínicos

Como a perda de peso é menos grave nesse grupo, a amenorréia é também menos freqüente. Pode-se observar intumescimento das parótidas pelos vômitos, equimoses nas articulações dos dedos decorrentes da fricção contra os dentes durante a indução do vômito (sinal de Russell), faringite e erosões dentárias pelo refluxo de ácido gástrico.

Os vômitos freqüentes podem determinar esofagite, síndrome de Mallory-Weiss ou pneumonia aspirativa. Fraqueza, tetania e convulsões, embora raros, podem ocorrer por distúrbios eletrolíticos secundários. O uso excessivo de laxantes pode levar a sangramento retal.

3. Complicações associadas

As complicações mais sérias ocorrem nos pacientes crônicos muito emagrecidos, que abusam de laxantes e induzem vômitos. Podem ocorrer alterações metabólicas, cardiovasculares, neurológicas, hematológicas, renais, endócrinas, musculoesqueléticas e gastrintestinais, secundárias à desnutrição, aos vômitos e ao uso de laxativos.

3.1. Alterações metabólicas

A complicação metabólica mais comum é a alcalose metabólica hipoclorêmica e hipocalêmica decorrente da perda de íons hidrogênio, cloro e potássio, podendo desencadear arritmias cardíacas ou até lesão renal. A hipomagnesemia deve ser pesquisada nos casos de hipopotassemia refratária à reposição; hipofosfatemia pode surgir durante o tratamento.

Podem ocorrer hipotermia (por hipotireoidismo funcional ou por anormalidade do centro regulador da temperatura hipotalâmico) e desidratação. Como o metabolismo da glicose e a secreção de insulina estão alterados, pode haver hipoglicemia. O HDL e os triglicérides tendem a apresentar níveis séricos normais e a hipercolesterolemia, cuja causa não é conhecida, se faz às custas de LDL.

3.2. Alterações cardiovasculares

Como resposta adaptativa à desnutrição e aos níveis reduzidos de catecolaminas circulantes pode ocorrer prejuízo da função cardiovascular, diminuição do consumo de oxigênio, da espessura da parede do ventrículo esquerdo e da área cardíaca. Hipotensão arterial e bradicardia são sinais característicos desses pacientes e o prolapso mitral, embora inespecífico sem importância clínica, é comum.

O eletrocardiograma pode evidenciar bradicardia, redução da amplitude do QRS, intervalo QT prolongado, alterações específicas do segmento ST e ondas U. Arritmias cardíacas graves e morte súbita podem ocorrer em pacientes muito emagrecidos.

3.3. Alterações neurológicas

Alterações eletroencefalográficas, convulsões, neurites periféricas, compressões nervosas e disfunções autonômicas podem ser detectadas nesses pacientes. A tomografia computadorizada pode evidenciar pseudoatrofia cerebral.

3.4. Alterações hematológicas

Os achados incluem anemia, leucopenia com linfocitose, trombocitopenia e baixos níveis de fibrinogênio sérico. A anemia e a pancitopenia podem decorrer de hipoplasia da medula óssea, observada em pacientes desnutridos.

As proteínas plasmáticas tendem a estar normais, embora a hipoalbuminemia possa ocorrer em alguns casos. Não há deficiência de aminoácidos essenciais, provavelmente devido ao metabolismo protéico relativamente preservado.

3.5. Alterações renais

Ocasionalmente, pode ocorrer insuficiência renal em consequência à desidratação secundária aos vômitos, purgação e distúrbios eletrolíticos. A taxa de filtração glomerular costuma ser pouco diminuída e há perda da capacidade de concentração urinária, resultando em poliúria.

3.6. Alterações musculoesqueléticas

Fraqueza muscular, tetania e câimbras podem ocorrer na vigência de distúrbios eletrolíticos. A osteopenia é comum e pode decorrer de deficiência alimentar de cálcio, baixos níveis de estrogênio circulante, hipercorticismo, uso de laxantes e distúrbios do equilíbrio ácido-básico.

3.7. Alterações gastrintestinais

Pacientes com anorexia nervosa e particularmente aqueles com bulimia nervosa podem desenvolver perda do esmalte e dentina da superfície lingual dos dentes como resultado dos efeitos do ácido gástricos. Por razões desconhecidas, as parótidas tendem a aumentar nessas doenças. Como resultado do vômito auto-induzido os bulímicas podem apresentar esofagite de refluxo, erosões, úlceras e sangramento esofageano, decorrentes do contato freqüente do ácido presente na secreção gástrica regurgitada para o esôfago.

O tempo de trânsito gastrintestinal comumente está diminuído, determinando constipação intestinal. Por outro lado, a utilização de laxativos pode resultar em cólon catártico com degeneração do plexo de Auerbach.

3.8. Alterações endócrinas

A alteração endócrina fundamental na anorexia nervosa é a disfunção do eixo hipotâmico-hipofisário-gonadal que, nas mulheres, é expressa pela amenorréia com anovulação. O defeito primário parece ser a diminuição da secreção de LHGH (hormônio liberador de gonadotrofinas hipotalâmico) com conseqüente diminuição dos níveis de LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante), associada a uma deficiência importante de estrógeno. Há ausência do ritmo circadiano da secreção de LH. Com a recuperação nutricional essas alterações se normalizam. Ainda não se conhece a causa dessa disfunção hipotalâmica e anormalidades do metabolismo da noradrenalina e da dopamina no sistema nervoso central têm sido aventadas.

No homem, a disfunção do eixo leva à uma diminuição da testosterona com redução da libido e virilização retardada

sugerindo um desvio do metabolismo androgênico do sistema da 5alfa-redutase, produtor de testosterona, para o da 5beta-redutase, que produz um androgênio menos efetivo (etiocolanolona).

Os níveis séricos basais de hormônio do crescimento (GH) encontram-se aumentados, paralelamente há redução dos níveis de somatomedina plasmática, peptídeo promotor do crescimento que controla os efeitos anabólicos do GH, sem atuar nos efeitos lipolíticos. Consequentemente, esses pacientes mantêm a lipólise mediada pelo GH mas não apresentam os efeitos de crescimento desse hormônio.

Os níveis de prolactina e TSH (hormônio tireotrófico) são usualmente normais. Apesar da diminuição da freqüência cardíaca e do metabolismo basal, não há evidência de hipotireoidismo. O achado usual é uma discreta diminuição dos níveis séricos de T3 e T4 e elevação do T3 reverso, anormalidades que são revertidas com o ganho ponderal.

De maneira geral, os anoréxicos apresentam níveis séricos de cortisol normais ou discretamente elevados, devido a uma diminuição do seu metabolismo.

DIAGNÓSTICO

Existe uma relação estreita entre a preocupação com a imagem corporal e os distúrbios do comportamento alimentar, surgindo a necessidade de detectá-los nos grupos de risco. O questionário de imagem corporal (Body Shape Questionnaire- em anexo) tem sido utilizado para avaliar o grau de preocupação com o próprio corpo ou partes dele. Além disso, auxilia no entendimento de como as preocupações individuais com o corpo influenciariam no comportamento social.

O diagnóstico de anorexia nervosa e bulimia nervosa é usualmente fácil nos casos em que as síndromes se apresentam de maneira completa. Geralmente, o emagrecimento importante, a amenorréia e as outras complicações clínicas associadas fazem com que os familiares levem os pacientes anoréxicos ao médico. Já os bulímicos costumam procurar ajuda espontaneamente, embora levem muito tempo para perceber a necessidade do atendimento especializado.

Os critérios atualmente utilizados para diagnóstico dos distúrbios do comportamento alimentar são os definidos pelo DSM-III-R (Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais) da Associação Americana de Psiquiatria:

1. Anorexia nervosa

- a) Recusa em manter o peso corporal acima de um valor normal mínimo para a idade e altura, ou incapacidade de ganhar o peso esperado durante o período de crescimento, levando a peso corporal 15% abaixo do ideal;
- b) Medo intenso de ganhar peso ou ficar gordo;
- c) Distúrbios na forma de perceber o próprio peso, as dimensões ou forma do corpo;
- d) Nas mulheres, a falta de pelo menos três períodos menstruais consecutivos sem motivo aparente.

2. Bulimia nervosa

- a) Episódios recorrentes de consumo alimentar excessivo em curto período de tempo;
- b) Sentimento de perda de controle sobre o comportamento alimentar durante esses episódios;
- c) Indução de vômitos ou uso de laxativos e diuréticos, restrição alimentar, realização de exercícios físicos vigorosos para prevenir o ganho de peso (no mínimo 2 episódios semanais, por 3 meses);
- d) Preocupação persistente com o peso e ganho corporal.

O diagnóstico é confirmado pela identificação dos aspectos clínicos e comportamentais descritos e pela exclusão de outros distúrbios clínicos tratáveis. Habitualmente, os pacientes passam por vários especialistas diferentes, sendo necessário que os médicos, ainda que não estejam acostumados a lidar com esse tipo de distúrbio, considerem tais doenças dentre suas hipóteses diagnósticas. O diagnóstico diferencial é feito com outras enfermidades físicas que causam perda de peso, como doenças debilitantes crônicas, tumores cerebrais e doenças gastrointestinais. Distúrbios depressivos e anorexia nervosa têm alguns aspectos em comum, tais como sentimentos

depressivos, períodos de choro, distúrbios do sono, pensamentos repetitivos e suicidas. Muitas vezes, um paciente com distúrbio depressivo tem apetite diminuído; em contraste com a agitação depressiva, a hiperatividade vista na anorexia nervosa é planejada e ritualística. Flutuações ponderais, vômitos e manuseio peculiar dos alimentos podem ocorrer no distúrbio de somatização. Geralmente, a perda de peso nessa situação não é tão grave quanto na anorexia nervosa e não há medo mórbido de engordar, o que é comum no anoréxico.

A bulimia nervosa deve ser diferenciada de alterações do aparelho digestivo alto que podem levar a vômitos de repetição. Finalmente, sintomas depressivos ou obsessivos podem ocorrer assim como transtornos de personalidade, tornando o diagnóstico diferencial bastante complexo.

TRATAMENTO

A anorexia e a bulimia nervosa exigem um tratamento especializado, com a presença de um profissional experiente e necessitando muitas vezes do trabalho em equipe interdisciplinar: pediatra e/ou nutrólogo, nutricionista, o psicanalista, o psiquiatra, a enfermeira. Tendo em vista o importante envolvimento do aspecto psíquico, muitas vezes o centro do tratamento deve ser o psicoterápico. Tanto os pacientes com distúrbios do comportamento alimentar quanto as suas famílias são resistentes ao tratamento e usualmente é necessário grande esforço para convence-los da necessidade de ajuda profissional. Os principais objetivos do tratamento da anorexia e da bulimia nervosa são a reabilitação nutricional e a aquisição de hábitos alimentares saudáveis e paralelamente, deve-se diagnosticar e tratar os problemas psicológicos, familiares, sociais e comportamentais, evitando-se recaídas. As melhores respostas ao tratamento se obtêm com a associação dos cuidados nutricionais e psicoterapia.

Na maioria das vezes, a recuperação nutricional de pacientes com distúrbios do comportamento alimentar determina o desaparecimento de complicações associadas, que ocorrem em resposta à adaptação fisiológica à desnutrição. No entanto, nem todas as complicações

associadas desaparecem com o ganho de peso. Sabe-se, por exemplo, que a recuperação nutricional restabelece o ciclo menstrual, que regular melhora a densidade óssea. Existem indícios de que níveis normais nunca são atingidos, determinando maior risco de osteoporose futura. Devido a alta morbidade e mortalidade (em torno de 5% dos casos diagnosticados) justifica-se a necessidade de instituição de tratamento precoce.

1. Modalidades de tratamento

Os fundamentos básicos do tratamento dos distúrbios do comportamento alimentar são os mesmos na abordagem ambulatorial ou hospitalar. O tratamento ambulatorial parece ser suficiente para a recuperação da maioria dos pacientes e a longo prazo, pode apresentar melhores resultados. Além disso, o tratamento ambulatorial evita o estigma da internação, não causa mudança brusca na rotina diária, diminui a influência de outros pacientes, além de ser economicamente mais acessível.

Em alguns casos a internação hospitalar é necessária. Nessas situações, são considerados a velocidade da perda de peso, o índice de massa corporal, a gravidade dos distúrbios metabólicos, a ocorrência de disfunções cardíacas, de retardo psicomotor, de síncope, de depressão grave ou risco de aspiração no caso de vômitos incoercíveis e critérios psiquiátricos como psicose, crise familiar e risco de suicídio. Algumas vezes, a hospitalização pode ser necessária para conseguir um afastamento temporário do paciente anoréxico de sua família. De maneira geral, os pacientes muito emagrecidos e psicologicamente instáveis necessitarão de internação para que o tratamento seja mais efetivo. Nesses, a transição entre o ambiente hospitalar e o domiciliar é usualmente difícil, gerando grande ansiedade para o paciente e familiares. Dessa forma, o acompanhamento ambulatorial após a alta é imprescindível, para diminuir o risco de recidivas.

A admissão ou internação compulsória deve ser a última medida a ser tomada, restringindo-se a situações onde o risco de morte por complicações da desnutrição for iminente.

2. Reabilitação nutricional

É importante fazer uma avaliação dos sinais vitais e nutricionais para a indicação do suporte nutricional (parenteral ou enteral), com intervenção precoce para evitar os danos mais graves ou recuperar os já existentes como a desnutrição grave.

O objetivo da abordagem nutricional é recuperar o peso do paciente de forma que seu IMC fique entre os limites da normalidade, sem estar abordando diretamente a alimentação. As necessidades energéticas diárias devem ser calculadas para cada paciente a partir de sua altura, sua idade, o metabolismo e a atividade física. Para que não cause desconforto gástrico, as necessidades energéticas são calculadas como 30kcal/kg de peso ideal, com aumento de 5 a 10kcal/kg a cada 5 dias, até atingir cerca de 50kcal/kg/dia. Quando o peso ideal for atingido, a oferta energética deve ser diminuída gradualmente até atingir os valores adequados para manter o peso corporal estável. É aconselhável distribuir esse conteúdo energético em seis refeições durante o dia, de modo que os pacientes não precisem comer grandes quantidade de uma só vez. A constipação intestinal dos anoréxicos é aliviada quando a ingestão alimentar retorna ao normal. Ocasionalmente, pode ser necessário administrar um emoliente, mas nunca laxantes.

Na bulimia nervosa é necessário um planejamento alimentar que inclua o fracionamento das refeições, evitando-se ingestão energética excessiva. Deve-se sempre enfatizar o consumo de alimentos habituais e, na maioria dos casos, não é necessária a utilização de alimentos especiais. Suplementos alimentares são raramente indicados e a nutrição por sonda nasoesfágica ou a nutrição parenteral devem ser reservadas para os casos graves, em que a desnutrição e as complicações associadas põem em risco a vida do paciente. Essas medidas não são isentas de complicações, podendo levar, por exemplo, a síndrome de realimentação com a retenção hídrica e alterações eletrolíticas graves em pacientes já debilitados.

Medidas acessórias são geralmente necessárias, como a limitação da atividade física, o repouso pós-alimentar e a proibição do uso do banheiro desacompanhado, para coibir as práticas purgativas.

3. Abordagem pedagógica e psicoterapia

O aconselhamento nutricional instrui o paciente sobre sua doença e as complicações associadas, além de ajudá-lo a retomar uma alimentação saudável. A família do paciente deve ser envolvida no tratamento, procurando reconhecer padrões de interação que desfavoreçam a independência do paciente ou que ajudem a perpetuar o quadro.

Embora a psicoterapia não seja usualmente efetiva até que o paciente melhore seu estado nutricional, ela deve ser iniciada precocemente, ajudando-o a reconhecer seus medos e avaliar de forma crítica seu comportamento em relação à alimentação. Os objetivos principais da psicoterapia são melhorar a auto-estima, auxiliar a identificação e a expressão das emoções, o reconhecimento da identidade e estimular a autonomia.

4. Uso de medicamentos

Até o momento, não se identificou uma droga com ação comprovada na anorexia nervosa. Os medicamentos usados empiricamente incluem antidepressivos para os pacientes com estados depressivos persistentes na vigência de ganho de peso, baixas doses de neurolépticos para aqueles com comportamento obsessivos e psicóticos e ansiolíticos, usados seletivamente nos pacientes com ansiedade antecipatória em relação às refeições. As contra-indicações ao tratamento medicamentoso da anorexia nervosa baseiam-se no fato de que os pacientes desnutridos serem mais predispostos aos efeitos colaterais e não responderem bem aos antidepressivos quando comparados a outros pacientes com depressão. Acredita-se que os antidepressivos tricíclicos possam aumentar o risco de hipotensão e arritmia, principalmente nos pacientes desidratados e que induzem o vômito.

A terapia com estrogênios para reduzir a perda de cálcio deve ser considerada nos casos de anorexia nervosa com amenorréia crônica. No entanto, nem sempre evidencia-se redução no risco de osteoporose.

Na bulimia nervosa, pelo menos a curto prazo, o uso de antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina têm sido útil na redução dos sintomas de compulsão e purgação. As doses utilizadas são as mesmas empregadas no tratamento da depressão.

PROGNÓSTICO E EVOLUÇÃO

A natureza crônica dos distúrbios alimentares requer a manutenção do tratamento por tempo prolongado para evitar as recaídas. O prognóstico pode variar desde a completa recuperação com manutenção do peso normal e funcionamento efetivo, até uma incapacidade de manter o peso, desnutrição gradual, incapacidade funcional devido a extrema fraqueza, preocupação excessiva com a perda de peso e com a alimentação. Após 4 anos de acompanhamento, menos de 50% dos pacientes com anorexia nervosa evoluem para a cura e desses, nem todos retomam um estilo de vida considerado normal. Cerca de 20 a 30% dos pacientes evoluem para cronicidade, com alimentação irracional e medo de alimentar-se. A desnutrição agrava os problemas psiquiátricos e determina maior susceptibilidade a infecções, osteoporose e insuficiência renal. O óbito pode decorrer dessas complicações ou do suicídio.

Cerca de 30% dos pacientes com bulimia nervosa apresentam antecedentes de anorexia nervosa. Entre os bulímicos, cerca de 70% apresentam recuperação completa após o tratamento, com redução considerável dos sintomas. Piores prognósticos têm sido associados a situações onde o peso corporal está muito baixo, com a presença de vômitos ou purgação e a omissão ou interrupção do tratamento. Estudos têm revelado uma variação de 5 a 18% nas taxas de mortalidade.

Os critérios para a alta incluem a ingestão alimentar que atenda às recomendações nutricionais básicas, manutenção de valores aceitáveis na proporção do peso para a estatura e percepção apropriada do tamanho e da forma corporal. Além disso, deve ser considerado a normalização do ciclo menstrual e o ajuste das características sexuais, psicológicas e sociais, vários anos após o diagnóstico inicial.

Bibliografia consultada

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice Guideline for Eating Disorders. *Am. J. Psychiatry*. v.150, n.2, p.209-228, 1993.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. 4th ed. Washington, DC. 1994.
- AZEVEDO, A.M.C., MARTINS, L.A.N. Transtornos Alimentares. In: PRADO, J.C., RAMOS, J. VALLE, J.R. Atualização Terapêutica. Manual Prático de diagnóstico e tratamento. 19.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1999. 1510 p. p. 1226-1228.
- BEAUMONT, P.J.V.; RUSSELL, J.D.; TOUZY, S.W. Treatment of anorexia nervosa. *The Lancet*, v.341, p.1635-1640, 1993.
- CORDAS, T.A.; CASTILHO, S. Imagem corporal nos transtornos alimentares - Instrumento de avaliação: "Body Shape Questionnaire". *Psiquiatria Biológica*, v.2, p. 17-21, 1994.
- CUELLAR, R.E. THIEL. D.H.V., Gastrointestinal Consequences of the Eating Disorders: Anorexia Nervosa and Bulimia. *Am. J. Gastroenterol*, v. 81, n. 12, p.1113-1124, 1986.
- DROSSMAN D.A. Os Distúrbios Alimentares. In: CECIL Tratado de Medicina Interna. 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1997. p.1277-1281.
- FAIRBURN, C.G.; WELCH, S.L.; NORMAN, P.A.; O' CONNOR, M.E.; DOLL, H.A. Bias and Bulimia Nervosa: How Typical are Clinic Cases? *Am. J. Psychiatry*, v. 153, n.3, p.386-390, 1996.
- FERREIRA, R.A. Anorexia e Bulimia. Simpósio Mineiro de Nutrição Pediátrica. *Rev Med Minas Gerais*, 12 supl (2):S81-S173, 2002.
- GARFINKEL, P.E.; LIN, E.; GOERING, P.; SPEGG, C.; GOLDBLOOM, D.; KENNEDY, S.; KAPLAN, A.S.; WOODSIDE, D.B. Should Amenorrhoea be Necessary for the Diagnosis of Anorexia Nervosa? Evidence from a Canadian Community Sample. *Br. J. Psychiatry*, v. 168, p.500-506, 1996.
- GARNER, D.M. Pathogenesis of Anorexia Nervosa. *The Lancet*, v.341, p.1631-1634, 1993.
- GWIRTSMAN, H. et al. Decrease caloric intake in normal weight patients with bulimia: Comparison with female volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.49, p.86, 1989.
- LUCAS, A.R. Toward the understanding of anorexia nervosa as a disease entity. *Mayo Clin Proc.* v.56, p.254-264, 1981.
- MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. Weight Management and Eating Disorders. In: Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. 9 ed., Philadelphia: W.B.Saunders, 1996. 1194p. p.479-485.
- MITCHELL, J.E.; PYLE, R.L.; ECKERT, E.D. Frequency and duration of binge-eating episodes in patients with bulimia. *Am. J. Psychiatry*, v.138, p.835-836, 1981.
- REIFF, D.W., REIFF, K.K.L., Nutricion intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating. *J. Am. Dietetic Assoc.* [online]. 1994, v.94.
- SILVERMAN, J.A. Anorexia nervosa: clinical and metabolic observation in a successful treatment plan. In: Vigersky RA, ed. Anorexia nervosa. New York: Raven Press, 1977; 331-339.
- WALSH, B.T.; DEVLIN, M.J. Eating Disorders: Progress and Problems. *Science*, v. 280, p.1387-1390. 1998.
- WHO - Geneva. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Diretrizes Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

ANEXO 1

Questionário sobre grau de preocupação com a imagem corporal

Gostaríamos de saber como você vem se sentindo em relação à sua aparência. Por favor, leia cada questão e faça um círculo no número apropriado, usando a legenda abaixo:

1. Nunca 2. Raramente 3. Às vezes 4. Frequentemente 5. Muito frequentemente 6. Sempre

Nas últimas quatro semanas:

1) Sentir-se entediada(o) faz você se preocupar com sua forma física?	1	2	3	4	5	6
2) Você tem estado tão preocupada (o) com sua forma física a ponto de sentir que deveria fazer dieta?	1	2	3	4	5	6
3) Você acha que suas coxas, quadril, nádegas são grandes demais para o restante do seu corpo?	1	2	3	4	5	6
4) Você tem sentido medo de ficar gorda (o) ou mais gorda (o)?	1	2	3	4	5	6
5) Você se preocupa com o fato de seu corpo não ser suficientemente firme?	1	2	3	4	5	6
6) Sentir-se satisfeita (o) após ingerir uma grande refeição, faz você sentir-se gorda (o)?	1	2	3	4	5	6
7) Você já se sentiu tão mal a respeito do seu corpo que chegou a chorar?	1	2	3	4	5	6
8) Você já evitou correr pelo fato de que seu corpo poderia balançar?	1	2	3	4	5	6
9) Estar com mulheres magras (homens magros) faz você se sentir preocupada(o) em relação ao seu físico?	1	2	3	4	5	6
10) Você já se preocupou com o fato de suas coxas poderem se espalhar ao se sentar?	1	2	3	4	5	6
11) Você já se sentiu gorda (o) mesmo comendo uma pequena quantidade de comida?	1	2	3	4	5	6
12) Você tem reparado no físico de outras mulheres (outros homens) e, ao se comparar, sente-se em desvantagem?	1	2	3	4	5	6
13) Pensar no seu físico interfere em sua capacidade de se concentrar em outras atividades?	1	2	3	4	5	6
14) Estar nua (nu), por exemplo, durante o banho, faz você se sentir gorda (o)?	1	2	3	4	5	6
15) Você tem evitado usar roupas que a (o) fazem notar as formas do seu corpo?	1	2	3	4	5	6
16) Você se imagina cortando fora porções de seu corpo?	1	2	3	4	5	6
17) Comer doces, bolos ou outros alimentos ricos em calorias faz você se sentir gorda (o)?	1	2	3	4	5	6

18) Você já deixou de participar de eventos sociais por sentir-se mal em relação ao seu corpo?	1	2	3	4	5	6
19) Você se sente excessivamente grande e arredondada (o)?	1	2	3	4	5	6
20) Você já teve vergonha do seu corpo?	1	2	3	4	5	6
21) A preocupação frente ao seu físico o leva a fazer dieta?	1	2	3	4	5	6
22) Você se sente mais contente em relação ao seu corpo quando está com estômago vazio?	1	2	3	4	5	6
23) Você acha que seu físico atual decorre de uma falta de auto-controle?	1	2	3	4	5	6
24) Você se preocupa que as pessoas possam ver dobras na sua cintura ou estômago?	1	2	3	4	5	6
25) Você acha injusto que outras mulheres (ou homens) sejam mais magras(os) que você?	1	2	3	4	5	6
26) Você já vomitou para se sentir mais magra (o)?	1	2	3	4	5	6
27) Quando acompanhada (o), você fica preocupada (o) em estar ocupando muito espaço (por exemplo, sentada (o) num sofá ou no banco de um ônibus)?	1	2	3	4	5	6
28) Você se preocupa com o fato de estarem surgindo dobrinhas em seu corpo?	1	2	3	4	5	6
29) Ver seu reflexo faz você sentir-se mal em relação ao seu físico?	1	2	3	4	5	6
30) Você belisca área de seu corpo para ver o quanto há de gordura?	1	2	3	4	5	6
31) Você evita situações nas quais as pessoas possam ver seu corpo?	1	2	3	4	5	6
32) Você toma laxantes para se sentir mais magra (o)?	1	2	3	4	5	6
33) Você fica particularmente consciente do seu físico quando em companhia de outras pessoas?	1	2	3	4	5	6
34) A preocupação com seu físico lhe faz sentir que deveria fazer exercícios?	1	2	3	4	5	6
Soma total de pontos						

Interpretação dos resultados:

< 80 pontos: nenhuma preocupação com a imagem corporal

81 a 120 pontos: preocupação leve com a imagem corporal

121 a 140 pontos: preocupação moderada com a imagem corporal

> 140 pontos: preocupação intensa com a imagem corporal

Volume 5 - Ano 2004

temas

de nutrição em pediatria



Publicação elaborada pelo Departamento de
Nutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria

Nutrição e atividade física

Relatores: Ary Lopes Cardoso e
Virgínia Resende Silva Weffort

Desde os anos 50 os profissionais de saúde e aqueles da área de educação física vem se preocupando com o papel do exercício físico na prevenção das doenças do coração. As recomendações quanto às necessidades de exercício físico para o adulto e também para a criança começaram a ser formuladas desde o início dos anos 90, pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) e pelo Departamento de Saúde e Relações Humanas (DHHS).

As recomendações dietéticas para os americanos (Dietary Guidelines for Americans) no ano de 2000, preconizou que as crianças devem praticar pelo menos 60 minutos de atividade física moderada diariamente, sempre relacionando as necessidades de exercícios físicos com os efeitos benéficos para a saúde. Além disso essas recomendações enfatizam que a atividade física e a nutrição caminham juntas para a obtenção de melhor saúde.

O aumento do gasto energético causado pela atividade física necessita ser levado em consideração, tanto quando se determina a quantidade calórica ingerida para se alcançar o balanço de energia que mantenha o peso corpóreo do adulto estável, como quando se pretenda obter um adequado crescimento e desenvolvimento na criança.

A prática adequada de atividade física condiciona o coração, tonifica os músculos, ajuda na manutenção do peso, favorece a saúde óssea, previne diversas doenças como diabetes, obesidade e hipertensão arterial além de proporcionar bem-estar mental, integração social, uma oportunidade para o lazer e o desenvolvimento de aptidões que levam a uma maior auto-estima e confiança.

A atividade física pode ser denominada de:

- 1** Exercício físico para manter a saúde.
- 2** Exercício físico programado: quando tem horário e frequência determinados, como as aulas de educação física nas escolas.
- 3** Treinamento físico: quando o objetivo é a competição.

Antes de iniciar qualquer atividade física é fundamental conhecer as condições físicas da criança e/ou adolescente, além de se levar em conta o seu estágio de maturação, evitando assim uma indicação inadequada de atividades.

Para avaliar se o crescimento está adequado, o peso e a estatura devem ser medidos regularmente e avaliados quanto a relação peso/altura, de acordo com os padrões de referência e quanto ao índice de massa corporal (IMC).

1- INTEGRAÇÃO METABÓLICA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

Saltin e cols (1), demonstraram existir três tipos distintos de fibras musculares: tipo I (contração lenta); tipo IIA (contração rápida-oxidativa); e tipo IIB (contração rápida-glicolítica). As características metabólicas destas fibras estão demonstradas no **Quadro 1**.

Quadro 1: Características metabólicas das fibras musculares

Propriedades	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB
Velocidade contração	Lenta	Rápida	Rápida
Capacidade glicolítica	Baixa	Moderada	Alta
Capacidade oxidativa	Alta	Moderada	Baixa
Estoque de glicogênio	Moderado	Moderado	Alto
Estoque triglicerídeos	Alto	Moderado	Baixo
Capilaridade do tecido	Elevada	Moderada	Reduzida

Modificado de Saltin e cols. 1977

As fibras musculares do Tipo I são mais utilizadas na manutenção de esforços de longa duração e baixa intensidade. Devido a sua alta capacidade oxidativa e baixa velocidade de contração, a geração de ATP decorre dos processos oxidativos mitocondriais. Elas possuem grande capacidade para utilizar os ácidos graxos livres devido à elevada capilaridade e alto estoque de triglicerídeos.

Já as fibras do Tipo IIB estão envolvidas com atividades de alta intensidade e curta duração. Elas possuem uma alta capacidade glicolítica e elevada velocidade de contração. O conteúdo de glicogênio favorece a glicólise.

As fibras Tipo IIA, são usadas em situações aonde o esforço intenso é feito no decorrer de um exercício de longa duração. Agem portanto ora de forma semelhante às fibras do tipo I, ora como aquelas do tipo IIB.

2- FONTES ENERGÉTICAS DAS CÉLULAS MUSCULARES

Os ácidos graxos (estocados como triglicerídeos no tecido adiposo e em pequenas quantidades no tecido muscular), a glicose (mobilizada a partir do glicogênio hepático) e os aminoácidos (especialmente a partir de proteínas lábeis) podem ser utilizados para atender as necessidades do tecido muscular. Esses metabólitos representam acúmulo de energia estável, permitindo ao organismo adaptar-se a situações de jejum e esforço físico prolongado.

Durante a atividade física, as fontes energéticas utilizadas pelo tecido muscular variam de acordo com a intensidade e a duração do esforço (2).

Pouco menos da metade de toda a energia dos nutrientes contidos nos alimentos é transferida para o composto de alta energia ATP.

O processo de contração muscular ocorre às custas de energia fornecida pela quebra de ATP. Como o suprimento de ATP dos músculos é pequeno, limitado a 85g, a medida que vai sendo usado, deve ir ocorrendo a sua ressíntese. As fibras musculares é que patrocinam esta ressíntese. A energia para isso vem direta e rapidamente da quebra anaeróbica de uma molécula do composto de alta energia Creatina - Fosfato (CP) (**Figura 1**).

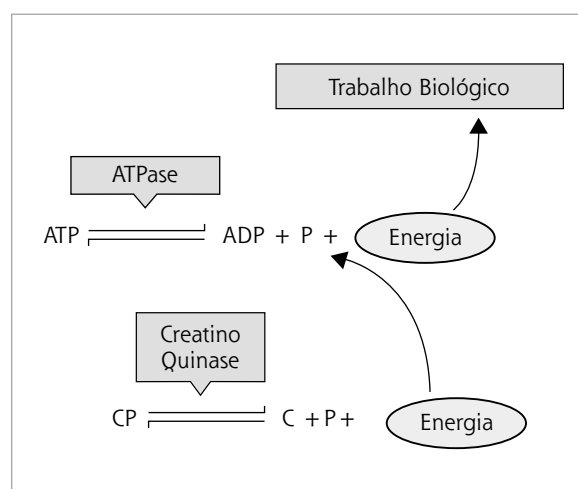


FIGURA 1 – O ATP e a Creatinoquinase são fontes anaeróbicas de energia ligada ao fosfato. A energia liberada a partir da hidrólise de creatino fosfato é usada para religar o ADP ao fosfato e formar ATP.

Coletivamente o ATP e o CP são conhecidos como os fosfatos de alta energia. A energia liberada a partir da quebra das ligações fosfato tanto do ATP como do CP, podem sustentar um exercício por até 8 segundos. Quando o exercício persiste por mais tempo, outras fontes energéticas externas à célula são mobilizadas para a ressíntese do ATP.

No início do exercício ocorre consumo das fontes energéticas primárias celulares, ATP e CP (creatinina-fosfato). Com a continuidade da atividade a degradação do glicogênio (muscular) e a glicose (circulante) mobilizada a partir do glicogênio hepático, passam a fornecer um maior suprimento energético. Com a manutenção da atividade em intensidade outras reações são desencadeadas, especialmente a neoglicogênese. Conclui-se daí que tanto crianças como adolescentes fisicamente ativos devem consumir energia e nutrientes suficientes para alcançar suas necessidades de crescimento, manutenção de tecidos e também para o desempenho de suas atividades intelectuais e físicas.

Os exercícios podem ser feitos sem o consumo de oxigênio, como acontece quando se corre atrás de uma bola, ou de um ônibus, praticamente sem respirar. Numa situação dessas a quebra da molécula de ATP vai ocorrer sem a participação do oxigênio. Na falta deste, a energia para a contração muscular é suprida predominantemente por fontes anaeróbicas. Esta situação é a que ocorre nos exercícios de força, como o halterofilismo de competição.

A participação cada vez mais precoce das crianças em atividades competitivas e seu envolvimento em programas de treinamento intenso, faz com que os profissionais da saúde fiquem mais atentos à adoção de comportamentos alimentares que podem trazer conseqüências deletérias à saúde, tais como desidratação, práticas de controle de peso inadequadas, distúrbios alimentares e uso indiscriminado de substâncias ergogênicas.

3- ASPECTOS NUTRICIONAIS

Os lípides, carboidratos e as proteínas são elementos essenciais para fornecer energia, manter a integridade estrutural e funcional do organismo e também manter as funções fisiológicas durante a atividade física (3).

Recomenda-se que a dieta para atletas jovens forneça de 55-60% da energia total na forma de carboidratos, 12-15% como proteínas e 25-30% como lipídes.

Lípides

A maior fonte de energia do corpo é representada pela gordura estocada. Em comparação aos outros nutrientes, a quantidade de energia que pode advir desses estoques é enorme.

Apesar de se saber que a sua utilização é maior durante o exercício, a recomendação para se manter um crescimento adequado é de que a ingestão diária não fique muito longe dos 30% do valor energético total da dieta, nem menor que 20% para manter o crescimento adequado. Além disso tem-se recomendado que 70% dessa gordura seja insaturada.

As principais funções dos lípides são :

- **fonte de energia e reserva** – um grama de lípides contém aproximadamente 9 kilocalorias.
- **proteção** – protege os órgãos vitais contra os traumas, contra o frio e até contra a perda rápida de calor nos dias quentes.
- **transporte de vitaminas e depressor de fome** – a ingestão de no mínimo 20g de gordura/dia é suficiente para suprir as necessidades diárias das vitaminas lipossolúveis A D E e K. Outra ação muito conhecida é a de aumentar a saciedade no decorrer das refeições.

Carboidratos

A principal função dos carboidratos é a de suprir energia para o trabalho celular. A forma ideal de ingestão é a de moléculas complexas (amido), fornecendo 40-45% das calorias e em menor proporção (10-15%), na forma simples (glicose). As frutas, grãos e vegetais além dos doces, são alguns exemplos de alimentos ricos em carboidratos que são estocados nos músculos e no fígado na forma de glicogênio e ainda podem ser convertidos em gordura para estocar energia. A ingestão inadequada pode resultar em estoques insuficientes de glicogênio muscular, fadiga precoce, além do uso de estoques protéicos para a produção de energia.

As principais funções exercidas pelos carboidratos e relacionadas com a performance do exercício são:

- **fonte de energia** – a quebra da glicose e do glicogênio gera energia que é usada para a contração muscular e outras formas de trabalho biológico. Durante o exercício moderado e prolongado o glicogênio do fígado e dos músculos fornece de 40 a 50% de todas as necessidades energéticas nos primeiros 20 a 40 minutos. A partir daí a energia passa a ser obtida a partir do metabolismo de gorduras e mesmo da utilização da glicose sangüínea (**figura 2**).

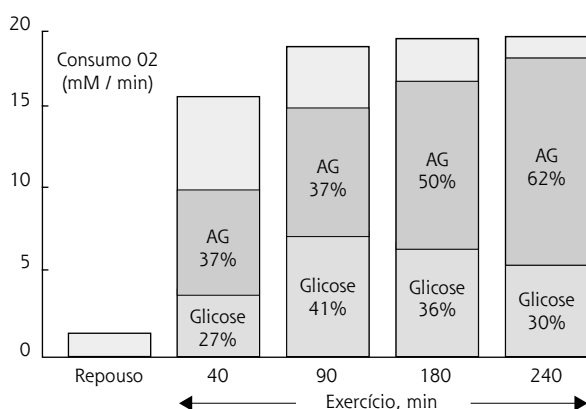


FIGURA 2 – Consumo de oxigênio e de nutrientes, pelas pernas, durante o exercício prolongado. As áreas representadas pela oxidação de gordura e da participação da glicose sangüínea são progressivamente maiores à medida que o exercício vai sendo prolongado. A área representada na parte superior do histograma é aquela relativa à contribuição oxidativa do glicogênio muscular e da gordura e proteínas intramusculares (4)

- **poupador de proteína** – quando as reservas de carboidratos estão muito reduzidas, como por exemplo num exercício de endurance muito extenuante, alguns aminoácidos que possuem esqueletos de carbono, podem ser reconstruídos e gerar glicose através do processo de neoglicogênese. Dessa forma as proteínas são usadas como fonte energética.
- **manter o catabolismo de gordura** – o ácido oxaloacético, gerado na glicogenólise, é necessário para permitir que o processo de beta oxidação das gorduras se mantenha em atividade. A depleção acentuada de carboidratos, compromete a geração desse ácido e

consequentemente, a geração de energia aeróbica a partir das gorduras. Na **figura 3** pode-se observar como se faz a geração de energia a partir do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas. Mais ainda como são feitas as interações entre esses 3 nutrientes para formar energia.

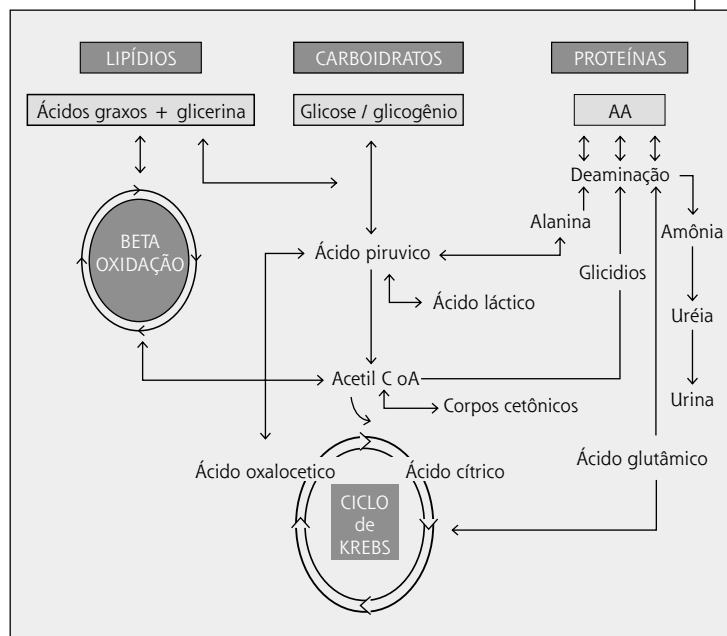


FIGURA 3 – A “máquina metabólica”: importantes interconexões entre carboidratos, lipídes e proteínas.

- **combustível para o SNC** – em condições normais o cérebro usa a glicose sangüínea como o combustível preferido. Na sua falta surgem os sintomas relacionados à hipoglicemia: fraqueza, fome, tonturas. Em situação de exercício, a performance será diminuída e o cansaço aparece.

O exercício prolongado pode levar à situação de fadiga quando os estoques de glicogênio do fígado e dos músculos diminuem muito, mesmo com uma boa oferta de oxigênio e reservas de gordura ilimitadas. Os atletas definem essa situação de depleção acentuada dos carboidratos no exercício de endurance, como fadiga central ou “muro”.

Conclui-se que a ingestão de carboidratos é fundamental antes, durante e após o exercício aeróbico ou endurance.

Proteínas

O organismo necessita de 20 diferentes aminoácidos, sendo que 8 não são sintetizados no corpo. São os chamados aminoácidos essenciais e precisam ser ingeridos na alimentação. As proteínas que contêm todos os aminoácidos são denominadas de completas, ou de alta qualidade como os ovos, leite, queijo, carne, peixe.

No **Quadro 2** está um exemplo de dieta ingerida por um adolescente normal brasileiro. Nota-se que a ingestão proteica supera a quantidade de 1g/kg/dia. O Conselho Nacional de Pesquisas (National Research Council) da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos preconiza a ingestão diária de 0.8 g/kg/dia de proteínas, tanto para meninos como para meninas (5). Quando as recomendações são feitas para aqueles que praticam atividades físicas mais intensas, essas quantidades podem variar de acordo com o tipo de atividade. Ortega em 1992 (6) preconiza a ingestão de até 2g/kg/dia para os adolescentes que praticam esportes de alta intensidade e por período superior a uma hora.

Atletas que praticam exercícios de força por mais de 4 horas diárias, poderão necessitar de suplementos protéicos para aumentar a sua eficiência e recuperação (7), além de melhorar o balanço de aminoácidos.

Sempre é bom lembrar que o uso crônico de grandes quantidades de proteína não é isento de efeitos colaterais, principalmente pela hepato e nefrotoxicidade.

Micronutrientes e alguns Minerais

Em relação aos micronutrientes, não existe uma recomendação específica para jovens esportistas. As RDI são utilizadas como padrão para verificar a adequação. A atenção maior é voltada para a ingestão de Calcio, que deve ser superior a 500mg/dia, e de Ferro uma vez que a sua deficiência pode prejudicar a capacidade de transporte de oxigênio, diminuindo o desempenho físico.

Hidratação

A hidratação é essencial para garantir a manutenção dos fluidos corporais e melhorar o desempenho físico, retardando o processo de fadiga. É indicado que os esportistas ingiram fluidos antes, durante e após os períodos de treinamento e competição. Nas práticas esportivas de longa duração (maior que 90 minutos), bebidas hidroeletrólíticas com concentração de carboidratos (6-8%) e osmolaridade adequadas podem ser utilizadas. Alguns cuidados são importantes:

- a temperatura da solução deve variar de 6° C a 20° C para facilitar a ingestão;
- uma solução contendo entre 6% e 10% de carboidrato tem osmolaridade que facilita o esvaziamento gástrico e a absorção intestinal.
- a relação carboidrato / sódio deve ser semelhante àquela dos fluidos corpóreos - 12:1. A relação de 5:1 que facilita o esvaziamento gástrico é intolerável.
- em ambientes quentes e úmidos a necessidade de ingestão de líquidos é maior do que em ambientes quentes e secos, onde a termorregulação é mais eficiente.

4- NECESSIDADES NUTRICIONAIS DO ADOLESCENTE NORMAL E DO ATLETA

Quando se faz recomendações de necessidades de energia e de nutrientes, deve-se reportar aos informes técnicos da FAO, OMS e UNU (8). Esses valores foram propostos para as diferentes idades e sexo. Na **Tabela 1** estão os valores de energia e de alguns nutrientes recomendados para homens e mulheres, com idades entre 15 e 18 anos. A distribuição do teor de energia dos macronutrientes deve obedecer às seguintes proporções: 55%, 30% e 15% respectivamente para carboidratos, gorduras e proteínas.

Sempre é bom lembrar que a taxa metabólica basal (TMB) depende da idade e do peso corpóreo. Na faixa etária de 10 a 18 anos as equações que definem a TMB para meninos e meninas são respectivamente:

Meninos: (17,5 P + 651) **Meninas:** (12,2 P + 746)

Onde P é o peso em kilogramas.

Tabela 1 – Recomendações de Ingestão energética de alguns nutrientes*

	Homens	Mulheres
Idade	15 - 18 anos	15 - 18 anos
Peso (kg)	66	55
Calorias (kcal)	2100-3900	1200-3000
Proteínas (g)	59	44
Vitamina A (ug)	1000	1000
Vitamina B12(ug)	2	2
Calcio(mg)	1200	1200
Fósforo(mg)	1200	1200
Ferro (mg)	12	15
Zinco(mg)	15	12

* FAO / OMS/UNU, 1985

No **Quadro 2** está o resultado de um inquérito alimentar diário, médio, obtido a partir das informações de um adolescente de 15 anos, com 165 cm de altura e 56 kg de peso, pertencente à classe média de São Paulo.

Quadro 2 – Inquérito alimentar – masc. 15 anos – peso e altura em percentil 50

Café manhã	Leite 112 g Café 48 g	Açúcar 20 g	Pão 50 g Margarina 15 g	Pêra 70 g	
Almoço	Arroz coz c/sal 192 g	Estrogonofe 154 g	Purê batata c/ leite e margarina 130 g	Limonada 20 g Açúcar 20 g	Maça 75 g
Lanche	Leite 112 g Café 48 g	Açúcar 10 g	Bolacha maizena 20 g	Pipoca c/óleo e sal 9 g	
Jantar	Arroz branco c/sal 192 g	Bife 93 g	Chuchu cozido sem sal 89 g	Limonada 20 g Açúcar 20 g	Pêra 70 g
Ceia	Chocolate quente 160 g	Bolacha cream crack 19.5 g			
Total	%	Kcal	Kcal	G/kg	
Proteína	15	80		1.4	
Gordura	21	49			
Carboidr.	63	329			
Energia		2060	37		

Com os dados apresentados é fácil perceber que as necessidades nutricionais diárias de um adolescente normal podem ser preenchidas facilmente com a dieta normal que ele recebe. Fica evidente também que se houver a prática esportiva mais intensa, muito provavelmente uma maior ingestão de carboidratos deverá ser oferecida para preencher essas necessidades.

5- ATIVIDADES FÍSICAS

Dependendo da atividade esportiva que a criança ou o adolescente pratique o gasto de energia pode ser muito diferente (9,10). Na Tabela 2 estão apontados os gastos energéticos correspondentes a algumas das atividades esportivas mais freqüentemente praticadas pelos adolescentes brasileiros, de acordo com o seu peso.

Tabela 2 – Gasto de Energia nas diferentes modalidades esportivas*

Esporte	Kc/kg/min	40 kg kcal/min	50 kg kcal/min	60 kg kcal/min	70 kg kcal/min
Basquete	0.14	5.5	6.9	8.3	9.7
Corrida (moderada)	0.13	5.4	6.7	8.1	9.4
Ciclismo:					
Competição	0.17	5.8	8.4	10.1	11.8
Passeio	0.10	4.0	5.0	6.0	7.0
Dança	0.17	6.7	8.4	10.1	11.8
Ginástica	0.07	2.6	3.3	3.9	4.6
Judô	0.19	7.8	9.7	11.7	13.6
Natação:					
Nado Peito	0.16	6.5	8.1	9.7	11.3
Nado Crawl	0.17	6.8	8.4	10.1	11.8
Tênis	0.11	4.4	5.4	6.5	7.6
Voleibol	0.05	2.0	2.5	3.0	3.5

*dados compilados do "Student Study Guide and Workbook - do Fitness Technologies, Inc de Katch FI e McArdle WD - 1994

De acordo com os informes técnicos da FAO/OMS/UNU(8) de 1985 as necessidades de energia diária e a dose inócua de proteínas que pode ser ingerida pelos seres humanos sofre modificações dependendo da taxa metabólica do indivíduo. Esta taxa pode ser graduada em 3 patamares, sendo que a taxa 1 é a menor – ficar sentado, lavar-se e ter atividade social. A taxa 3 é a maior – carregar grandes pesos, trabalho agrícola. Dependendo do tipo de atividade que o indivíduo tem em suas

atividades, é possível se aplicar valores que variam entre 1 e 3 para definir o fator que deve ser multiplicado à sua taxa metabólica basal, definindo assim o valor calórico que será atribuído a essa atividade. No quadro 3 estão as necessidades energéticas diárias e a dose inócua de proteínas que os adolescentes tanto do sexo masculino como do feminino necessitam, quando a taxa metabólica está em torno de 1.5, o que equivale a uma vida sem uma grande carga de atividades esportivas.

Quadro 3 – Necessidades de Energia/dia e dose inócua de ingestão proteica – (adolescentes 14/18 anos*)

Idade	Mediana peso (kg)	TMB* /kg	Fator TMB**	Nec.E/dia (calorias)	D.inóc.prot (g/kg)
Homens					
14-16	55.5	29.5	1.64	2650	0.95
16-18	64	27.5	1.6	2850	0.90
Mulheres					
14-16	52	26.5	1.55	2150	0.90
16-18	54	25.5	1.53	2150	0.80

* definida pela FAO/OMS/UNU (8)

** fator que será multiplicado à TMB

Os valores inteiros são considerados: (1) sentado, lavar-se, atividade social. (2) caminhar, trabalhos domésticos, jogar, trabalho agrícola. (3) carregar lenha, água, trabalho agrícola.

Se um adolescente do sexo masculino, com 16 anos, estiver treinando 3 horas diárias para uma prova de Biatlon (competição que inclui ciclismo e corrida), as necessidades calculadas serão diferentes uma vez que a taxa metabólica é muito maior (quadro 4).

**Quadro 4 – Necessidades Energia / dia – adolescente masculino – 16 anos
(Peso 62.7 kg; Estatura 175 cm)* – Treinamento para Biathlon**

	Horas	Fator	Kcal
Sono	9 hs	1.0	656
Escola	3 hs	1.6	349
Ativ. Pequenas (1)	6 hs	1.6	700
Ativ. Moderadas (2)	3 hs	2.5	547
Ativ. Intensas (3)	3 hs	3.0	656
TOTAL		2909 (2 x TMB)	

*TMB – 1750 ou 72.9 kcal/hora (obtida de: 17,5P + 651)

Considerando que 72.9 cal/hora é a taxa metabólica basal, para cumprir as 3 horas de atividade intensa (fator 3), o gasto de energia será:

$72.9 \times 3 \text{ (fator)} \times 3 \text{ (horas)}$, ou 656 kcal.

Como já se viu na tabela 1 as necessidades médias de energia de um adolescente variam de 2100 a 3900 kcal por dia (11). Esse adolescente que treina mais intensamente necessita de muito mais energia que aquele que pratica apenas 1 hora de atividade intensa. Com estes dados é possível fazer o cálculo das quantidades de nutrientes que devem ser ingeridos (12,13). No exemplo do quadro 4 essa distribuição é assim representada:

Cálculo das necessidades de macronutrientes/dia:

CHO - 55% - $1900 / 4$ - 475 g ou 7.5 / kg

Proteínas - 15% - $594 / 4$ - 143 g ou 2.2 / kg

Gordura - 30% - $1070 / 9$ - 121 g ou 1.9/ kg

6- ÁGUA E VITAMINAS PARA O ADOLESCENTE ATLETA

6.1 Água

As necessidades de água que um adulto e um adolescente normais precisam para eliminar a carga osmolar depende também da quantidade de proteína ingerida (**Quadro 5**). Para que a densidade urinária esteja em torno de 1020/1030, isto é para que não haja grandes esforços de concentração medular renal, quando se ingeriu 0.8 g/kg/dia de proteínas/dia, o adolescente precisa ingerir de 2200 a 2700 ml por dia de água.

Se, no entanto, a ingestão protéica for muito maior que 1.2 a 1.3 g/kg/dia, as necessidades de água praticamente dobrarão para que a densidade urinária se mantenha em valores normais. Se essa maior ingestão protéica for mantida por muito tempo, o sistema medular de concentração urinária vai entrar em falência (14).

A reposição de líquidos durante o exercício deve ser da ordem de até 80% das perdas. Essa quantidade deve ser fornecidas em volumes de 600 a 1200 ml/hora, com uma quantidade de carboidratos (polímeros de glicose) que permita deixar a solução com concentração de 4 a 8% no máximo.

6.2 Vitaminas e minerais

Diversas vitaminas participam da liberação de energia ao nível mitocondrial. Esse é caso da tiamina, ácido pantotênico, riboflavina, biotina e niacina. Em si elas não são carregadoras de energia. Independentemente do indivíduo ser sedentário ou não, as necessidades de vitaminas são semelhantes. Dessa forma a motivação do seu uso deve se restringir ao fornecimento das necessidades diárias. Muitos estudos discutem a participação das vitaminas e minerais na performance atlética e as conclusões são muito semelhantes: devem ser ingeridos apenas em situações aonde exista depleção (15,16,17,18,19).

Quadro 5 – Ingestão de proteína e necessidades de água / dia

	Idade (anos)	Peso (kg)	Ingestão (g/d)	Volume Água/dia	Vol/kg	Densidade Urina
Adulto	28	70	56	2200-2700 ml	40/50 ml	1020/1030
Adolescente	14	45	45	2200-2700 ml	50/60 ml	1020/1030

7- OUTRAS SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS PARA MELHORAR O RENDIMENTO ATLÉTICO

7.1 Hidratantes “estimulantes”

Nos últimos anos o uso de hidratantes denominados recuperadores (**Quadro 6**) ou estimulantes da recuperação do exercício tem sido matéria de muitas publicações na imprensa leiga. De um modo geral todos esses produtos são soluções que contêm carboidratos e eletrólitos (basicamente sódio e potássio). Seu uso é sugerido para manter uma oferta desses nutrientes antes, durante e após os exercícios de endurance. Tem a função

primordial de proteger a depleção de carboidratos.

Aparentemente é a presença de cafeína que está compondo uma série desses produtos que causa a ação estimulante tão apregoada. No entanto, as quantidades médias existentes de cafeína não são maiores que aquelas existentes numa xícara de café, que é aproximadamente de 85 mg (uma xícara pequena). Sabe-se que em média 250 mg são suficientes para estimular o sistema nervoso central e quando houver mistura com qualquer bebida alcoólica esse efeito é mais intenso.

Quadro 6 – Suplementos nutricionais – estimulantes e hidratantes (em 100 ml)

*1 mEq= 38 mg;

**1 mEq= 23 mg

	Flying Horse	Atomic Energy	Blue Energy	Flash Power	Red Bull	Squeezy	Gatorade	Hydroplus
Energia	46	35	56	45	45	260	22	26
Proteína							0.3	
Carboidrato	11		12	11	11	65	4.8	6,6
B2 mg	0.6			0.6	0.6			
B6 mg	0.8	1.0		0.8	0.8			0,13
B12 mg	0.4	0.5		0.4	0.4			
Niacina	7.0	8.0		7.2	7.2			
Ca mg		213					20	
P mg							13	
K mg*							147	14,2
Na mg**		4.6	4.0				25	46
Taurina mg	100	400						
Cafeína mg	32	32		32	32			
Cloreto mg								49
Mg mg								3,2
Vit C mg								3,6
Vitamina PP mg								3
Ác pantotênico mg								0,6
Vit E mg αTE								1,8
L-Glutamina								17,5
BACC mg								19,6

7.2 ERGOGÊNICOS

São substâncias ou procedimentos tidos como capazes de melhorar a eficácia do exercício físico, a função fisiológica ou a performance atlética através do fornecimento de mais energia.

Dentre os suplementos nutricionais considerados como ergogênicos, alguns devem ser destacados:

7.2.1 Proteínas

As proteínas mais utilizadas como suplementos são:

- **proteínas do soro de leite (whey protein)** – de alto valor biológico, isto é, que possuem altos teores de aminoácidos essenciais e de cadeia ramificada.
- **super albumina (egg albumin)** – obtida a partir da pasteurização da clara do ovo, é rica em aminoácidos essenciais e não tem colesterol.

Existem muitas controvérsias a respeito do uso de suplementos contendo proteínas. Embora a ação da proteína seja a de fornecer substrato para aumentar a massa muscular, e consequentemente a força e a resistência, na prática esses benefícios nem sempre são observados.

As indicações para o uso de suplementos protéicos são:

- atletas profissionais ou também denominados de elite.
- atletas que praticam exercícios em altas altitudes;
- quando há necessidade de complementar dietas deficientes em proteínas.

As doses recomendadas são aplicáveis para adultos e nunca foram devidamente testadas para crianças ou adolescentes (20). A ingestão de 0.8 g/kg/dia atende perfeitamente as necessidades diárias do adolescente que pratica esporte convencional. Em situações de grandes esforços essas quantidades podem ser maiores: 1.3 a 1.8 g/kg/dia.

7.2.2 Aminoácidos de cadeia ramificada (AACR)

Diversos estudos apregoam ações importantes desses aminoácidos: leucina, valina e isoleucina.

- **recuperação da fadiga central** – o exercício intenso e prolongado pode levar a uma queda das concentrações plasmáticas de aminoácidos. Isso facilita a entrada de triptofano livre para o SNC. Vai haver geração de 5 hidroxi-triptamina, que é precursor da serotonina, e esta por sua vez é a responsável pela depressão motora, perda de apetite, sono, cansaço, menor potência muscular, tudo isso conhecida pelos atletas como fadiga central.

- **evitam a imunossupressão induzida pelo exercício** – a economia de glutamina, que é o aminoácido não essencial mais abundante do organismo, parece que acontece quando se usam os AACR. A glutamina é fundamental na síntese de nitrogênio que vai atuar na síntese de purinas, pirimidinas, nucleotídeos e na nutrição das células do sistema imune. Apregoa-se que manter altas concentrações plasmáticas de glutamina evita infecções e a fadiga do treino intenso (21). Daí se usar doses altas de AACR – 6 g/dia para atingir esses objetivos. A dose de Glutamina sugerida é de 4 a 12g/dia, na forma de dipeptídeos.

- **ações anabólicas e anticatabólicas** – nos exercícios intensos economizam glicogênio muscular, uma vez que a deaminação no fígado e músculo favorecem a transaminação dos aminoácidos gerando compostos que ou vão gerar energia através do ciclo de Krebs, ou farão o caminho da neoglicogênese. A hipoglicemia e a fadiga podem ser evitadas dessa forma. As doses sugeridas variam de 60 a 300mg/kg/dia. Deve-se estar atento a transtornos digestivos e eventualmente aumento de amônia sérica.

Todos os aspectos positivos a respeito dos AACR são até o momento decorrentes de estudos de observação, não controlados. Isso justifica o cuidado que se deve ter no aconselhamento do seu uso.

7.2.3 Carnitina

É composta por dois aminoácidos: lisina e metionina. É sintetizada no fígado e pode ser ingerida nos alimentos: carne, peixe e laticínios.

Age no processo de oxidação de gorduras. Daí ser conhecida como “fat burner” (queimadora de gordura). Isso decorre do fato de ser um dos componentes do sistema de enzimas que controlam a entrada de ácidos graxos de cadeia longa na mitocôndria, onde serão oxidados.

Outra ação importante é reforçar o efeito antioxidante das vitaminas C e E .

Do ponto de vista clínico previne fraqueza muscular, fadiga e confusão. A dose sugerida é de 2 g/dia de L-carnitina durante 1 semana. Isso é o suficiente para estimular a produção de energia pela via oxidativa.

É importante lembrar que a carnitina pode existir em 2 formas: L-carnitina e D-carnitina. Esta é uma forma inativa do ponto de vista biológico e possui efeitos potencialmente negativos

7.2.4 Hipercalóricos e Carboenergéticos

os hipercalóricos são muito utilizados por atletas que pretendem conseguir aumento de massa muscular através do aumento da resposta hormonal.

A ingestão de grandes quantidades de calorias leva ao estímulo da secreção de insulina que numa segunda etapa pode levar à hipoglicemia. Esta é uma situação que favorece à secreção de hormônio de crescimento. Esse perfil anabólico hormonal não só pode permitir o aumento de massa muscular como também manter uma taxa de ressíntese de glicogênio que será útil para a melhor recuperação do gasto energético consequente ao exercício.

Esses suplementos são uma mistura de proteínas de alto valor biológico, pré-digeridas, com carboidratos, vitaminas e minerais. Possuem no seu rótulo números grandes como 1500, 2000, 3200, 4000, que representam as quantidades calóricas alcançadas se for utilizado conforme a sugestão de bula.

Os carboenergéticos são suplementos utilizados para repor glicogênio muscular e hepático. Na sua composição entram vitaminas e minerais. São muito utilizados

pelos praticantes de provas longas de atletismo como a maratona. No mercado existem diversos produtos na forma de gel que contém carboidratos simples e complexos, associados com vitamina C e E, além de sódio e potássio.

7.2.5 Creatina

é um produto natural existente no músculo esquelético, constituído pela metionina, arginina e glicina. É encontrada nas carnes e nos frutos do mar.

Tem papel importante na ressíntese de ATP quando ocorrem exercícios rápidos, contínuos e intermitentes. Se a ressíntese de ATP não ocorrer rapidamente, um suplemento contendo creatina associada com carboidratos ou proteínas, facilita a recuperação muscular, uma vez que oferece maiores quantidades de creatinofosfato que vai promover a ressíntese de ATP.

Os efeitos ergogênicos nem sempre são observados na prática (22,23).

Em crianças e adolescentes, o seu uso ainda não pode ser considerado seguro, embora a melhora da performance muscular tenha sido observada por alguns (24,25).

O aumento de performance e a melhora do visual do corpo foram os argumentos que os adolescentes atletas, principalmente de esportes como hóquei e futebol americano, utilizaram para usar a creatina como suplemento (26,27,28).

A dose sugerida é de 2 g/dia e ressalte-se que a creatina não tem indicação para exercícios de endurance.

8- SUPLEMENTOS ENCONTRADOS NO MERCADO NACIONAL E SUGESTÕES DE USO

No **Quadro 7** estão alguns exemplos de suplementos encontrados no mercado brasileiro. Diversas empresas fabricam ou apenas armazenam o produto importado. Os produtos estão classificados de acordo com o nutriente principal que eles possuem.

Quadro 7 – Produtos utilizados como suplementos nutricionais

	Sport nutrition	Nutrisport	Probiotica	Optimum	PowerBar
Aminoácidos	Super amino 3500	Sportamino 4800	Aminopower plus	Amino 2222 liq/tablet	
	Super amino 4500	Aaramificados	Amino power 2200	Amino 1700	
	Super BCAA 2500	Sportamino 3000	4400, 5655, 3580	Egg protein 1200	
	Super L-glutamina	Glutamine	Pro BCAA bound	BCAA 1000	
Hipercalóricos (carboid + prot)	Super mass 2600	Critical mass	Massa 600, 900,	Serious Mass	
	Super mass 3000		2000, 3000 anticat.	Mighty one 3000	
Proteínas	Superwheyprotein	Prot. wheyprotein	RX-Pro	Soy pro 90	Protein Plus
	Super albumina	Proteinato de Ca	Whey protein	100% whey protein	
Carbo/Energéticos	Super hidro carbo	Sport energy;	Carb up gel	Glycoload	PowerGel,
	Superisotonicdrink	exce Ed; Carboplex	Carb up		Harvest Performance
RedutorPeso	Super L-carnitina	L-carnitine1000	L-carnitine	Maximum e mega fat	
				burners; L -carnitine	
Creatina	Super creatina	Creatine power	Creatine power	CGT-10; Creatine plus	
	monohidratada	(pure e drink)	Creatina pura	Ribose/Preload creatine	
Vitaminas e Minerais		Sport Drink		Vitamina: C, E, D	
				FishOil; Stress B –	
				complex; Ácido fólico	

9- CONCLUSÕES

Os profissionais de saúde devem estar atentos na nutrição e atividade física dos atletas, esclarecendo os possíveis perigos do excesso de atividade física e a importância de uma alimentação equilibrada.

Gerais

Para as crianças e adolescentes atletas a dieta adequada é crítica uma vez que as necessidades nutricionais são aumentadas tanto pelos treinamentos como pelo processo de crescimento. É importante garantir uma dieta balanceada com estoques energéticos, de ferro e de cálcio adequados .

Em situação de competição sugere-se:

- nos 3 a 4 dias antes da competição dar especial atenção à ingestão de alimentos ricos em carboidratos. Respeitar as preferências da criança desde que o alimento escolhido apresente as características adequadas.
- no dia da competição, a dieta deve ser rica em carboidratos e ter baixo conteúdo de gordura. Devem ser escolhidos alimentos de fácil digestão, com poucas fibras.
- a última refeição, antecedendo a competição deve ser feita 3 a 4 horas antes e deve constar de alimentos ricos em carboidratos, com fácil esvaziamento gástrico.

- água deve ser ingerida antes, durante e após a atividade.
- Líquidos e alimentos, principalmente os ricos em carboidratos, devem ser oferecidos com o objetivo de repor as perdas hídricas e as reservas de glicogênio muscular, principalmente durante as primeiras horas após a atividade, aproveitando a ativação da enzima glicogênio sintetase. Alimentos de alto índice glicêmico resultam em uma reposição do glicogênio muscular mais eficiente.

Os suplementos são necessários?

- quando a ingestão de nutrientes é menor que as necessidades do atleta, ou quando o indivíduo tem necessidades aumentadas de um ou mais nutrientes.
- Nos exercícios de endurance quando a necessidade é aumentar a oferta de energia, o melhor é buscar auxílio nos carboidratos e não nas proteínas. Lembrar que a contribuição destas é muito pequena em termos de geração de energia e que de modo geral a dieta de um adolescente normal, em nosso meio, já fornece quantidades suficientes de proteínas (em torno de 1.2 a 1.6 g/kg/d).

O uso de soluções hidratantes contendo carboidratos em concentrações de até 6% deve ser incentivado antes, durante e após exercícios de endurance. No caso de exercícios de força, a essas soluções podem ser adicionadas pequenas quantidades de proteínas.

- A necessidade do uso de aminoácidos de cadeia ramificada para evitar a fadiga central ou até mesmo para aumentar a performance e prevenir a imunossupressão causada pelos exercícios intensos, ainda não foi devidamente comprovada. Além disso o seu uso abusivo propicia o aparecimento de hiperamonemia e toxicidade hepática e renal.
- Os suplementos de vitaminas e minerais não são necessários rotineiramente, a menos que haja depleção comprovada.

Os suplementos são seguros? são eficazes?

- Infelizmente a grande maioria dos suplementos que são vendidos em nosso meio não foram testados de maneira adequada para que a sua eficácia possa ser confirmada.

O mesmo pode se dizer em relação à sua segurança.

- A ausência de uma legislação que regulamente o uso desses produtos e a possibilidade de pessoas leigas adquirirem livremente esses suplementos são dois aspectos que devem ser ressaltados sempre que se fala em sua segurança e eficácia.
- O aumento da massa muscular, diminuição de gordura e aumento de performance são os grandes objetivos do adolescente que recorre ao uso de suplementos. Embora existam estudos que mostrem aumento de estoques intramusculares de alguns aminoácidos, ainda não se pode afirmar com segurança o quanto são eficazes para a performance do exercício (29).
- O uso abusivo de suplementos protéicos pode levar à toxicidade renal e hepática, além de causar transtornos digestivos e até do SNC.
- Existem algumas correlações altamente positivas entre o uso de suplementos nutricionais com distúrbios de comportamento que podem afetar a saúde, como maior risco de se tornar alcoólatra, ou usuário de drogas, ou ainda de participar de brigas e arruaças (30).

Aos médicos fica a obrigação de buscar conhecer com detalhes todos os aspectos que envolvem o uso dos suplementos nutricionais, desde a sua composição, seus efeitos benéficos e colaterais, tentando manter a mente aberta mas sempre se resguardando com as bases fisiológicas do exercício.

Rotineiramente o clínico deve indagar ao adolescente que tipo de suplemento ele está usando, porque ele consome isso e em que doses isso está sendo praticado. Devem estar alertas para exercer o aconselhamento preventivo a todos aqueles que estão consumindo esses produtos.

Bibliografia consultada

- Saltin B, Henriksson J, Nygaard E. - Fibre types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runner. *Ann NY Acad Sci*, 1977; 301:3-29.
- Ahlborg G et al. - Substrate turnover during prolonged exercise in man. *J.Clin. Invest.*1974; 53:1080.
- Bacurau RF - Nutrição e Suplementação esportiva. Guarulhos, Phorte Ed. 2000
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Essentials of Exercise Physiology*. Philadelphia, Lea & Febiger 1994.
- Sten SN. Nutrition for young athletes - Special considerations. *Sports Med*, 1994; 17:152-64
- Ortega RM. Nutrición y deporte en la adolescencia. *Anales Españoles de Pediatría*, 1992; 49:100-102.
- Lancha Jr., AH. Nutrição e Metabolismo aplicados à atividade motora. São Paulo: Atheneu; 2002.
- FAO/OMS/UNU - Reunión Consultiva de Expertos - Série de Informes Técnicos 724 - OMS, Genebra 1985.
- Thompson JL. Energy balance in young athletes. *Int J Sports Nutr* 1998; 8:160-74.
- Bar-Or, O Malina RM - Activity, fitness and health of children and adolescents. In: Cheung LWY, Richmond JB. *Children. Health, nutrition and physical activity*. Champaign: Human Kinetics; 1995. P.79-124.
- American dietetic association (ADA). Timely Statemente of the American Dietetic Association: Nutrition Guidance for adolescents athletes in organized sports. *J.Am.Diet. Assoc* 1996; 96:611-12.
- Bar - Or, O. *Pediatric sports medicine: from physiologic principles to clinical application*. New York: Springer Verlag; 1983.
- National Research Council, Subcommittee on the 10th edition of the RDAs, Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, Commission of life and Science Recommended Dietary Allowances-RDA, 10^a ed. Washington (DC): National Academy Press; 1989.
- Manz F, Remer T, Decher-Splithof E, et al. Effects of a high protein intake on renal excretion in bodybuilders. *Z Ernährungswiss* 1995; Mar 34 (1):10-5.
- Looker A, Sempos, CT, et al. Vitamin-mineral supplement use: association with dietary intake and iron status of adults. *J.Am. Diet. Assoc.* 1988; Jul 88 (7):808-14.
- Bowering J, Clancy KL - Nutritional status of children and teenagers in relation to vitamin and mineral use. *J. Am. Diet. Assoc.*1986; Aug 86 (8):1033-8.
- Sobal J, Marquart LF - Vitamin/mineral supplement use among athletes: a review of the literature. *Int. J. Sport. Nutr.* 1994; Dec 4 (4):320-34.
- Serra-Majem L - Vitamin and mineral intakes in European children. Is food fortification needed? *Public. Health. Butr.* 2001; Feb 4 (1 A):101-7.
- Kim SH, Han JH, Keen CL - Vitamin and mineral supplement use by healthy teenagers in Korea: motivations factors and dietary consequences. *Nutrition* 2001; May 17 (5):373-80.
- Soares EA, Ishii M, Burini RC - Anthropometric and dietetic study of competitive swimmers from metropolitan areas of the southeastern regions of Brazil. *Rev. Saude Publica.* 1994; Feb 28 (1):9-19.
- Kingsbury KJ, Kay L, Hjelm M - Contrasting plasma free amino acid patterns in elite athletes: association with fatigue and infection. *Br.J.Sports Med.* 1998; Mar, 32:1,25-32.
- Ray TR, Eck JC, Covington LA, et al - Use of oral creatine as a ergogenic aid for increased sports performance: perceptions of adolescent athletes. *South Med J* 2001 Jun; 94 (6):608-12.
- Unnithan VB, Veehof SH, et al - Is there a physiologic basis for creatine use in children and adolescents? *J. Strength Cond. Res.* 2001 Nov; 15 (4):524-8.
- Gomez JE - Performance-enhancing substances in adolescent athletes. *Tex. Med.* 2002 Feb; 98 (2):41-6.
- Bemben MG, Bemben DA, Loftiss DD, Knehans AW - Creatine supplementation during resistance training in college football athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001 Oct; 33 (10):1667-73.
- Metzl JD, Small E, Levine SR, Gershel JC - Creatine use among young athletes. *Pediatrics* 2001 Aug; 108 (2):421-5.
- Pecci MA, Lombardo JA - Performance-enhancing supplements. *Phys. Med. Clin. N. Am.* 2000 Nov; 11 (4):949-60.
- Smith J, Dahm DL - Creatine use among a select population of high school athletes. *Mayo Clin. Proc.* 2000 Dec; 75 (12):1257-63.
- Harris RC, Soderlund K, Hultman E. - Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin. Sci.* 1992; 83:367-74.
- Stephens MB, Olsen C - Ergogenic supplements and health risk behaviors. *The J. of Family practice.* 2001; Aug 50 (8):696-699.

Volume 6 - Ano 2004

temas

de nutrição em pediatria



Publicação elaborada pelo Departamento de
Nutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria

Erros Inatos do Metabolismo

Roteiro para orientação sobre recursos para atendimento

Relator: Hélio Fernandes da Rocha

INTRODUÇÃO

As condições clínicas genericamente conhecidas como Erros Inatos do Metabolismo, não são um grupo nosológico homogêneo, pois têm entre si uma grande diversidade clínica, química e terapêutica. Representam cerca de quinhentas doenças conhecidas e isoladamente cada doença é muito rara, dando a falsa impressão de que dificilmente será encontrada na carreira de um médico. A dificuldade diagnóstica é universal, devido a raridade e as dificuldades de obtenção e de coerência dos exames laboratoriais. A pouca familiaridade clínica dos Pediatras com estas doenças também aumentam a sensação de raridade, porém o “Teste do Pezinho” vem fazendo com que estes profissionais passem a pensar mais e mais nas doenças metabólicas. Estas doenças, em grupo, ocorrem pelo menos uma vez em cada 500 nascimentos, o que inverte a expectativa de nunca ser encontrada na carreira. Um Pediatra, de vida clínica moderada, irá se defrontar com um paciente portador de uma destas doenças a cada dois anos de sua vida profissional.

Na situação atual, os pacientes e suas famílias necessitam de atenção diferenciada por parte do seu médico e este de uma equipe multiprofissional. O atendimento deve contemplar a possibilidade do diagnóstico correto e do tratamento específico. Para isto necessita-se de uma rotina precisa para coleta de material para exames e uma rede de laboratórios com complexidade crescente. Hospitais com recursos de emergência e terapia intensiva, e disponibilidade de medicamentos e produtos dietéticos de difícil obtenção. Além disto, a família e o paciente devem estar amparados por um suporte emocional, pois a condição de “raridade” é mais um ônus difícil de ser resgatado.

Todos estes meios são muito caros e difíceis de obter, e a maioria das famílias não dispõe de recursos suficientes para isto. Desde 6 de junho de 2001, a portaria 822 do Ministério da Saúde criou o Programa nacional de Triagem Neonatal, mas os recursos que serão disponibilizados, de acordo com uma ordem de estágios de implantação, só contemplam a Fenilcetonúria, o Hipotireoidismo Congênito, a Fibrose Cística e as Hemoglobinopatias (doença falciforme).

A Sociedade Brasileira de Pediatria atua para este grupo de doentes através dos departamentos de Genética, Gastroenterologia, Neurologia, Suporte Nutricional, Nutrição e Endocrinologia. Há a necessidade de uma interação de ações destes Departamentos de forma que a SBP possa efetivamente contribuir para a organização da Sociedade Civil Brasileira na obtenção do melhor cuidado a estes pacientes.

SITUAÇÃO ATUAL PARA OBTENÇÃO DE RECURSOS

O Estatuto da Criança e do Adolescente – ECA – (Lei 8069 de 13/07/2003) garante no seu capítulo 1, Art. 10; tópico III – “proceder a exames visando ao diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais” e Art. 11 – “É assegurado atendimento médico à criança e ao adolescente, através do Sistema Único de Saúde, garantido o acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde. – A criança e o adolescente portadores de deficiência receberão atendimento especializado. – Incumbe ao Poder Público fornecer gratuitamente àqueles que necessitarem os medicamentos, próteses e outros recursos relativos ao tratamento, habilitação ou reabilitação, e o direito a todas as crianças e adolescentes ao acesso a exames e medicamentos, sendo obrigação do estado os prover”.

Atendendo ao ECA, o encaminhamento das famílias para conseguir os recursos para exames laboratoriais, medicamentos e dietas especiais poderão ser feitas da seguinte maneira:

O paciente com forte suspeita, ou com o diagnóstico firmado deverá estar munido de certidão de nascimento (original e cópia); comprovante de residência e RG e CPF do responsável; do laudo médico(o mais detalhado possível em relação à suspeição clínica). Junto a este laudo deverão ser fornecidas a solicitação do exame (detalhado e com os possíveis laboratórios a serem utilizados) e a prescrição do medicamento, ou da dieta

especial. Estas prescrições também devem estar acompanhadas de descrição detalhada de como e onde a autoridade irá obtê-las. Deve-se especificar o nome do produto, dose e forma farmacêutica. O nome do(s) laboratório (s) que o(s) produz(em) e o mercado em que o produto é possível de ser encontrado (no país ou fora dele).

De posse destes documentos o responsável deverá procurar a Defensoria Pública do Estado, ou a Justiça Federal, ou a Fundação da Infância e da Adolescência, ou o Juizado de Menores da Cidade. É importante que o médico, juntamente com os laudos, remeta uma carta ao defensor público relatando a gravidade do caso e a importância do atendimento. Esta carta se faz necessária, pois em muitos municípios as autoridades, assim como os próprios médicos, não estão familiarizados com o problema. É importante se colocar disponível para outras orientações que se façam necessárias até que uma rotina seja estabelecida.

Quase sempre um mandato é expedido de forma sumária, obrigando o SUS (Estado) a providenciar a compra dos medicamentos, dietas ou a realização dos exames especiais.

É do nosso conhecimento que as Instituições abaixo realizam atendimentos, e alguns exames específicos em cidades da nossa Federação:

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que conta com Laboratório Especializado do Serviço de Genética Clínica. Pode-se solicitar por telefone, carta ou e-mail o material impresso com a relação de exames e a rotina de solicitação dos exames. Este Serviço é, no momento, o mais completo que se dispõe no país. Disponibilizam atendimento gratuito por telefone (08005102858), e orientam quanto a diagnósticos prováveis e procedimentos. Funciona diariamente atendendo a todo o Brasil. Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2350. CEP-90035-003. Porto Alegre, RS. Tels: (51) 33168309 ou 33168423. Fax: (51) 33168010.

(genética@hcpa.ufrgs.br)

Outras referências locais dos seguintes Serviços em outros Estados/ Cidades:

- **Curitiba** – Fundação Ecumênica/Hospital Pequeno Príncipe.
- **Florianópolis** – Hospital Infantil Joana de Gusmão
- **São Paulo (capital)** – Escola Paulista de Medicina e HC da USP (Instituto da Criança)
- **Campinas SP** – Hospital de Clínicas da Unicamp.
- **Ribeirão Preto SP** – Hospital das Clínicas da USP de Ribeirão Preto
- **Belo Horizonte, MG** – Universidade Federal de Minas Gerais/ Hospital de Clínicas - NUPAD.
- **Brasília** – Hospital Sarah Kubistchek
- **Salvador** – APAE de Salvador.
- **Rio de Janeiro** – Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira; Instituto Fernandes Figueiras; Hospital Servidores do Estado.

Abaixo segue uma breve revisão sobre as doenças mais comuns com os principais exames laboratoriais (não foram incluídos os exames por imagem). Os tratamentos também são apenas mencionados, tal revisão tem como intenção familiarizar o Pediatra com a possibilidade de diagnóstico.

BREVE RESUMO DOS PRINCIPAIS ERROS INATOS DO METABOLISMO

O erro inato do metabolismo clássico resulta de uma deficiência enzimática em um ponto específico de uma via metabólica. Isto leva ao acúmulo dos metabólitos anteriores ao bloqueio enzimático e a diminuição dos produtos posteriores à reação.

A base molecular da desordem bioquímica é, em geral, uma mutação genética no sítio ativo de uma enzima ou em outros sítios e que pode afetar a molécula enzimática ou a ação de um cofator (em geral vitaminas).

Outras desordens bioquímicas podem ser causadas por deficiência de transporte de moléculas, defeitos nas membranas das células ou das organelas. Estes defeitos também resultam de mutações e levam a desorganização de funções, ou criam depósitos anômalos de moléculas

que irão deformar a arquitetura celular com conseqüências variadas para o organismo.

As manifestações clínicas dependerão das alterações bioquímicas individuais decorrentes do(s) defeito(s) ocorrido(s), da magnitude ou da toxicidade dos metabólitos que se acumulam, da via metabólica interrompida ou da substância depositada e do defeito arquitetônico celular conseqüente.

Uma forma didática de se observar as doenças metabólicas é pela perspectiva fisiopatológica. Podemos agrupar por esta visão as doenças em três grandes grupos:

- 1** Doenças com distúrbios de síntese, catabolismo ou de ação de grandes moléculas. Os sintomas são geralmente de aparecimento lento, progressivos, permanentes e não relacionados às dietas. Neste grupo as doenças lisossomais (doenças de depósito) e as peroxissomais são as mais comuns.
- 2** O segundo grupo é o de pequenas moléculas. Os problemas são relacionados ao metabolismo intermediário e irão ocorrer de forma aguda ou semi-aguda, de aparecimento precoce na maioria dos casos. Caracterizam-se como várias formas de intoxicação, seja por acúmulo de substrato não utilizado, ou pela função bloqueada. É comum nas aminoacidopatias, nas acidúrias orgânicas e nas doenças do ciclo da uréia.
- 3** O terceiro grupo, também de pequenas moléculas, o defeito é na obtenção de energia. Os sintomas dominantes serão sobre o fígado, coração, músculos e cérebro. Ocorre nas acidoses orgânicas com hiperlactemia e hipoglicemia. Também ocorrerão nas glicogenoses, glicolises e nas doenças de beta-oxidação dos ácidos graxos.

A **tabela 1** lista os principais grupos de desordens e os testes iniciais. Os sintomas clínicos e os resultados iniciais vão sugerir um determinado grupo de erros inatos, mas o diagnóstico exato poderá necessitar de testes mais específicos.

Tipos de Doenças de A a I

TIPO DE DOENÇA: + + usualmente presente
+ pode estar presente
– usualmente ausente

Manifestações clínicas e achados laboratoriais	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Natureza episódica	++	++	++	++	+	+	–	–	–
Odor anormal	++	+	++	+	+	+	+	–	–
Letargia coma	+	+	–	+	–	–	–	–	–
Convulsões	+	+	+	–	+	+	+	–	+
Regressão desenvolvida	+	+	+	–	+	+	+	++	+
Hepatomegalia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hepatoesplenomegalia	–	–	–	–	–	–	–	+	+
Esplenomegalia	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Hipotonia	+	+	+	+	+	+	+	–	+
Cardiomiopatia	–	+	–	+	+	+	–	+	–
Fácies	–	–	–	–	–	–	–	++	–
Defeitos ao nascimento	–	+	–	–	+	–	+	–	–
Hipoglicemia	+	+	–	+	+	+	–	–	–
Acidose	+	++	–	+	+	+	–	–	–
Hiperamonemia	+	+	++	+	+	–	–	–	–
Cetose	+	+	+	–	–	+	–	–	–
Hipocetose (Quando se esperava pela cetose)	–	–	–	+	–	–	–	–	–

A: aminoacidopatias, B: acidemias orgânicas, C: defeitos do ciclo da uréia, D: defeito de oxidação dos ácidos graxos (Beta-oxidação), E: doenças mitocôndrias, F: defeitos do metabolismo de carboidratos, G: doenças dos peroxissomos, H: mucopolissacaridoses, I: esfingolipidoses.

A CRIANÇA AGUDAMENTE DOENTE

Quando há suspeita de Erro Inato do Metabolismo em um paciente grave, com alterações neurológicas ou com distúrbios ácido-básico, hipo ou hiperglicemia todas as fontes de proteína deverão ser retiradas, e ser iniciada uma hidratação venosa com glicose e eletrólitos imediatamente, além das correções ácido-básicas necessárias.

O momento da punção venosa, para iniciar a hidratação, é importantíssimo pois é o mais adequado para a coleta de

sangue em quantidade suficiente para os exames que se farão necessários. Estão indicados: as dosagens de glicose, eletrólitos (**não esquecer do cloro** para o cálculo dos anions indosáveis), CO₂, bicarbonato, da função hepática (AST, ALT, PTT, TAP e gama GT), uréia, creatinina, ácido úrico, **amônia** plasmática, **ácido láctico** e pH sangüíneo. Da mesma forma a primeira urina emitida pelo paciente deverá ser coletada. Nela, inicialmente, se pesquisará a presença de **corpos cetônicos** e substâncias redutoras.

Esta é a oportunidade para corrigir os distúrbios hidro-eletrolítico, ácido básico e a quase certa alteração na glicemia. Também é indicado se ofertar o máximo de energia possível, sendo a infusão de glicose a melhor forma, e eventualmente a infusão de emulsão lipídica, nas concentrações máximas toleradas na tentativa de inibir o catabolismo e assim proteger as proteínas somáticas.

Uma amostra de sangue de 4ml deve ser coletada em um tubo heparinizado para testes quantitativos de aminoácidos. Imediatamente 2ml de plasma deve ser obtido dela e guardado congelado para esta finalidade. Igualmente a maior parte da urina obtida na primeira micção do paciente deverá ser **congelada** o mais rápido possível e enviada para a pesquisa de ácidos orgânicos e aminoácidos. O ideal é que esta amostra urinária seja de aproximadamente 30ml. Outra quantidade igual de urina, se possível, deverá ser guardada congelada para testes futuros. Quatro amostras de sangue em papel de filtro específico devem ser obtidas no formato de um círculo (como no teste do pezinho) e guardadas em ambiente seco e fresco (não é necessário congelar) para ser utilizada a tecnologia TANDEM, caso a dosagem das acilcarnitinas sejam necessárias (hipoglicemias graves e de difícil controle).

ERROS INATOS – ACHADOS CLÍNICOS LABORATORIAIS

É desejável haver condições que possibilitem a obtenção de amostras de biópsia de pele para cultura de fibroblastos, assim como biópsias a céu aberto de fígado e de músculo. Esta disponibilidade não só serve para diagnósticos enzimáticos, mas sobretudo para aconselhamento nos casos onde o paciente evolua para óbito. Estas amostras deverão ser imediatamente congeladas e mantidas a -70°C. Todos os erros inatos do metabolismo são doenças genéticas, sendo a maioria autossômica recessiva, enquanto poucas são ligadas ao X, como ocorre nas doenças mitocondriais e na hiperamonemia devido a deficiência de Ornitina Transcarbamilase.

Avaliação laboratorial inicial

Eletrólitos, glicose, dióxido de carbono, função hepática (incluir provas de coagulação), aferição do pH e gases sangüíneos, pH urinário, substâncias redutoras e cetonas. A Triagem inclui os testes pelo cloreto férrico, pela dinitrofenilhidrazina, aminoácidos que contém enxofre, sulfeto, substâncias redutoras e mucopolissacarídeos.

As dosagens de amônia, lactato e piruvato são necessárias em todas as investigações. Elas devem ser obtidas em fluxo venoso ou arterial livre, sem garroteamentos ou estresse, também não são válidas as amostras obtidas por métodos capilares. Não esquecer que as amostras deverão ser mergulhadas em gelo imediatamente.

PAINÉIS PARA SCREENING METABÓLICO

A cromatografia de camada fina ou eletroforese pode ser aplicada para aminoácidos, oligossacarídeos, carboidratos e mucopolissacarídeos. Pode ser necessária a avaliação quantitativa de aminoácidos e ácidos orgânicos, o que obriga a técnicas e laboratórios de maior sofisticação. As formas leves e (ou) transitórias podem não ser reveladas nos exames, daí se a coleta de amostras coincidir com os sintomas mais intensos os resultados poderão ser mais precisos.

É de suma importância informar ao laboratório, de forma detalhada e o mais completo possível, as medicações, doses e frequência que o paciente vem usando. Por exemplo: o uso de ácido Valpróico que provoca a presença de corpos cetônicos na urina e aumento sérico de glicina, podendo levar a diagnósticos falsos. Quase tão importante é o relato das dietas (se houver alguma especial) a frequência das refeições, quando iniciou o jejum e quanto tempo foi mantido, pois irá influenciar nas manifestações tanto clínicas quanto laboratoriais.

O estado clínico e as variações deste estado frente às intervenções, tais como hidratação, infusão de glicose, jejum ou ingestão de algum alimento ou medicação deve ser observado e anotado, pois pode ser esclarecedor para diagnósticos de grandes dificuldades. De um modo geral, pela pouca frequência destas doenças, e pelo alto grau de

especialização de laboratórios específicos para estes exames, é comum o patologista clínico (do laboratório) ter grande familiaridade com os sintomas e ao ser esclarecido sobre tais contribuir para o diagnóstico com interpretação adequada dos exames em consonância com a clínica.

DOSAGEM QUANTITATIVA DE AMINOÁCIDOS

A concentração de aminoácidos no plasma, soro ou na urina pode ser determinada por cromatografia de troca iônica. Os valores obtidos nas doenças podem ser comparados a valores normais e estes são dependentes da idade. As amostras devem ser obtidas quando os pacientes estiverem mais sintomáticos, ou após 2 a 4 horas de jejum quando este for assintomático.

Para erros inatos o plasma é preferível ao soro e a amostra de sangue deve ser colocada sob gelo e congelada imediatamente até que a separação seja processada. Este teste é útil no diagnóstico de aminoacidopatias, defeitos do ciclo da uréia, desordens mitocondriais e acidopatias orgânicas.

ÁCIDOS ORGÂNICOS

Os ácidos orgânicos são mais bem analisados na urina, mas podem também ser obtidos no plasma ou soro. Todas as amostras devem ser congeladas assim que obtidas e devem permanecer congeladas até que sejam analisadas. Estas análises são quantitativas ou semiquantitativas e é utilizada a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa. O teste é útil para aminoacidopatias, acidopatias orgânicas, doenças mitocondriais e defeitos da oxidação dos ácidos graxos.

TESTE DE MUCOPOLISSACARÍDEO NA URINA

A análise da urina para mucopolissacarídeos pelo teste de Berry e o teste de azul toluidina pode ser parte de um painel para "screening" metabólico. Casos leves de mucopolissacarídeos não serão detectados e freqüentemente são encontrados falsos positivos em lactentes jovens. As determinações de mucopolissacarídeos

usando azul de metilmetileno são mais eficazes, mais também podem falhar em detectar casos leves.

A cromatografia em camada fina ou a eletroforese de mucopolissacarídeos pode ser útil na determinação de que tipo de investigação enzimática deverá ser feita. O isolamento e a quantificação dos mucopolissacarídeos na urina são muito caros e consomem muito tempo, os testes enzimáticos são melhores para propósitos de diagnóstico.

TESTE DE OLIGOSSACARÍDEOS NA URINA

Assim como para as mucopolissacarídeos a cromatografia em camada fina de oligossacarídeo poderá indicar que tipo de teste enzimático deverá ser realizado para o diagnóstico preciso. Algumas doenças nestes grupos não terão alterações nos padrões necessários e as formas mais leves poderão passar despercebidas. A testagem enzimática é a preferida para o diagnóstico.

ENSAIOS ENZIMÁTICOS (TESTES ENZIMÁTICOS)

Para a maioria dos erros inatos, os diagnósticos enzimáticos podem ser demonstrados em laboratórios especializados usando plasma, soro, leucócitos ou células vermelhas.

Antes de se obter as amostras o laboratório deve ser contatado para garantir que a amostra apropriada seja obtida e qual o processamento e os manuseios adequados deverão ocorrer.

Testes enzimáticos também podem ser feitos com culturas de fibroblastos que podem crescer de biópsias de pele. A biópsia de músculos ou fígado é necessária para algumas desordens e as amostras devem ser rapidamente congeladas quando obtidas e estocadas a -70C° até que sejam processadas.

Os testes enzimáticos são testes precisos para o diagnóstico de erro inato. Após o diagnóstico, testes enzimáticos devem ser feitos em pessoas índices na família e no pré-natal caso a mãe fique grávida novamente.

TESTES DIAGNÓSTICOS DNA

Os testes diagnósticos existem para muitas desordens bioquímicas pela análise direta do DNA ou pelo polimorfismo de fragmentos restritos. Pode também ser utilizado para diagnósticos de portadores na família e durante o pré-natal em grávidas e fetos. Tem sido indicada a análise de DNA em substituição aos testes enzimáticos em algumas desordens que poderiam requerer pele ou biópsias de fígado, tais como deficiências ornitina transcarbamilase ou deficiência de acil COA desidrogenase de cadeia média (MCAD).

TIPOS MAIS COMUNS DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

São discutidos aqui os tipos mais comuns e características. Deve ser levado em conta o fato de que existem formas leves e intermediárias com manifestações clínicas, às vezes, só na vida adulta, ou em condições específicas de estresse metabólico.

AMINOACIDOPATIAS

São quadros caracterizados pela elevação dos aminoácidos e de seus metabólitos. O aumento dos aminoácidos poderá ser detectado tanto no sangue como na urina, e os seus metabólitos são em geral outros aminoácidos ou ácidos orgânicos.

A desordem mais freqüente deste tipo é a fenilcetonúria que ocorre em 1: 12.000 nascimentos e está relacionada à reduzida atividade da enzima fenilalanina hidroxilase. A fenilalanina está aumentada no sangue (substrato) e a tirosina diminuída ou normal (produto). Os ácidos orgânicos (fenilacético e fenilpirúvico) anormais estão aumentados na urina assim como compostos anormais de fenilcetonas.

A triagem neonatal para fenilcetonúria baseia-se na dosagem da fenilalanina sérica em sangue colhido e conservado a seco em papel de filtro. Todas as triagens positivas devem ser confirmadas com a dosagem sérica de fenilalanina e tirosina.

Em todos os pacientes com Fenilcetonúria ou em outras formas de hiperalaninemia devem ser pesquisadas as variantes da doença baseada na deficiência de biópterina (cofator para a Fenilalanina hidroxilase)

O tratamento com dieta pobre em fenilalanina vai prevenir o retardo psicomotor observado nos casos não tratados. Em alguns casos o diagnóstico não é feito e qualquer criança com atraso de desenvolvimento, despigmentação cutânea, odor de rato, convulsões, hipertonía, deve ser avaliada para fenilcetonúria, apesar do "screening" neonatal ter sido normal.

HOMOCISTINÚRIA

A Homocistinúria ocorre em cerca de 1: 33.5000 nascimentos. Na forma clássica ocorre a deficiência da cistationina sintetase e tanto a homocistina quanto a metionina estão elevadas enquanto a cistina é baixa. Os níveis de metionina elevados são considerados benignos, enquanto os níveis de homocistina elevados levam a convulsões, oclusões vasculares com retardado mental, ataques cardíacos e hipertensão arterial. Os níveis elevados de homocistina interferem com a formação do colágeno dando origem a formas "marfanóides" tais como alta estatura, deslocamento de cristalino e doença valvular mitral. Cerca da metade dos pacientes respondem a terapia com doses elevadas de piridoxina (vitamina B6), cofator da enzima envolvida (cistationina sintetase).

O "screening" neonatal já é disponível e é baseado nos níveis elevados de metionina. Tal qual a Fenilcetonúria o diagnóstico deverá ser confirmado com a dosagem sérica. Nos casos de triagem negativa e suspeita clínica fazer a dosagem sérica. Existem formas variantes de homocistinúria que são condicionadas a anormalidades dos cofatores vitamínicos como vitamina B12 e ácido fólico. Em geral os níveis séricos de homocistina estão elevados, mas os de metionina estão baixos. Tais pacientes são acometidos de desordens do sistema nervoso central e, nos casos de defeitos na atuação de cofatores como vitamina B12 poderá ocorrer à concomitância de acidose metilmalônica.

DOENÇA DO XAROPE DE BORDO

Recebem este nome em função do odor anormal de 2-oxoácidos (alfa cetoácidos), encontrados na urina de indivíduos afetados. Os aminoácidos ramificados valina, isoleucina e leucina, são marcadamente elevados na urina de pacientes afetados além do aumento anormal, também na urina, de ácidos orgânicos. O "screening" para a doença do xarope de bordo na urina é tecnicamente disponível no período neonatal. Deve ser suscitado em recém nascidos que apresentam no período neonatal precoce (primeira semana de vida) sintomas tais como vômitos, letargia, coma, acidose metabólica grave e hiperamonemia. O acúmulo de ácidos orgânicos anormais pode interferir com ciclo da uréia inibindo a formação do N-acetilglutamato que é o cofator da carbamil fosfato sintetase participante precoce do ciclo da uréia e ocorrerá hiperamonemia tão grave quanto à dos doentes primários do ciclo da uréia. Os testes urinários para cetoácidos são positivos e as dosagens dos aminoácidos plasmáticos e ácidos orgânicos urinários confirmam o diagnóstico.

A desordem pode ser difícil de controlar, e os pacientes necessitam de tratamento inicial agressivo, muitas vezes incluindo diálise e nutrição parenteral com soluções especiais de aminoácidos restritas em aminoácidos ramificados. A alimentação definitiva deve ser preparada de forma especializada e alguns pacientes tem boa resposta a doses elevadas de tiamina.

ACIDOPATIAS ORGÂNICAS

Este grupo de desordens foi definido desde que se desenvolveram métodos de aferir os ácidos orgânicos no sangue, o que ocorreu em meados dos anos de 1970. Muitas desordens tais como: acidemia propiônica e acidemia metilmalônica, estão associadas a bloqueios no metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada.

A determinação quantitativa não costuma ser diagnóstica porque o bloqueio metabólico ocorre em vias baixas do metabolismo, custando a afetar os níveis de aminoácidos. Os pacientes, neonatais ou lactentes jovens, apresentam acidose metabólica grave e coma. Há elevação da amônia sérica de forma intensa (como já descrito), por interferência dos metabólitos no ciclo da uréia.

É importante obter as amostras quando o paciente estiver mais sintomático, pois as desconpensões podem ser episódicas. O tratamento inicial agressivo no controle metabólico com restrição protéica e doses elevadas de cofatores seguidas de tratamento nutricional especializado permite o controle das aminoacidopatias.

DESORDENS DO CICLO DA URÉIA

A não converção do excesso de nitrogênio protéico em uréia irá produzir hiperamonemia. A hiperamonemia é muito tóxica e cursa com coma letargia, edema cerebral e morte se não for reconhecida a tempo. As doenças do ciclo da uréia podem ser diagnosticadas pelo seu padrão de aminoácidos ligados ao ciclo, que estarão alterados de acordo com o nível do bloqueio, e pelos níveis de ácido orótico na urina. A deficiência mais freqüente é a da Ornitina Transcarbamilase, que é uma doença ligada ao cromossomo X, portanto, ligada ao sexo.

Com freqüência, um bebê do sexo masculino que aparentemente era normal no primeiro dia de vida torna-se irritado, para de se alimentar, torna-se letárgico e progressivamente comatoso. Os níveis de amônia do plasma são com freqüência maiores que 1000 uM. Meninos parcialmente afetados e meninas heterozigóticas se apresentam com episódicos sintomas leves. O tratamento pronto com diálise, drogas e meios alternativos para a excreção de nitrogênio, além da limitação de proteína da dieta pode melhorar os sintomas e recuperar os pacientes de manifestações neonatais. Entretanto, a mortalidade é ainda bastante elevada e aqueles que sobrevivem têm defeitos psicomotores significativos. O tratamento dos casos leves tem mais sucesso.

DEFEITOS DA BETA-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

A desordem mais comum é a desordem de ácidos graxos de cadeia média (MCAD) e ocorre em 1 em cada 10000 crianças, portanto mais freqüente do que a Fenilcetonúria. A apresentação da doença ocorre mais comumente entre 15 e 24 meses de idade, embora os relatos de casos mais precoces venham aumentando na literatura com início até

no período neonatal. A tolerância ao jejum está diminuída uma vez que os ácidos graxos não são adequadamente ofertados a “fornalha” mitocondrial para a beta-oxidação. Com o jejum, produtos anormais se acumulam e alguns pacientes se apresentam com letargia e coma. A hipoglicemia é profunda, grave, reversível, mas de difícil estabilização. Ocorre hepatomegalia com disfunção hepática e hipotonia uma vez que os músculos não conseguem utilizar adequadamente a energia oriunda de ácidos graxos, com repercussões sobre o tônus. Existe pouca produção de corpos cetônicos, muitas vezes tem-se hipoglicemia acetótica, comumente hipocetótica.

Se reconhecidas precocemente a utilização de glicose e hidratação produzem boa resposta clínica. Por outro lado, a hiperamonemia secundária e edema cerebral poderão ocorrer. Calcula-se que cerca de 25% dos casos evoluam para o óbito sem diagnóstico no primeiro episódio. A amostra de urina, se obtida durante o episódio de doença, irá mostrar um padrão característico de produtos derivados dos ácidos graxos na faixa de C6 a C12 (na MCAD) chamados de ácidos dicarboxílicos, ou ácidos orgânicos urinários. Entre os episódios, entretanto, as amostras urinárias podem ser normais, dificultando o diagnóstico.

A pesquisa urinária ou plasmática dos perfis de acil-carnitina é realizada pelo método TANDEM em amostras de sangue no papel de filtro. Ainda que assintomáticos, os pacientes poderão apresentar níveis plasmáticos de carnitina anormais, com diminuição da carnitina total e elevação das frações esterificadas. O principal tratamento é evitar o jejum. O tratamento medicamentoso é feito com o uso de L-carnitina (inicialmente venosa nos casos graves). A alimentação mais freqüente (bem fracionada), a ingestão de amido cru (como nas glicogenoses) e a diminuição da gordura total da dieta. O prognóstico é bom desde que a doença seja reconhecida e conduzida por especialistas.

Outros distúrbios de oxidação de ácidos graxos são mais raros, porém os sintomas são semelhantes aos da MCAD. Pode haver apresentações diferentes com predominância de miopatias manifestas por hipotonias, ou de músculo cardíaco com característica de miocardiopatia infiltrativa. Muitas vezes a internação é

necessária para a provocação com jejum, a fim de se poder esclarecer um diagnóstico às vezes muito difícil, principalmente se não for pensado pelo médico.

DOENÇAS MITOCONDRIAIS

São doenças com grande impacto na produção de energia de origem mitocondrial, ou seja de grande impacto energético. Na impossibilidade da “máquina” mitocondrial girar o metabolismo dos ácidos tricíclicos o grande acúmulo se fará na produção de ácido láctico, portanto levando a acidelactemias e a falência de sistemas dependentes da oxidação total da glicose, como no Sistema Nervoso Central. A ocorrência freqüente será a acidose láctica e as encefalomiopatias. Estas desordens se devem a mutações genéticas no núcleo ou genes mitocondriais.

Os pacientes se apresentam com hipotonia, hipoglicemia, déficit de crescimento, degeneração dos núcleos da base do cérebro, convulsões e oftalmoplegia. Na biópsia muscular encontra-se as fibras “ragged-red”. Os defeitos são manifestos com atividades deficientes do complexo piruvato desidrogenase, piruvato carboxilase e fosfoenolpiruvato carboxiquinase e defeitos da fosforilação oxidativa. A síndrome MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), MERRF (myoclonic epilepsy, ragged-red fibers), Kearns-Sayre, Alpers e síndrome de Leigh, ou atrofia ótica de Leber. Deverão estar elevados os níveis de lactato e piruvato do plasma, e a alanina, como carreador de esqueleto carbônico para a gliconeogênese, também poderá estar elevada.

O diagnóstico é confirmado pela demonstração das deficiências enzimáticas nos leucócitos, culturas de fibroblastos ou em biópsias musculares e hepáticas.

DESORDENS DOS CARBOIDRATOS

A galactosemia clássica ocorre em virtude da atividade deficiente de galactose-1-fosfato-uridil-transferase e ocorre em aproximadamente 1:62.000 nascimentos. As crianças afetadas podem apresentar nos primeiros meses de vida

catarata, aumento e disfunção hepática, acidose tubular renal, déficit de crescimento, vômitos diarreia e letargia. Muitos pacientes abrem o quadro com septicemia, especialmente por E.Coli, uma vez que os macrófagos ficarão vulneráveis pelo defeito. Testes urinários para substâncias redutoras podem ser positivos se a criança receber alimentos contendo galactose. Testes negativos ocorrerão no paciente portador do defeito se este estiver em jejum, em hidratação ou nutrição venosa com glicose ou recebendo fórmulas sem galactose.

A atividade deficiente da galactose-1-fosfato uridiltransferase e o aumento da galactose 1 fosfato (metabólito anormal e tóxico) é demonstrável nas células vermelhas do sangue. Esta avaliação também será negativa se for realizada após uma transfusão sanguínea. Hoje é possível a avaliação neonatal em testes rápidos de sangue coletado em papel filtro (teste do pezinho)

O tratamento com dieta livre de galactose resulta em boa evolução clínica. Existem formas heterozigóticas e variáveis de acordo com o grau de deficiência. Em virtude da gravidade da doença, quando não tratada, e da facilidade e segurança do tratamento, toda criança com teste positivo deverá mudar para uma dieta livre de galactose até que seja confirmado, ou não, o diagnóstico.

Doenças de depósito de glicogênio ocorrem em 1: 60.000 nascimento e podem se apresentar com hipoglicemia de jejum, aumento do fígado por depósito por miopatias, inclusive cardíaca. Existem diversos tipos de glicogenoses. A tipo I, também conhecida como doença de Von Gierke, ocorre por deficiência de glicose-6-fosfatase, e se apresenta com hepatomegalia, hipoglicemia e acidose Láctea na infância precoce. A glicogenose tipo IX, que é a mais freqüente forma de glicogenose, ocorre por deficiência da enzima fosforilase-quinase, e se apresenta assintomática mas com o aumento do volume hepático. Outros tipos de glicogenose com início na infância e na adultícia ocorrem apenas com envolvimento muscular. As biópsias de músculo e fígado mostrarão, na glicogenose, um aumento no conteúdo de glicogênio. As deficiências enzimáticas de muitas destas doenças podem ser demonstradas nos eritrócitos, leucócitos ou cultura de fibroblastos.

DOENÇAS DE PEROXISSOMOS

Peroxisomos são organelas subcelulares responsáveis pela beta oxidação de ácidos de cadeia muito longa de mais de 22 carbonos, pela biossíntese de plasmalogênios e sais biliares e pela oxidação dos ácidos fitânico, pipecólico e metabolismo glicosilato. As desordens por defeito de peroxissomos são classificadas em 3 grupos de disfunção peroxisomal generalizada: diminuição ou ausência de peroxissomos; com peroxissomos, mas com anormalidades em uma função; ou em várias funções dos mesmos. A alteração mais comum, com disfunção generalizada da função de peroxissomos, é a disfunção de Zellweger (cérebro hepatorenal). A maioria dos pacientes são neonatos com hipotonia e fácies típica com fronte alargada, prega de epicanto, fontanela ampla, retinite pigmentosa, hipotonia e hepatomegalia. A formação de cistos nos rins, disfunção de supra renal, anormalidades no desenvolvimento cerebral fetal e convulsões. A desordem pode ser confirmada pela demonstração de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma e por plasmalogenios defeituosos na síntese das células vermelhas. Na maioria das crianças a doença tem curso progressivo e não costumam viver mais de que os 6 meses de idade.

A adrenoleucodistrofia da infância, doença peroxisomal ligada ao X, é do tipo com peroxissomos intactos e beta-oxidação anormal de ácidos graxos de cadeia muito longa. Muitos meninos a apresentam entre 4 e 8 anos com progressiva desmielinização do sistema nervoso, e a maioria evolui com insuficiência supra renal. O diagnóstico é confirmado por níveis elevados de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma. Alguns portadores do gen, masculinos ou femininos, apresentam formas mais leves da disfunção. O tratamento com tri-eruxicato e trioleato de glicerol pode ter efeito benéfico se iniciados antes das maiores manifestações do sistema nervoso central. É também conhecida com doença do "óleo de Lorenzo".

DOENÇAS DE LISSOSSOMAS

Este grupo de doenças, com armazenamento anormal intralissossomal de moléculas de espectro tão variado como as pequenas moléculas, como a cistina, até macromoléculas como os mucopolissacarídeos e esfingolipídios.

A maioria destas doenças é devida a falência da degradação intra-lisossomal de algumas substâncias, e que se deve a deficiência específica de um hidrolase ácida lisossomal. Isto se deve a falta de uma proteína ativadora da hidrolase. Em outras, o problema se deve ao não reconhecimento de marcadores das hidrolases para macromoléculas, como é o caso das mucopolidoses. Ainda outros mais se devem a defeitos de transporte das membranas lisossomais tais como na cistinose ou doença de Salla.

Este grupo de doenças está dividido de acordo com o material estocado e não digerido e, ou, a fisiopatologia desenvolvida pela alteração.

MUCOPOLISSACARIDOSES

As mucopolissacaridoses (MPS) são devidas ao armazenamento nos lisossomos de mucopolissacarídeos, também chamados glicosaminoglicans. O protótipo desta é a síndrome de Hurler. Os pacientes são normais ao nascimento e depois desenvolvem hepatoesplenomegalia, perda da transparência da córnea, baixa estatura, atraso psicomotor, e fácies grosseira ficando o quadro mais evidente em torno de um ano de idade. A alteração óssea caracterizada como disostose múltipla é típica deste grupo de doenças, fazendo alto grau de suspeição pela avaliação radiológica. A pesquisa de mucopolissacarídeos na urina pode ser útil, mas é limitada como meio diagnóstico.

O diagnóstico é feito por testes enzimáticos nos leucócitos ou no soro e são definitivos tanto para as mucopolissacaridoses quanto para as doenças de armazenamento lisossomais.

ESFINGOLIPIDOSES

A mais comum é a doença de Gaucher, ou esfingolipidose do tipo 1, que pode se apresentar em qualquer idade, e se apresenta com esplenomegalia assintomática pelo estoque lisossomal de cerebrosídeos. Nos pacientes mais gravemente afetados podem ter acometimento hepático e ósseo. A desordem é mais presente em pacientes descendentes de judeus do oeste da Europa, mas pode ser encontrada em qualquer origem étnica. O diagnóstico é feito pela demonstração da deficiência de Betaglicosidase nos leucócitos, e hoje já existe reposição enzimática para esta desordem com bom desempenho.

A doença de Tay-Sachs é também encontrada com mais frequência em pacientes judeus de ancestrais oriundos do oeste da Europa, mas também pode ser vista em todos os grupos étnicos. Há métodos para detecção de portadores do gen, e deve ser estimulado o casal de origem judaica, em especial com ancestrais da região oeste europeu a ser testados como medida pré-prenatal.

Bibliografia consultada

- Wappner, R.S. - Biochemical Diagnosis of Genetic Diseases. *Pediatric Annals*. 1993; 22:may. 284-287.
- Calvo, M.; Artuch, R.; Macia, E.; Luaces, C.; Vilaseca, M.A. *Pediatric Emergency Care*. 2000; 16:6. 405-408.
- Saudubray, J-M., Ogier de Baulny, H.; Charpentier, C. (2000) *Clinical Approach to inherited Metabolic diseases*. In: Fernandes, J. Saudubray, J-M; Van den Berghe, G. (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Burton B.K *Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis*. *Pediatrics* Vol. 102 No. 6 December 1998, p. e69

