



Noções de **N**utrição Funcional, **S**uplementação e **F**armacologia para **N**eurometria **F**uncional.

Neuro**I**mmuno**E**ndrócrino **B**ásica

Elaboração

Dr. Nelson Alves Pereira Junior

Produção

Equipe Técnica de Avaliação, Revisão Linguística e Editoração

Sumário

APRESENTAÇÃO.....	5
ORGANIZAÇÃO DO CADERNO DE ESTUDOS E PESQUISA.....	6
INTRODUÇÃO.....	8
UNIDADE I	
CONCEITOS BÁSICOS.....	9
CAPÍTULO 1	
BIOLOGIA NUTRICIONAL NA NEUROMETRIA	9
CAPÍTULO 2	
IMUNOLOGIA APLICADA À NUTRIÇÃO.....	12
CAPÍTULO 3	
LEGISLAÇÃO DE NUTRACÊUTICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE	15
UNIDADE II	
DIETOTERAPIA NAS PATOLOGIAS	19
CAPÍTULO 1	
OBESIDADE E DISTÚRBIOS DO METABOLISMO	19
CAPÍTULO 2	
ESTRESSE OXIDATIVO, RADICAIS LIVRES E GLICAÇÃO AVANÇADA	22
CAPÍTULO 3	
MITOCONDRIOPATIAS	26
CAPÍTULO 4	
DISBIOSE, ALERGIAS E INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES E GASTROPATIAS	29
CAPÍTULO 5	
DISTÚRBIOS OSTEOARTICULARES.....	37
CAPÍTULO 6	
IMUNIDADE E CÂNCER	39
CAPÍTULO 7	
SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	47
CAPÍTULO 8	
TERAPIAS PARA CRIANÇAS	49

CAPÍTULO 9	
TERAPIAS PARA IDOSOS	54

CAPÍTULO 10	
GESTANTES E EQUILÍBRIO NUTRICIONAL	59

CAPÍTULO 11	
DOENÇAS CARDIOVASCULARES, HIPERTENSÃO ARTERIAL E DISLIPIDEMIAS	65

REFERÊNCIAS.....	90
-------------------------	-----------

Apresentação

Caro aluno

A proposta editorial deste Caderno de Estudos e Pesquisa reúne elementos que se entendem necessários para o desenvolvimento do estudo com segurança e qualidade. Caracteriza-se pela atualidade, dinâmica e pertinência de seu conteúdo, bem como pela interatividade e modernidade de sua estrutura formal, adequadas à metodologia da Educação a Distância – EaD para NEUROMETRIA.

Pretende-se, com este material, levá-lo à reflexão e à compreensão da pluralidade dos conhecimentos a serem oferecidos, possibilitando-lhe ampliar conceitos específicos da área e atuar de forma competente e conscienciosa na Técnica de NEUROMETRIA, como convém ao profissional que busca a formação continuada para vencer os desafios que a evolução científico-tecnológica impõe ao mundo contemporâneo.

Elaborou-se a presente publicação com a intenção de torná-la subsídio valioso, de modo a facilitar sua caminhada na trajetória a ser percorrida tanto na vida pessoal quanto na profissional. Utilize-a como instrumento para seu sucesso na carreira NEUROMÉTRICA.

Conselho Editorial

Organização do Caderno de Estudos e Pesquisa na Neurometria

Para facilitar seu estudo, os conteúdos são organizados em unidades, subdivididas em capítulos, de forma didática, objetiva e coerente. Eles serão abordados por meio de textos básicos, com questões para reflexão, entre outros recursos editoriais que visam a tornar sua leitura mais agradável sobre **Neurometria**. Ao final, serão indicadas, também, fontes de consulta, para aprofundar os estudos com leituras e pesquisas complementares.

A seguir, uma breve descrição utilizadas na organização dos Cadernos de Estudos e Pesquisa.

Provocação

Textos que buscam instigar o aluno a refletir sobre determinado assunto antes mesmo de iniciar sua leitura ou após algum trecho pertinente para o autor conteudista.

Para refletir

Questões inseridas no decorrer do estudo a fim de que o aluno faça uma pausa e reflita sobre o conteúdo estudado ou temas que o ajudem em seu raciocínio. É importante que ele verifique seus conhecimentos, suas experiências e seus sentimentos. As reflexões são o ponto de partida para a construção de suas conclusões.

Sugestão de estudo complementar

Sugestões de leituras adicionais, filmes e sites para aprofundamento do estudo, discussões em fóruns ou encontros presenciais quando for o caso.

Praticando

Sugestão de atividades, no decorrer das leituras, com o objetivo didático de fortalecer o processo de aprendizagem do aluno.

Atenção

Chamadas para alertar detalhes/tópicos importantes que contribuam para a síntese/conclusão do assunto abordado.

Saiba mais

Informações complementares para elucidar a construção das sínteses/conclusões sobre o assunto abordado.

Sintetizando

Trecho que busca resumir informações relevantes do conteúdo, facilitando o entendimento pelo aluno sobre trechos mais complexos.

Exercício de fixação

Atividades que buscam reforçar a assimilação e fixação dos períodos que o autor/contetudista achar mais relevante em relação a aprendizagem de seu módulo (não há registro de menção).

Para (não) finalizar

Textointegrador, aofinaldomódulo, quemotivaoalunoacontinuaraaprendizagem ou estimula ponderações complementares sobre o módulo estudado.

Introdução

O funcionamento do cérebro é afetado pelas concentrações de muitas substâncias que estão normalmente presentes no cérebro. As concentrações ótimas destas substâncias podem ser diferentes das concentrações previstas pela dieta habitual. A bioquímica e a genética corroboram a ideia de que a terapia nutricional é a provisão de concentrações ótimas de importantes constituintes normais do cérebro, podendo estas substâncias serem o tratamento preferencial para muitos doentes mentais. Sintomas mentais de hipovitaminoses às vezes aparecem muito antes do que qualquer sintoma físico. É provável que o cérebro seja mais sensível a alterações na concentração de substâncias vitais do que os outros órgãos e tecidos.

Linus Pauling (1968)

Um nutriente é considerado essencial pois ele “serve para uma indispensável função fisiológica (que pode ser observada na **Neurometria**), mas não podem ser sintetizados endogenamente a uma taxa adequada por indivíduos saudáveis”. Condicionalmente nutrientes essenciais são aqueles que geralmente podem ser sintetizados endogenamente em quantidades adequadas, mas podem exigir suplementação exógena durante algumas circunstâncias.

A determinação da essencialidade dietética é estabelecida por meio de estudos usando dietas purificadas com, ou sem, o nutriente em estudo. Ao longo do tempo, se um nutriente é essencial, sua deficiência vai surgir como sinais e sintomas de crescimento prejudicado até alterações bioquímicas e funcionais perceptíveis nos marcadores Neurofisiológicos em um monitoramento Neurométrico. A quantificação da dose mínima necessária para prevenir os sintomas de deficiência é determinada pelo incremento da realimentação até que a dose resulte na resolução da síndrome desenvolvida.

Objetivos

- » Apresentar os conceitos sobre terapia nutricional e efeitos dos mesmos sobre a fisiologia baseado na Neurometria Funcional.
- » Apresentar como os nutrientes podem fazer parte do tratamento e prevenção de diversas patologias utilizando protocolos Neurométricos.

CAPÍTULO 1

Biologia Nutricional na Neurometria

A expectativa em torno dos antioxidantes e seus potenciais benefícios à saúde estende-se há décadas. Inicialmente, havia evidências observacionais de que pessoas que consumiam mais frutas e verduras apresentavam menores riscos de câncer e de doenças cardiovasculares. Na busca de explicações para este fato, observou-se que substâncias contidas nas frutas e verduras poderiam diminuir a oxidação passiva de moléculas de DNA e, com isso, diminuir a probabilidade da transformação inapropriada das células. Também as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), quando submetidas a dano oxidativo, tornar-se-iam mais aterogênicas.

Posteriormente, o conhecimento evoluiu para estudos observacionais que avaliaram a associação entre vitaminas antioxidantes e doença coronária, sugerindo potencial benefício do emprego de altas doses de vitamina E, por exemplo.

É característica dos estudos observacionais a capacidade de estabelecer associações entre uma exposição e uma doença. Associações estas que, independentemente do grau de significância estatística, não podem estabelecer causalidade. É preciso ficar clara a necessidade de ensaios clínicos para embasar condutas clínicas preventivas de saúde.

Em nosso país, um apreciável número de profissionais tem recomendado altas doses de suplementos vitamínicos com objetivos de prevenção primária e secundária.

Os suplementos dietéticos, incluindo as vitaminas, minerais, ácidos graxos essenciais, aminoácidos, flavonoides e ervas estão entre as mais valiosas e seguras substâncias para prevenção e tratamento de doenças crônicas e agudas graves associadas com a mortalidade, bem como os problemas de saúde que causam desconforto, baixo desempenho cerebral observada na **Neurometria** e incapacidade resposta fisiológica. Na dose adequada, estas substâncias podem prevenir doenças associadas à sua deficiência.

Os nutrientes que não são essenciais, mas com valioso efeito como suplementos incluem coenzima Q10, ácido alfa-lipóico, GLA (ácido gama-linolênico), alguns aminoácidos

não essenciais, tal como L-arginina, L-carnitina, e L-glutamina, e outros. Adicionais valiosos incluindo flavonoides e outros antioxidantes são encontrados em alimentos, mas não são associados com doenças carenciais específicas, embora eles proporcionem saúde e benefícios em doses adequadas. As pessoas se beneficiam de suplementos alimentares por causa das alterações bioquímicas, fisiológica e genética, a exposição ao ambiente contaminante, danos dos radicais livres do metabolismo normal, a exposição à radiação ultravioleta luz ou de ozônio, e condições médicas específicas leva-a ao processo de envelhecimento.

A nutrição dentro da Neurometria Funcional tem como foco o uso terapêutico de suplementos alimentares, agindo diretamente em alterações bioquímicas e fisiológicas que podem ser retardadas ou revertidas.

A prática neurométrica visa à restauração e manutenção da saúde, através da administração de quantidades adequadas de substâncias que estão normalmente presentes no corpo.

O processo de envelhecimento é tipicamente acelerado como resultado da exposição do radical livre, estresse, dystonia neurovegetativa, exposições frequentes ou inflamação crônica e tóxicas (tais como metais pesados ou industriais e hidrocarbonetos de origem agrícola). Reverter esse processo ou diminuir a velocidade é um objetivo da terapia neurométrica, juntamente com o tratamento de problemas de saúde.

Um número crescente de estudos científicos tem confirmado a visão de que altas doses de alguns nutrientes têm efeitos terapêuticos e preventivos. As vitaminas C e E, beta-caroteno, vitaminas do complexo B, e coenzima Q10 estão entre os nutrientes que podem contribuir positivamente para a saúde e longevidade. As primeiras pesquisas mostraram uma melhora significativa na resposta imunológica frente a infecções virais e bacterianas, quando a suplementação de vitamina C era realizada.

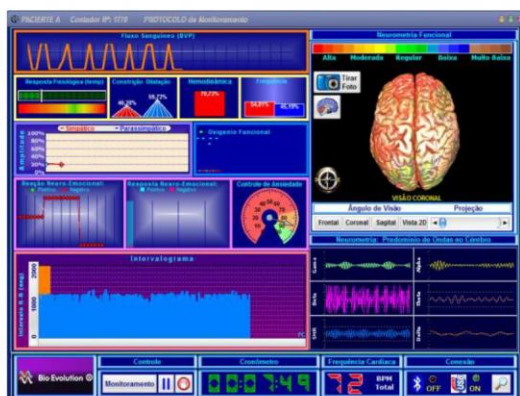
A vitamina E pertence a uma família de substâncias incluindo alfa, beta, gama, e delta-tocoferol. Estes são todos antioxidantes, e têm muitos efeitos antienvhecimento. A vitamina E protege lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-C) contra a oxidação, por exemplo, sendo associada ao menor risco cardíaco, além de prevenir envelhecimento vascular em idosos, além de melhora da função imunológica. INDICADA PARA APLICAÇÕES DOS PROTOCOLOS DE VARIABILIDADE CARDÍACA E COERÊNCIA CARDÍACA.





A Coenzima Q10 (Ubiquinona, ou CoQ10) é um antioxidante que é essencial para a produção de energia mitocondrial. É fabricado no corpo, mas com o envelhecimento, as quantidades produzidas são inadequadas para uma ótima saúde. CoQ10 é essencial para o músculo cardíaco, e isso ajuda a baixar a pressão arterial, melhorar insuficiência cardíaca congestiva, e proteger o cérebro em condições degenerativas tais como as doenças de Parkinson e de Alzheimer. INDICADA PARA TREINAMENTO DA VARIABILIDADE CARDÍACA E VARIABILIDADE EMOCIONAL.

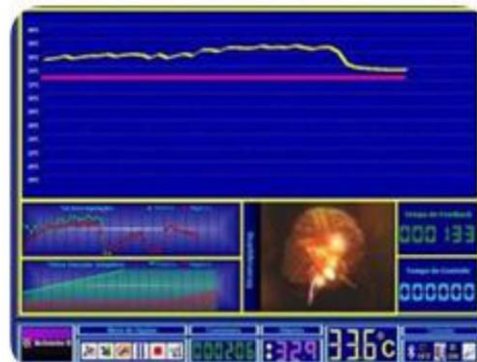
O ácido alfa-lipóico (ALA) é um antioxidante contendo enxofre que atua nas duas frações: aquosa e lipídica das membranas celulares. Isso ajuda a desintoxicar metais pesados, tais como o mercúrio, ajuda a proteger contra danos neurológicos, e em doses suficientes podem reverter estágios iniciais de neuropatia diabética. Obs: realizar exame de mineralograma.



O cromo é um mineral que ajuda a regular a glicemia e lipidemia. Níveis nutricionais típicos variam de 50 mcg a 200 mcg em pessoas bem nutridas. No entanto, em pacientes diabéticos ou Intolerância à glicose (ver exame do DLO), doses elevadas de crômio, que são extremamente seguras, podem reduzir significativamente a glicemia, melhorar os índices de Reserva Funcional e aumentar a sensibilidade à insulina.

A L-carnitina é essencial para o transporte de ácidos graxos livres através da membrana mitocondrial, onde são metabolizados para produção de energia. Os baixos níveis de L-carnitina reduzem a capacidade funcional do miocárdio, que leva ao aumento de casos de angina e insuficiência cardíaca congestiva. Associar o uso de L-carnitina com treinamento de COERÊNCIA CARDÍACA FUNCIONAL.

A quercetina é um flavonoide que ajuda a controlar a alergia e sintomas de rinite e sinusite. Estabiliza as membranas de mastócitos, reduzindo a liberação de histamina. Pode contribuir na redução do risco de catarata por diminuir a formação de glicoproteínas no cristalino. Importante para diminuir o impacto de alimentos intolerantes Associados ao treinamentos da RESPOSTA FISIOLÓGICA. Pode acompanhar com um DLO a cada 15 ou 30 dias, apenas como mecanismo de averiguação da Intolerância alimentar.



CAPÍTULO 2

Imunologia aplicada à nutrição

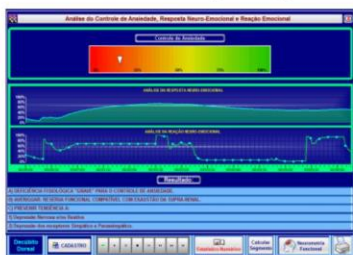
O estudo das interações entre o sistema imunológico e a dieta vem despertando grande interesse não só nos nutricionistas, mas também em outros profissionais da saúde. Para entender esta relação, primeiramente, precisamos ter em mente os conceitos básicos da imunologia, que englobam entre muitos fundamentos, a definição de imunidade inata e imunidade adaptativa (ou adquirida).

A imunidade inata não é afetada pelo contínuo contato com o agente específico, ela é considerada a forma de defesa mais primitiva, fundamental e constitucional do ser humano. É formada basicamente pelos fagócitos: leucócitos polimorfonucleares ou neutrófilos e pelos macrófagos. Os mecanismos de defesa desempenhados por estas células são basicamente a fagocitose em si, e também a formação de espécies reativas de oxigênio ou EROs (radicais livres) que visam o extermínio dos microrganismos patogênicos.

A resposta inata envolve o sistema complemento, um conjunto de proteínas plasmáticas que age na facilitação da fagocitose e ativação da quimiotaxia dos fagócitos. Além disso, existe outro processo denominado citotoxicidade, realizado pelas células exterminadoras naturais, conhecidas como *natural killer* (NK). Estas células podem exterminar os agentes estranhos por processo de citólise (lise celular) ou indução de apoptose (morte celular programada). Por outro lado, o sistema imune adquirido ou adaptativo caracteriza-se por respostas efetivas aos incomparáveis confrontos com agentes microbianos. Este sistema envolve o reconhecimento por receptores de antígenos nos leucócitos: imunoglobulinas (Ig) ligadas à superfície das células B e T.

No sistema imune adaptativo também ocorre a participação do sistema complemento, mas por meio da via clássica, com a secreção de anticorpos. A citotoxicidade também pode ser mediada pela célula e dependente da liberação de anticorpos.

A memória imunológica distingue o sistema imune inato e o adaptativo. Esta memória é evidenciada pela proteção da vacinação, por exemplo, quando a primeira exposição



ao antígeno (no caso das vacinas, em quantidades atenuadas), leva à formação dos anticorpos. Já está bem estabelecido que Baixa Reserva Funcional (ou *déficits* nutricionais) levam a respostas imunológicas suprimidas, já que as vias anabólicas e catabólicas do sistema imunológico necessitam dos mesmos nutrientes requeridos por outras atividades fisiológicas perceptíveis no Monitoramento Neurométrico.

A desnutrição proteico-calórica (DPC) é uma das principais causas de imunossupressão. A desnutrição proteica e o marasmo (subnutrição ou inanição generalizada) são manifestações clínicas da DPC, levando a alterações imunológicas graves como: atrofia de tecido linfoide (produtos de linfócitos), redução no número de linfócitos e respostas imunológicas anormalmente diminuídas. Estes fatores contribuem para a alta morbimortalidade por infecções associadas ao quadro de DPC.

Já a privação moderada de nutrientes pode ser associada a funções aumentadas de células T. Alguns distúrbios alimentares como anorexia e bulimia, podem apresentar quadros interessantes nesse contexto. Temos como objetivo, diminuir a privação dos nutrientes e entrar com o treinamento do CONTROLE DE ANSIEDADE.



No primeiro, a restrição calórica é presente, mas às vezes podem apresentar quantidades suficientes de proteínas, vitaminas e minerais. Já os bulímicos, apesar dos episódios de vômito, muitas vezes podem ser considerados bem do ponto de vista da saúde física.

Por outro lado, a obesidade está associada a distúrbios imunológicos, com aumento do risco de infecções e anormalidade dos componentes celulares e humorais.

A restrição na ingestão de proteínas reduz a reparação dos tecidos e pode diminuir a resistência a infecções e tumores. Alguns aminoácidos como arginina e glutamina têm um papel importante na resposta imune. A arginina é um aminoácido semi-essencial, envolvido no ciclo da ureia e serve de suporte para a síntese de outros aminoácidos. Está envolvida na imunidade mediada pela célula, na função e crescimento dos linfócitos T, retardo na involução do timo (órgão linfoide), além de promover citotoxicidade por diferentes mecanismos, por exemplo síntese de óxido nítrico (microbicida).

Já a glutamina é o aminoácido mais abundante no sangue e serve como fonte energética para linfócitos e macrófagos, além de fornecer intermediários para a síntese de purinas e pirimidinas. Quadros inflamatórios e infecciosos liberam glutamina de grandes reservas intracelulares.

A integridade imunológica intestinal também é dependente da glutamina, evitando atrofia da mucosa. As purinas e pirimidinas formadas estão envolvidas na redução dos períodos de internação em pacientes com sepse (infecção generalizada). Os micronutrientes também exercem importante papel na manutenção e funcionamento do sistema imunológico. Dentre eles, estão as vitaminas e minerais. O quadro 1 mostra os principais minerais e o impacto de suas deficiências sobre o sistema imunológico.

Quadro 1 – Minerais e seu papel no sistema imune

Mineral	Deficiência
Cobre	Aumento de infecções; diminuição do número e função das células B e T.
Ferro	Distúrbios nas células T; inflamação crônica; redução de enzimas como NO sintase, ciclooxigenase, lipoxigenase e catalase.
Magnésio	Aumento de células inflamatórias; redução da lise de células alvo; reduz atividade do sistema complemento.
Manganês	Redução de enzimas que participam de funções imunológicas.
Selênio	Supressão da resistência a infecções e síntese de anticorpos; redução de enzimas antioxidantes.
Zinco	Atrofia do timo, defeitos nas células T.

Fonte: Adaptado de Shils *et al* (2003).

No quadro 2, vamos ver as vitaminas e como a deficiência destas altera a resposta imunológica.

Quadro 2 – Vitaminas e seu papel no sistema imune

Vitamina	Deficiência
Vitamina A	Agravo de infecções; redução de leucócitos; atrofia de órgãos linfoides; redução do sistema complemento.
Complexo B	Atrofia de órgãos linfoides; redução de respostas proliferativas e mitógenos; redução de anticorpos.
Vitamina C	Redução da resistência a infecções; redução da fagocitose; redução da defesa antioxidante.
Vitamina D	Redução da síntese de macrófagos; redução de células NK.
Vitamina E	Redução da defesa antioxidante; redução da proliferação de leucócitos.

Fonte: Adaptado de Shils *et al* (2003).

Com relação aos lipídios, vale salientar que a deficiência de ácidos graxos essenciais, leva à função alterada de macrófagos relacionada com o metabolismo do ácido araquidônico e a síntese de eicosanoides. Deste ponto de vista, este efeito parece benéfico, já que a redução dos eicosanoides leva à redução da resposta inflamatória. O ácido araquidônico é um componente da membrana plasmática da célula, substituindo os óleos vegetais da dieta por óleo de peixe (ricos em ômega-3), ocorre redução do ácido araquidônico, e consequentemente, redução da formação dos mediadores inflamatórios.

A restrição lipídica não seria a melhor forma de otimização do sistema imunológico, o importante sim é a composição lipídica das dietas ofertadas aos pacientes. A modificação dos ácidos graxos da dieta, pode ser uma estratégia de aumentar a resistência a infecções após uma cirurgia, por exemplo.

Outros componentes dietéticos com impacto sobre o sistema imunológico são os antioxidantes. Neste sentido, as vitaminas, minerais e lipídios têm papel fundamental no balanço entre oxidantes e antioxidantes (conforme descrito nas tabelas de minerais e vitaminas acima).

CAPÍTULO 3

Legislação de nutracêutica para profissionais de saúde

Embora não exista nenhum consenso mundial acerca de definições dos nutracêuticos, estes podem ser compreendidos como produtos isolados ou purificados de alimentos, geralmente vendidos sob formas medicinais, não associados a alimentos e que demonstrem ter benefícios fisiológicos e à saúde, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças.

Muitos constituintes bioativos vêm sendo comercializados na forma de produtos farmacêuticos, como cápsulas, soluções, géis, pós e granulados. Essa variedade de produtos não pode ser verdadeiramente classificada como alimentos, então um termo híbrido de “nutrientes” e “farmacêuticos” foi criado pela *Foundation for Innovation in Medicine* dos ESTADOS UNIDOS, em 1989/1990 – definido como: “Uma substância que pode ser um alimento ou parte de um alimento que proporciona benefícios medicinais, incluindo prevenção ou tratamento de doenças”.

Os órgãos regulatórios de diferentes países não reconhecem o gênero nutracêutico, enquadrando estes compostos ativos de diferentes formas. Além do mais, o cenário de regulamentação sempre esteve sob forte influência do mercado de alimentos funcionais e correlatos. Os altos custos para se desenvolver novas marcas e produtos e a necessidade de proteger as já existentes fez com que se tornassem menos rigorosos os processos de desenvolvimento de muitas empresas do ramo.

Nos Estados Unidos, o termo nutracêutico não é reconhecido oficialmente, no entanto, por suas características, um nutracêutico poderia ser enquadrado, parcialmente, como um suplemento dietético – “Um alimento, na sua forma não convencional, que provê um componente para suplementar a dieta, através do aumento total da ingestão diária deste componente”. O *Food and Drug Administration* (FDA), através do *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), de outubro de 1994, confere uma nova abordagem regulatória para a segurança e rotulagem de suplementos dietéticos.

Segundo o DSHEA, a empresa é responsável por garantir a segurança do suplemento que fabrica ou distribui; assim, os suplementos dietéticos não precisam ser submetidos à aprovação do FDA antes de serem comercializados, exceto no caso de novos compostos. Como consequência, muitos produtos que contêm substâncias com potencial efeito farmacológico têm sido vendidos livremente como ingredientes de suplementos dietéticos nos Estados Unidos.

Na União Europeia, um dos princípios comuns que norteia esse setor é que um produto alimentício não pode ser apresentado como agente modificador ou restaurador de funções fisiológicas do organismo e nem figurar como tratamento de patologias. Considerando a definição de nutracêutico, em termos de leis europeias, um grande número de substâncias seria classificado como medicamento em lugar de componentes alimentares. O status regulatório dos nutracêuticos varia de acordo com as diferenças históricas e culturais além das práticas governamentais de cada um dos países que compõem a União Europeia, onde cada país adota sua própria legislação e, conforme a natureza e finalidade do produto enquadram-no como produto alimentício ou medicamentoso, podendo uma mesma substância apresentar as duas conotações, de acordo com o país que a julga.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), igualmente não reconhece o termo nutracêutico. No entanto, a Resolução RDC nº 2, de 2002, define substância bioativa, a definição oficial mais equiparável a nutracêuticos. Essa é definida como nutriente ou não nutriente com ação metabólica ou fisiológica específica no organismo, devendo estar presente em fontes alimentares, seja de origem natural ou sintética, sem finalidade medicamentosa ou terapêutica. Embora existam legislações e definições aplicáveis a nutracêuticos, não há reconhecimento oficial da categoria, bem como não há nenhuma lei específica para esses produtos que trate de sua eficácia, segurança e qualidade.

O nutracêutico pode ser um alimento ou parte de um alimento que proporciona benefícios médicos e de saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento da doença. Tais produtos podem abranger desde os nutrientes isolados, suplementos dietéticos na forma de cápsulas e dietas até os produtos benéficamente projetados, produtos herbais e alimentos processados tais como cereais, sopas e bebidas. Vários nutracêuticos podem ser produzidos através de métodos fermentativos com o uso de microrganismos considerados como GRAS (Generally Recognized as Safe).

Os nutracêuticos podem ser classificados como fibras dietéticas, ácidos graxos poliinsaturados, proteínas, peptídios, aminoácidos ou cetoácidos, minerais, vitaminas antioxidantes e outros antioxidantes (glutathione, selênio).

O alvo dos nutracêuticos é:

- » a prevenção e o tratamento de doenças (apelo médico);
- » incluem suplementos dietéticos e outros tipos de alimentos;

No Brasil, a legislação é recente (1999). A resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVS/MS) nº 15 de 30/4/1999 institui junto à

Câmara Técnica de Alimentos, a Comissão de Assessoramento Técnico Científico de alimentos funcionais e novos alimentos. Esta passa a ter a incumbência de prestar consultoria e assessoramento em matérias relacionadas com os alimentos funcionais e novos alimentos, bem como a segurança de consumo e a alegação de função nos rótulos.

A Portaria de nº 16 de 30/4/1999 refere-se ao regulamento técnico de procedimentos para registro de alimentos e/ou de novos ingredientes. Alimentos ou ingredientes novos são aqueles sem histórico de consumo no país, ou alimentos com substâncias já consumidas, e que, entretanto venham a ser adicionadas ou utilizadas em níveis muito superiores aos atualmente observados nos alimentos utilizados na dieta regular.

Uma avaliação objetiva de segurança deve ser feita por uma Comissão de Assessoramento Técnico Científica em alimentos funcionais e novos alimentos constituída pela ANVS. A Portaria ANVS/ MS nº 18 de 30/4/1999 dá as diretrizes básicas para a análise e comprovação de propriedades funcionais e/ou de saúde alegadas na rotulagem de alimentos.

São discutidos três tipos de alegações sobre o conteúdo, a função metabólica e de saúde, sendo permitidas apenas de redução de risco. A alegação de propriedades funcionais ou de saúde é permitida em caráter opcional. O alimento ou ingrediente que alegar propriedades funcionais ou de saúde pode, além de funções nutricionais básicas, quando se tratar de nutriente, produzir efeitos metabólicos, fisiológicos e/ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para o consumo sem supervisão médica.

A Portaria ANVS/MS nº 19 de 30/4/1999 regulamenta os procedimentos para o registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde em sua rotulagem. Dentre a documentação necessária estão previstos o texto e a cópia do esboço com os dizeres da rotulagem do produto e as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedade funcional ou de saúde alegadas na rotulagem do produto.

O aumento de interesse dos consumidores por nutracêuticos nos últimos anos incentiva cada vez mais a pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos. O uso sem orientação médica cresce à medida que os nutracêuticos chegam ao mercado com a promessa de serem eficazes e seguros. Entretanto, estudos que orientem o desenvolvimento e a realização de métodos analíticos para o controle de qualidade de nutracêuticos são escassos. Sem uma legislação específica e a falta de referências, pois, não há garantia de que a produção dos nutracêuticos seguiu os requisitos fundamentais das Boas Práticas de Fabricação. Dessa forma, não há como garantir um produto de qualidade, seguro e com eficácia comprovada aos consumidores e pretensos consumidores de nutracêuticos.

O reconhecimento legal e oficial da categoria deve vir acompanhado de propostas de testes que avaliem de fato a qualidade destes produtos. O reconhecimento oficial só é pertinente quando já existe comprovação experimental fidedigna. O incentivo às pesquisas, assim como a prova da eficácia, segurança e qualidade a respeito dos nutracêuticos são pontos chaves na construção de informações que sustentem o uso racional desses produtos no gerenciamento da saúde e tratamento das doenças.

CAPÍTULO 1

Obesidade e distúrbios do metabolismo

A obesidade é um grave problema de saúde pública, associada a diversos fatores como: aumento do acesso a alimentos de alta densidade energética e ao estilo de vida sedentário, hábitos de vida mais modernos, associados ao desenvolvimento tecnológico e social das populações, principalmente asocidentais.

O excesso de peso e a gordura abdominal associam-se fortemente a anormalidades metabólicas e a outras comorbidades. Isso leva a um crescente risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), as quais foram responsáveis por 28% das mortes no Brasil, em 2002.

A gordura abdominal, também conhecida como obesidade visceral, associa-se mais fortemente a distúrbios metabólicos do que a gordura acumulada em outras partes do corpo. Indivíduos com obesidade visceral apresentam alterações no metabolismo de lipídeos, glicose e insulina. Por um lado está o estado hiperlipidêmico pós-prandial decorrente da superprodução hepática de lipoproteínas ricas em triglicérides, aumentando sua concentração na circulação porta hepática, do outro lado, a hiperglicemia não só caracteriza o diabetes como também aumenta os riscos de complicações como retinopatia, nefropatia e neuropatias, além de representar fator de risco para o desenvolvimento de arteriosclerose.

O processo de transição nutricional tem sido observado em populações de regiões metropolitanas desde os anos de 1970. A desnutrição abriu espaço para o sobrepeso e a obesidade, presente tanto nos grandes centros urbanos, como também em populações de áreas rurais do Brasil. O padrão de composição e distribuição corporal, assim como o perfil lipídico, podem ser importantes indicadores dessas mudanças.

Esta doença chama atenção, pois vem atingindo um grande número de pessoas no mundo – segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), passou de 200 para 300 milhões de adultos entre 1995 e 2000 – além da repercussão de suas complicações para

os serviços de saúde. A OMS considerou recentemente a obesidade como uma epidemia global, afetando não só os países industrializados como também, e de forma crescente, aqueles em desenvolvimento, como o Brasil.

E então nos vem a pergunta: Por que o mundo engorda?

Será culpa do baixo gasto calórico associado ao estilo de vida sedentário? Ou o consumo de alimentos ricos em açúcar e gorduras? São ambos!

Do controle remoto ao telefone celular, passando pelo “home banking”, pizzas “delivery”... gastam-se pouquíssimas calorias. Do “fast food” passando pelos “snack” e “drinks”, consomem-se muitíssimas calorias!

A consequência é a obesidade desenfreada, epidêmica e de futuro pouco promissor. De fato, esta doença é de origem multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais; socioculturais; endócrinos e neurológicos; emocionais e psicológicos.

O custo relacionado à obesidade pode ser estimado do ponto de vista econômico. O custo direto corresponde ao tratamento e de suas consequências incluindo consultas médicas, consumo de medicamentos, exames diagnósticos e internações hospitalares, assim como das doenças associadas, tais como hipertensão arterial, diabetes e arteriosclerose.

Além disso, o impacto na qualidade de vida é grande. O preconceito existente e também a dificuldade em desempenhar determinadas atividades e de encontrar emprego, está presente no dia a dia dos obesos.

A prevenção da obesidade ainda se constitui na melhor forma de tratamento, embora no mundo atual e para indivíduos geneticamente suscetíveis, não seja fácil praticá-la.

Excesso de gordura, geralmente é definido pelo Índice de Massa Corporal (IMC), e está associado a distúrbios metabólicos (p. ex., intolerância à glicose, diabetes melito tipo 2 (DM2), dislipidemia) e não metabólicos (p. ex., neoplasias, síndrome dos ovários policísticos, esteatose hepática não alcoólica, glomerulopatia, fragilidade óssea). No entanto, mais do que sua quantidade total, a forma da distribuição corporal de tecido adiposo constitui-se em um melhor indicador de risco para o desenvolvimento de tais doenças.

O acúmulo de gordura na região abdominal e em tecido não adiposo (gordura ectópica), está fortemente associado ao aumento de risco para distúrbios metabólicos e não metabólicos. Por outro lado, observações sugerem que os indivíduos que apresentam adiposidade periférica, caracterizada por aumento das circunferências dos quadris e das coxas têm melhor tolerância à glicose, redução das incidências de DM2 e da

síndrome metabólica. Uma das alterações subjacentes na relação entre a obesidade, particularmente a visceral, e os distúrbios citados é a resistência à insulina.

Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005), a Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina. Existem diversos critérios para o diagnóstico da SM, porém, apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão frequentemente associadas, como: síndrome de ovários policísticos, acanthosis nigricans, doença hepática gordurosa não alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios e de disfunção endotelial e hiperuricemia.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os fatores de risco mais importantes para a morbimortalidade relacionada às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são: hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo.

Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação e à atividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da SM.

A predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM, cuja prevenção primária é um desafio mundial contemporâneo, com importante repercussão para a saúde.

Destaca-se o aumento da prevalência da obesidade em todo o Brasil e uma tendência especialmente preocupante do problema em crianças em idade escolar, em adolescentes e nos estratos de mais baixa renda, como já mencionado anteriormente.

A adoção precoce por toda a população de estilos de vida relacionados à manutenção da saúde, como dieta adequada e prática regular de atividade física, preferencialmente desde a infância, é componente básico da prevenção da SM.

CAPÍTULO 2

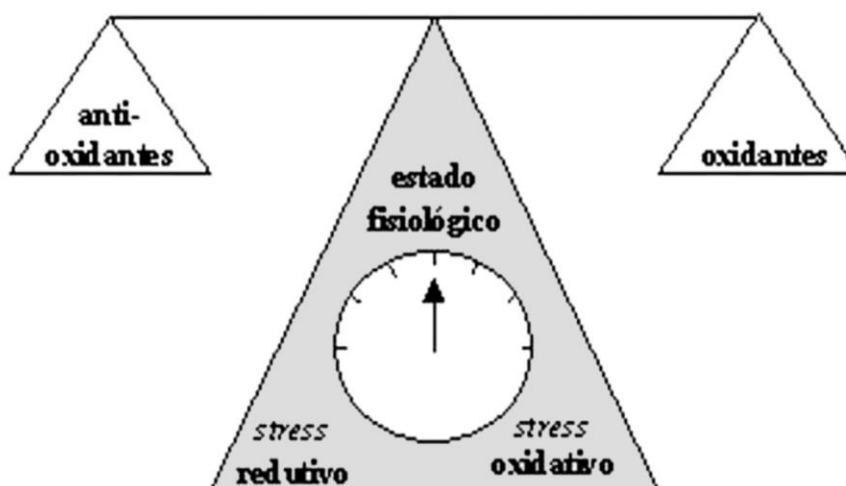
Estresse oxidativo, radicais livres e glicação avançada

Durante os processos de fornecimento de energia, o organismo utiliza o O_2 no processo de oxidação dos substratos energéticos, para a conversão de piruvato em CO_2 e H_2O , com obtenção máxima de energia. O oxigênio (O_2) é um gás utilizado como agente oxidante no metabolismo celular, sendo essencial e ao mesmo tempo tóxico. No Ciclo de Krebs, os hidrogênios (H^+) doam seus elétrons para a cadeia de transporte de elétrons, e estes são transportados pelos citocromos até a citocromo oxidase, e posteriormente transferidos para o O_2 , que é o aceptor final, necessário para a formação de gás carbônico (CO_2) e água (H_2O) ao final da cadeia respiratória.

Porém cerca de 2 a 5% deste oxigênio formam um radical livre (RL), uma espécie química com um elétron desemparelhado no orbital externo que tem como principal característica a alta reatividade. Este radical pode lesar moléculas importantes como fosfolípidos da membrana celular, prejudicando assim a organização e o funcionamento da bicamada lipídica, alterando a função enzimática e receptora da membrana.

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre a formação e a remoção no organismo, de espécies reativas de oxigênio (EROs) também conhecidos como radicais livres (RLs), decorrente da diminuição dos antioxidantes endógenos ou do aumento da geração de espécies oxidantes, levando a um estado pró-oxidante que favorece a ocorrência de lesões oxidativas em macromoléculas e estruturas celulares.

Figura 2.



Fonte: http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAX_8AH/estresse-oxidativo-na-atividade-fisica. Acesso: 04/05/2014.

As estratégias para combater o estresse oxidativo dependem de diversos fatores, tais como: entendimento dos processos envolvendo os radicais livres, identificação das fontes no organismo, identificação dos compostos antioxidantes, bem como sua distribuição, localização e mecanismo de ação.

Os principais mecanismos de defesa antioxidante do organismo podem ser divididos em dois grupos:

- » enzimáticos (glutathione peroxidase, superóxido dismutase, catalase);
- » não enzimáticos (ubiquinona, melatonina, ácido úrico, bilirrubina).

Além desta defesa endógena, temos os agentes antioxidantes de origem exógena como: vitaminas C, E, complexo B, carotenoides, bioflavonoides e minerais como zinco e selênio.

Formação de radicais livres

Uma molécula é reduzida quando aceita elétrons de um doador. A molécula doadora, por sua vez, estará sendo oxidada. As mitocôndrias contêm moléculas carreadoras que removem elétrons do H^+ (oxidação) e os transferem para o O_2 (redução). A síntese de ATP ocorre durante essas reações. A redução do O_2 ocorre, de forma tetravalente, a molécula recebe quatro elétrons, formando H_2O . Uma fração de 2 a 5% é reduzida de forma univalente, recebendo um elétron por vez. Assim, com a chegada do primeiro elétron, o O_2 é convertido a ânion superóxido (O_2^-), que recebe um segundo elétron e é convertido a peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que recebendo o terceiro elétron, gera o radical hidroxila ($-OH$). Este irá gerar H_2O .

Os RLs, quando produzidos dentro dos limites de 2 a 5%, possuem funções como: degradação oxidativa de aminoácidos, biossíntese de ácidos graxos insaturados, produção de neurotransmissores e neuromoduladores, destruição de antígenos em células fagocitáticas. Entretanto, por serem extremamente reativos, adquirem caráter prejudicial quando o balanço entre sua produção e degradação desequilibra-se em favor da primeira. Em condições de estresse oxidativo, altos níveis de radicais oxigênio são produzidos, excedendo o sistema de defesa antioxidante da célula, resultando na peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) na estrutura da membrana. No tecido vivo, qualquer molécula orgânica pode ser atacada por tais espécies.

Os RLs também podem ser gerados durante a isquemia/hipóxia e subsequente reperfusão/reoxigenação. A geração de RLs pode ser classificada como:

Primária

- » produção mitocondrial (produção de ATP e inadequada redução de elétrons pelo oxigênio);
- » processo de isquemia, com formação de xantina oxidase (utiliza oxigênio como aceptor de elétrons levando à formação de superóxido);
- » metabolismo prostanoide (intermediários do metabolismo das prostaglandinas);
- » NAD(P)H oxidase (importante fonte de RLs em neutrófilos e outras células).

Secundária

- » fagócitos (liberação do oxigênio para degeneração de áreas necróticas, contribuindo para lesar tecidos circundantes);
- » acúmulo de cálcio muscular (levando à dano muscular pelo exercício);
- » quebra de proteínas contendo ferro (liberação de proteínas e mioglobina na circulação).

A natureza aleatória dos ataques realizados pelos RLs dificulta a caracterização de seus produtos de reação, mas todas as moléculas biológicas são suscetíveis às suas lesões oxidativas. A oxidação dos lipídios poliinsaturados nas células rompe a estrutura das membranas biológicas, e as lesões oxidativas no DNA podem produzir mutações de ponto. A função enzimática também pode ser comprometida devido à reação dos radicais com a cadeia lateral dos aminoácidos. Como a mitocôndria é o principal sítio do metabolismo oxidativo das células, seus lipídios, seu DNA e suas proteínas provavelmente sofrem maiores danos provocados pelas EROs. Doenças degenerativas como Parkinson e Alzheimer, estão associadas com lesões oxidativas na mitocôndria.

Sob estresse oxidativo, os aumentos de RLs podem lesar importantes constituintes celulares, como lipídios de membrana, mitocôndria e DNA. Alterações nas quantidades sanguíneas de vitamina C e E como também de *glutathione*, têm sido usadas para indicar reações oxidativas aumentadas. Esses antioxidantes podem ser mobilizados de tecidos para combater radicais livres em todo corpo. Mudanças no sistema *glutathione* têm sido analisadas porque o fluxo de *glutathione oxidada* (GSSG) das células no plasma é considerado indicativo de stress oxidativo. A *glutathione reduzida* (GSH) é oxidada para GSSG nas células em resposta ao aumento de EROs

Glicação avançada

Por outro lado, os produtos finais de glicação avançada (advanced glycation end products – AGEs) resultam de reações não enzimáticas entre açúcares redutores e grupos aminos de proteínas e são formados de forma acelerada sob condições de hiperglicemia, sendo associados às complicações do diabetes mellitus. Primeiramente, ocorre a formação de intermediários reversíveis, as bases de Schiff (produtos de Amadori), os quais sofrem uma série de reações, originando os irreversíveis AGEs. As complicações originadas pelos AGEs ocorrem através da geração de RLs e também da interação do AGE com seu receptor, o RAGE.

A via clássica da reação de Maillard, também denominada glicação, inicia-se com a formação de base de Schiff instável, gerada pela condensação de grupamento carbonila de açúcar redutor, como a glicose, com um grupamento amina, oriundo, por exemplo, do aminoácido lisina, composto especialmente suscetível à reação.

A base de Schiff sofre rearranjos, tornando-se uma estrutura mais estável, o produto de Amadori, ou produto inicial da reação de Maillard. A hemoglobina glicosilada e a frutossamina são conhecidos exemplos de produtos de Amadori. Os produtos de Amadori gerados possuem grupos carbonilas reativos, que se condensam com grupos amins primários acessíveis, dando origem aos produtos avançados da reação de Maillard – AGEs.

Os mecanismos alternativos de formação de AGEs incluem a chamada via do “estresse carbonílico”, na qual a oxidação de lipídeos ou de açúcares gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos. A glicólise e a autooxidação de glicose, por exemplo, produzem metilglioxal e glioxal, que interagem com aminoácidos para formar AGEs. Os AGEs formados a partir da oxidação de açúcares ou de lipídios podem também ser denominados, respectivamente, produtos da glicoxidação ou da lipoxidação avançada.

Deve-se ressaltar que, durante algumas das reações que levam à formação de AGEs, RLs são gerados e concorrem paralelamente com o estresse oxidativo e com os danos estruturais e funcionais às macromoléculas. A formação de AGEs in vivo pode, adicionalmente, envolver neutrófilos, monócitos e macrófagos, os quais, após estímulo inflamatório, produzem mieloperoxidase e a enzima NADPH oxidase, que induzem a formação de AGEs por meio da oxidação de aminoácidos.

Em virtude da complexidade e da heterogeneidade das reações que podem ocorrer, apenas poucos AGEs foram claramente identificados e podem ser quantificados em estudos laboratoriais: carboximetilisina (CML), a pirralina e a pentosidina.

CAPÍTULO 3

Mitocondriopatias

As doenças mitocondriais são patologias graves e sem cura que podem atingir qualquer pessoa, ocorrendo com uma incidência considerável entre as populações. As mitocôndrias são organelas citoplasmáticas presentes nas células e formadas por estruturas complexas, com duas membranas altamente especializadas, uma externa e outra interna. Possuem o espaço intermembranar e o espaço interno da matriz onde estão presentes o DNA mitocondrial, os ribossomos mitocondriais, os RNAs e várias enzimas. Essas organelas têm funções essenciais nas células humanas como: a produção de energia (ATP) para as atividades do organismo, atuação na morte celular por apoptose, produção de calor e contribuição genética a partir do DNA mitocondrial.

As mitocôndrias possuem o seu próprio DNA, que é distinto do DNA nuclear, mas apesar da presença do DNA mitocondrial a organela realiza funções dirigidas pelo DNA nuclear, como replicação, transcrição, tradução e reparo.

A herança do DNA mitocondrial é materna, pois as mitocôndrias dos espermatozoides se localizam na cauda, e durante a fecundação, a cauda do espermatozoide não penetra no óvulo. Sendo assim, quando é formado o embrião ele só contém mitocôndrias do ovócito, caracterizando a herança do DNA mitocondrial e das mutações ocorrentes nele por via materna.

Através de mutações herdadas ou espontâneas no DNA mitocondrial é que surgem as mitocondriopatias. Devido a estas mutações as mitocôndrias passam a desempenhar funções anormais no sistema de fosforilação oxidativa (produção de energia), gerando assim as doenças mitocondriais.

Estas doenças são de difícil diagnóstico devido à grande heterogeneidade genética e à ausência de um marcador padrão para a doença. São necessárias avaliações clínicas, estudos de imagem e função, estudo histopatológico, bioquímico e molecular para se fechar o diagnóstico mais específico da doença.

Estas mitocondriopatias são causadas por mutações nos genes codificantes para proteínas e RNAs. As proteínas codificadas de modo anormal por estas mutações podem ser enzimáticas, sinalizadoras, carreadoras, receptoras e de choque térmico. E os RNAs codificados errados podem ser tRNA (transportador) e rRNA (ribossômico).

Por estarem presentes em maior número nos tecidos com alta demanda oxidativa, como músculo esquelético, músculo cardíaco e cérebro, estes tecidos são os mais afetados pelas mitocondriopatias.

Estas doenças podem ser classificadas através de critérios genéticos, bioquímicos ou clínicos.

As mitocondriopatias são classificadas geneticamente como:

- » doenças geradas através de mutações nos genes do mtDNA que codificam proteínas da cadeia respiratória, para os tRNAs e rRNAs;
- » doenças geradas através de mutações nos genes do nDNA que codificam para proteínas da cadeia respiratória;
- » doenças ocasionadas por mutações nos genes do nDNA que codificam para proteínas fora da cadeia respiratória;
- » doenças desenvolvidas por defeitos no funcionamento da cadeia respiratória, devido a mutações nos genes do nDNA que codificam para proteínas que não pertencem a mitocôndria.

Na classificação bioquímica das mitocondriopatias, as alterações podem acontecer no transporte inter ou intra-mitochondrial, através de defeitos na utilização de substratos como defeitos envolvendo o Ciclo de Krebs e a cadeia respiratória mitocôndria.

E pelos critérios de classificação clínicos, as mitocondriopatias podem ser classificadas como doenças presentes em um único órgão ou multissistêmica, sendo rara a ocorrência destas doenças em um único órgão, e quando isto ocorre ela posteriormente se transforma em multissistêmica.

O diagnóstico das doenças mitocondriais é um desafio para a ciência, isto devido a grande heterogeneidade genética e por não haver um marcador padrão para as análises dessas doenças. São diagnosticadas primeiramente através da apresentação clínica, como intolerância ao exercício com debilidade em repouso, alterações no sistema nervoso central com miopatia associada, oftalmoplegia progressiva e alguns exames complementares como biópsia do músculo. São feitas avaliações clínicas, estudos de imagem e função, estudo histopatológico, bioquímico e molecular. Os estudos genéticos são de grande importância para o diagnóstico. Também são feitos outros exames para definir melhor o diagnóstico destas doenças, como tomografia de crânio (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral associada ou não a espectroscopia por emissão de prótons, eletroneuromiografia, ecocardiograma, eletroencefalograma (EEG) e eletrocardiograma (ECG).

Depois que se obtém o diagnóstico de uma doença mitocondrial, o acompanhamento da doença pode ser feito em quatro etapas.

Na primeira etapa são passadas algumas informações para os pacientes portadores, para que se possa prevenir complicações e lhes informar definitivamente as chances de transmissão hereditária da doença para seus descendentes.

Na segunda etapa através da monitorização clínica pode-se evitar complicações, como, por exemplo, evitar a utilização precoce do marcapasso para impedir o bloqueio cardíaco completo que ocorre na KSS.

Durante a terceira etapa procura-se a intervenção em algumas etapas das doenças, como, por exemplo, a correção da ptose palpebral, o uso de gastrostomia, cirurgia para catarata, dentre outras, nesta etapa faz-se também o suporte social e psicológico do paciente.

E na quarta etapa são utilizados alguns cofatores vitamínicos em doses padronizadas, com alguns benefícios e quase sem efeitos colaterais. As vitaminas mais indicadas para este monitoramento são vitamina C e K, tiamina (B1), riboflavina (B2) e ubiquinona (coenzima Q10), todas elas aplicadas com dosagens padronizadas.

Apesar de todos os exames complexos e os monitoramentos durante a progressão das doenças mitocondriais, não é possível se obter a cura ou a estabilidade das suas progressões. Pode-se apenas melhorar a qualidade da sobrevivência dos pacientes afetados, avaliando as alterações causadas pela evolução dessas doenças, através do acompanhamento de diversas áreas da ciência.

Através de estudos científicos e alguns relatos das doenças mitocondriais, foi obtido um consenso de que estas doenças não têm uma ocorrência rara entre as populações. Estudos demonstram que as mitocondriopatias são o erro inato mais freqüente do metabolismo, com uma incidência de 1 caso em cada 5.000 a 10.000 nascidos vivos.

Porém no Brasil não são demonstradas incidências destas doenças entre a população. Isto devido ao pequeno número de laboratórios que investigam estas doenças no Brasil. E geralmente quando investigam, existem limitações técnicas, sendo talvez a principal limitação, a formação de uma equipe de investigação multidisciplinar coordenada, que é extremamente necessária para se obter estudos bem sucedidos sobre estas doenças.

A genética molecular tem papel fundamental no diagnóstico dos indivíduos afetados ou com suspeita de mitocondriopatia.

Na investigação genética é possível se obter a confirmação de doença mitocondrial em primeira análise, assim como também é possível não se obter uma confirmação, mas não excluir a possibilidade de mutações que geram estas doenças em outros genes não analisados. A investigação genética não é sempre de total eficiência, sendo sempre necessários outros estudos como um conjunto de análises para encontrar um diagnóstico mais específico.

CAPÍTULO 4

Disbiose, alergias e intolerâncias alimentares e Gastropatias

A nutrição leva em consideração a importância da integridade fisiológica e funcional do trato gastrointestinal (TGI). Dentro da avaliação do processo alimentar, a absorção dos nutrientes pode ser alterada por sintomas de má absorção, interação entre os nutrientes, alteração da permeabilidade intestinal e pela disbiose intestinal. O acúmulo de maus-tratos com a função intestinal afeta o equilíbrio da microbiota intestinal, fazendo com que as bactérias nocivas aumentem, causando a disbiose. Entre as possíveis causas estão a idade, o estresse, a disponibilidade de material fermentável, a má digestão, o tempo de trânsito intestinal, o pH intestinal e o estado imunológico do hospedeiro. O tratamento abrange duas linhas, uma dietética, por meio da ingestão de alimentos que beneficiam a constituição da microbiota intestinal, e outra usando medicamentos.

Alguns fatores podem ser atribuídos às causas desta alteração da microbiota intestinal, entre os quais estão:

- » o uso indiscriminado de antibióticos, que matam tanto as bactérias úteis como as nocivas e de anti-inflamatórios hormonais e não hormonais;
- » o abuso de laxantes; o consumo excessivo de alimentos processados em detrimento de alimentos crus; a excessiva exposição a toxinas ambientais;
- » as doenças consumptivas, como câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS);
- » as disfunções hepatopancreáticas; o estresse e a diverticulose.

Considera-se também outros fatores que levam ao estado de disbiose, como a idade, o tempo de trânsito e pH intestinal, a disponibilidade de material fermentável e o estado imunológico do hospedeiro. Um dos fatores que concorrem muito para esse desequilíbrio da microbiota intestinal é a má digestão. Nem sempre o estômago está ácido o suficiente para destruir as bactérias patogênicas ingeridas junto com os alimentos, e assim as bactérias nocivas ganham uma boa vantagem sobre as úteis. A fraca acidez estomacal é comum acontecer com as pessoas mais idosas, e ainda com os diabéticos, que costumam ter deficiência de produção de ácido clorídrico.

A integridade intestinal está ligada a um equilíbrio das bactérias intestinais e à nutrição saudável de enterócitos e colonócitos, que são células da mucosa intestinal. Uma das principais funções da mucosa intestinal é sua atividade de barreira, que impede as

moléculas ou microrganismos antigênicos ou patógenos de entrarem na circulação sistêmica. A exata etiologia da alteração da permeabilidade intestinal não é clara, porém, a ingestão dietética e o desequilíbrio bacteriano no intestino foram sugeridos como fatores.

Os indivíduos que estão sempre às voltas com dificuldades intestinais têm grande possibilidade de estarem sofrendo desse distúrbio. Um sinal muito claro disso é a síndrome do cólon irritável, em que o desequilíbrio da microbiota intestinal chega a ponto de impedir as funções normais do cólon, provocando diarreias constantes. Pessoas com a síndrome do cólon irritável são aquelas extremamente sensíveis, sempre prontas a responder mal a qualquer tipo de alimento. Embora a etiologia das doenças inflamatórias intestinais permaneça desconhecida, evidências sugerem que o desequilíbrio da microbiota intestinal seria o possível fator responsável pelo início, cronificação e recidivas destas doenças.

O diagnóstico deste distúrbio é realizado pela investigação das seguintes considerações: história de constipação crônica, flatulência e distensão abdominal; sintomas associados como fadiga, depressão ou mudanças de humor; culturas bacterianas fecais; exame clínico que revela abdome hipertimpânico e dor à palpação, particularmente do cólon descendente; avaliação pela eletroacupuntura de *Voll*, no qual o índice de quebra nos pontos de mediação do intestino grosso, intestino delgado, fígado, pâncreas e baços são importantes nesta doença, proporcionando, principalmente nos pontos do intestino grosso e delgado, a possibilidade de diagnosticar o agente patológico do distúrbio.

O tratamento da disbiose consiste em duas abordagens, uma dietética, por meio da ingestão de alimentos que contenham probióticos e/ou prebióticos, e outra usando medicamentos, resolvendo assim a grande maioria dos casos. Nos casos mais graves, há a necessidade de lavagens colônicas (hidrocolonterapia) para remover conteúdos putrefativos do intestino e permitir a drenagem linfática do cólon. Além disso, o estresse psíquico deve ser identificado e tratado adequadamente.

As consequências dos estados de ausência da microbiota intestinal adequada e de perda de sua homeostasia mostram a importância da manutenção de sua normalidade e equilíbrio. Em função disso, a utilização dos alimentos funcionais que auxiliam na recuperação deste equilíbrio vem, cada vez mais, sendo alvo de numerosos trabalhos científicos. Os alimentos funcionais que estão relacionados à melhora e à manutenção da microbiota são os probióticos, os prebióticos e os simbióticos.

Evidências têm demonstrado que os alimentos probióticos e prebióticos modulam positivamente a composição e a atividade da microbiota intestinal, com consequentes efeitos benéficos sobre a saúde, como o restabelecimento do equilíbrio destes

microrganismos, estímulo ao sistema imune, com fortes indícios de que inibam, ainda, a atividade carcinogênica. A dieta constitui, portanto, um dos aspectos essenciais que regula as espécies e a concentração da microbiota entérica, além de influenciar a atividade metabólica destes microrganismos. Os avanços científicos sobre a ação e os efeitos dos probióticos e prebióticos têm fortalecido a relevância da utilização destes na dieta.

Os probióticos se constituem de produtos lácteos ou não lácteos, fermentados ou não, que apresentam em sua composição microrganismos vivos que promovem o equilíbrio da microbiota intestinal de indivíduos que os consomem. Esses microrganismos geralmente são provenientes de mono ou múltiplas culturas, representadas principalmente por *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* e *Streptococcus*.

Os probióticos atuam no organismo principalmente ao inibir a colonização intestinal por bactérias patogênicas, podendo reduzi-las por produção de substâncias bactericidas, competição por nutrientes e por adesão à mucosa intestinal. Os *Lactobacillus*, especificamente pela competição com locais de ligação e nutrientes, inibe má proliferação de microrganismos não benéficos e produzem ácidos orgânicos que reduzem o pH intestinal, retardando o crescimento de bactérias patogênicas sensíveis a ácidos. A concentração de probióticos no alimento varia muito e não há padrões de identidade para os níveis de bactérias necessários para o iogurte e outros produtos fermentáveis. Os profissionais de saúde devem ter prudência ao aconselhar a incorporação desses produtos gradualmente na dieta até atingir os níveis recomendados em um período de duas a três semanas.

O que se encontra no Mercado: O nível de consumo aconselhado, portanto, é de 109 a 1010 organismos diários, o que equivale a um litro de leite de acidófilos, formulado ao nível de 2×10^6 UFC/ml. O que devemos recomendar: sachês, envelopes e cápsulas.

O termo prebiótico é utilizado, diferentemente de probiótico, para designar ingredientes alimentares não digeríveis que beneficiam o hospedeiro por estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de um número limitado de espécies bacterianas no cólon, sendo capaz de alterar a microbiota colônica para uma microbiota bacteriana saudável. São carboidratos complexos (considerados fibras), resistentes às ações das enzimas salivares e intestinais, não sendo digeridos e absorvidos no trato gastrintestinal e são fermentados por certas bactérias do cólon. Em consequência, estimulam o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos, modificando favoravelmente a composição da microbiota intestinal e/ou estimulando a atividade metabólica destas bactérias. Os prebióticos alteram o trânsito intestinal, reduzindo metabólitos tóxicos, e previnem a diarreia e a obstipação intestinal, por alterarem a microbiota colônica.

O ácido lático e os ácidos carboxílicos de cadeia curta, principalmente acetato, propionato e butirato, são os produtos finais da fermentação de substâncias prebióticas

que contribuem para a redução do pH do intestino grosso. Esta redução promove o aumento do número de bifidobactérias, por serem resistentes em meio ácido, enquanto que as patogênicas, sensíveis à acidez, são diminuídas. As bifidobactérias, ao lado dos lactobacilos, produzem e secretam bacteriocinas, substâncias antibacterianas que exercem efeito sobre a microbiota patogênica.

Os principais prebióticos são os frutooligossacarídeos (FOS) e a inulina. Os FOS estimulam seletivamente o crescimento de bactérias benéficas, inclusive as bifidobactérias e *Lactobacillus*, reduzindo as bactérias patogênicas, tais como *Salmonella* e clostrídios no trato gastrointestinal. A inulina, ao alcançar o cólon, mostra um efeito estimulante preferencial nos números de bifidobactérias, enquanto que as populações de bactérias patogênicas têm seu potencial relativamente baixo.

A eficácia clínica dos FOS vem sendo demonstrada em vários estudos. A administração de 8g/dia de FOS a idosos, com idade média de 85 anos, por três semanas, promoveu aumento na contagem de bifidobactérias, redução da atividade fagocitária de granulócitos e monócitos.

A combinação dos prebióticos com os probióticos forma os simbióticos, constituindo assim um fator multiplicativo no qual a ação é realizada com maior eficiência. Essa junção geralmente contém um componente prebiótico que favorece o efeito do probiótico associado. Entre os alimentos simbióticos pode-se exemplificar os que são compostos por: Bifidobactérias com galactooligossacarídeo e com frutooligossacarídeo e o *Lactobacillus* com lactitol. Os simbióticos podem melhorar a implantação e a sobrevivência de microrganismos ofertados, além de promover o equilíbrio dos microrganismos que compõem a microbiota, levando a efeitos benéficos para o organismo hospedeiro. Na medida em que os simbióticos melhoram o bolo fecal, há diminuição da absorção de glicose e aumento da eliminação de colesterol, ajudando a evitar doenças coronarianas. Os simbióticos também regeneram a mucosa intestinal, o que pode evitar a formação do câncer, e diminuir a incidência de infecções sistêmicas, graças à diminuição da translocação bacteriana.

Com relação às alergias alimentares (AA), estas tornaram-se um grande problema de saúde no mundo todo nas últimas duas décadas e estão associadas a um impacto negativo e significativo na qualidade de vida. Os riscos ao bem-estar aumentam à medida que os alimentos consumidos em uma população são cada vez mais processados e complexos, com rótulos inadequados.

As AA são bem mais comuns no grupo pediátrico do que em adultos e possuem um impacto médico, financeiro e social considerável em crianças menores e suas famílias. A verdadeira prevalência da AA em crianças permanece desconhecida porque vários

estudos aplicam diferentes critérios de inclusão, definições e métodos diagnósticos. É necessário que haja uma padronização das definições, procedimentos diagnósticos, métodos de teste e uma categorização cuidadosa dos casos para uma descrição mais homogênea dos pacientes e comparação dos desfechos clínicos.

Os pacientes adultos geralmente julgam de maneira errônea sua própria AA por confundirem a alergia propriamente dita com intolerância alimentar (IA). De forma semelhante, os pais normalmente superestimam a AA em seus filhos. Estudos recentes demonstram que até um quarto das famílias americanas relatam a percepção de um membro familiar com alergia alimentar.

Grande parte da polêmica em torno do tema deve-se ao fato de que qualquer reação adversa a alimentos é diagnosticada como alergia, quando, na verdade, muitas das respostas clínicas são reações de intolerância alimentar, e não uma AA.

A AA é definida como uma resposta imunológica aos alérgenos alimentares, pode atingir até 6-8% das crianças jovens e 3-4% dos adultos. Outras reações adversas aos alimentos não imunomediadas podem ser causadas por vários mecanismos, como deficiências de enzimas digestivas (no caso, por exemplo, de intolerância à lactose) ou toxinas (intoxicação alimentar por estafilococos), bem como aversões psicológicas. Já a hipersensibilidade alimentar (geralmente usada como sinônimo de AA) pode ser definida como uma reação clínica adversa reproduzível após a ingestão de alérgenos presentes nas proteínas dos alimentos, mediada por uma resposta imunológica anormal e pode atingir até 45% da população.

Para facilitar, a Organização Mundial de Alergia (World Allergy Organization) propôs, em 2003, uma nova nomenclatura para as definições de alergia. A hipersensibilidade deve ser usada para descrever sintomas ou sinais reproduzíveis causados pela exposição a um estímulo definido em uma dose tolerada por pessoas normais. Por outro lado, a IA sugere uma resposta fisiológica anormal a um agente que não é imunomediada. O termo atopia foi sugerido para designar uma característica que torna um indivíduo suscetível ao desenvolvimento de várias alergias, enquanto que alergia é uma reação de hipersensibilidade desencadeada por mecanismos imunológicos específicos. Alergia alimentar refere-se a um grupo de distúrbios com resposta imunológica anormal ou exagerada a determinadas proteínas alimentares que podem ser mediadas por IgE ou não. Quando a participação de outros mecanismos é confirmada, recomenda-se o termo hipersensibilidade não alérgica.

A patogênese precisa da maioria das reações de hipersensibilidade alimentar não é totalmente conhecida. Vários fatores são importantes: a genética, a flora intestinal do hospedeiro, o *timing*, a dosagem e a frequência de exposição a vários alérgenos alimentares, bem como a alergenicidade de várias proteínas alimentares.

A imaturidade da barreira mucosa intestinal vem sendo apontada como um dos mecanismos que poderia explicar a incidência mais alta de AA em lactentes e crianças.

Anormalidades na indução ou manutenção da tolerância oral parecem influenciar o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade alimentar. Estudos experimentais sugerem que a flora bacteriana tem um papel crucial no desenvolvimento de alergia e tolerância.

A produção de anticorpos IgE alérgeno-específicos possui um papel importante nas reações de hipersensibilidade imediata tipo I. Em outras formas de hipersensibilidade alimentar, tal como enterocolite induzida por proteínas, mecanismos imunes tipo IV não mediados por IgE parecem ser predominantes. Há evidências de que as doenças eosinofílicas do trato gastrointestinal podem ser causadas pela resposta anormal da citocina Th2 (IL-4, 5) e pela produção de quimiocina, resultando na ativação e recrutamento de eosinófilos.

A AA pode ser amplamente classificada como sendo mediada ou não mediada por IgE. Nas doenças mediadas por anticorpos IgE, o aparecimento dos sinais e sintomas após a ingestão geralmente é agudo. Essa reação ativa os mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos, resultando na sensibilização. Após uma exposição subsequente, os alérgenos alimentares causais se ligam a moléculas IgE específicas e liberam os mediadores que causam os sintomas. A AA não mediada por IgE apresenta sintomas subagudos ou crônicos, sendo supostamente mediada pelas células T. Um terceiro grupo de doenças crônicas atribuído à AA parece ser uma reação mista das respostas mediadas por IgE e pelas células T.

Um diagnóstico preciso é essencial para o manejo correto da AA, porém o diagnóstico baseado na história obtida dos pais é impreciso na maioria dos casos. Uma história precisa é importante para determinar o *timing* da ingestão e o aparecimento dos sintomas, o tipo de sintomas, os alérgenos alimentares que possam estar causando o problema, e o risco de atopia.

A eliminação de um antígeno fortemente suspeito durante algumas semanas é geralmente usada na prática clínica para auxiliar no diagnóstico de AA. Entretanto, uma resposta clínica favorável a uma dieta de eliminação normalmente não é confiável, e pode ser apenas uma coincidência. Portanto, há a necessidade de testes diagnósticos confiáveis.

Os testes para anticorpos IgE específicos incluem testes percutâneos (*prick*) e testes séricos. Eles são altamente sensíveis (> 90%), mas apenas moderadamente específicos (50%), e são apropriados quando há grande suspeita de um alimento em particular. Ambas as técnicas – teste percutâneo e análise sérica para IgE específica – meramente

detectam a presença do anticorpo (sensibilização) e não indicam necessariamente que a ingestão resulta em reações clínicas. Os resultados desses testes são mais valiosos quando negativos, já que sua alta sensibilidade os torna aproximadamente 95% precisos para excluir reações mediadas por IgE.

Todavia, um resultado positivo está associado a reações clínicas verdadeiras em apenas 50% das vezes. Além disso, os resultados dos testes podem permanecer positivos durante algum tempo após a reatividade clínica já estar resolvida.

Os testes cutâneos não conseguem detectar a maioria das enteropatias ou colite gastrintestinais induzidas por alimentos não mediadas por IgE. No último caso, as biópsias intestinais que mostram infiltração eosinofílica da mucosa podem ser úteis, se positivas. No entanto, as lesões à mucosa em enteropatias associadas à alergia alimentar são caracteristicamente focais. Portanto, um erro de amostragem leva a biópsias negativas em muitos casos. As biópsias do cólon geralmente são mais úteis nos casos com colite alérgica (eosinofílica), normalmente observada em lactentes com hematoquezia induzida pela AA.

A determinação de marcadores inflamatórios no sangue e nas fezes com acurácia para diagnosticar a reação aos alimentos seria conveniente, mas tem mostrado resultados duvidosos. Quando a história e os testes laboratoriais indicam uma resposta imunológica não mediada por IgE (mediada por células), podem ser necessários testes complementares para confirmar o diagnóstico de intolerância alimentar ou de reações imunológicas aos alimentos, tais como teste de hidrogênio expirado para intolerância à lactose ou biópsia gastrintestinal para determinar infiltração eosinofílica ou atrofia de vilosidades. No caso de alergias alimentares IgE-negativas, testes de provocação duplo-cegos e controlados por placebo continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico.

Normalmente, são aplicadas três modalidades no manejo de alergias alimentares: eliminar e evitar alérgenos específicos, tratamentos medicamentosos e medidas preventivas.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de AA, o tratamento consiste na exclusão do alimento responsável pela reação, o que é de extrema importância. A exclusão completa é a única forma comprovada de manejo atualmente disponível. Isso nem sempre é fácil, especialmente se o alimento é encontrado em todo lugar e, portanto, difícil de ser evitado, tais como laticínios. Os rótulos podem dificultar esta exclusão, já que muitos podem ser confusos e pequenas quantidades do alérgeno alimentar podem estar presentes em alimentos tolerados e além disso, pode haver contaminação oculta de alimentos considerados seguros.

Consultar o nutricionista é essencial para a obtenção de informações necessárias à escolha dos alimentos adequados e seguros. Como as dietas de eliminação podem levar

à desnutrição ou a outros efeitos adversos, deve-se fazer o possível para assegurar que as necessidades nutricionais sejam atendidas.

Com relação aos rótulos, as informações precisam ser melhoradas, assim como a instrução abrangente dos pais, crianças e outros cuidadores. Buscar informações sobre ingredientes específicos fora de casa é essencial para evitar exposição acidental a alérgenos. Contaminação cruzada e erros nos alimentos embalados encontrados em lojas e restaurantes são obstáculos adicionais.

A duração do tratamento depende do tipo de alergia. Diferentemente da alergia a nozes, por exemplo, que geralmente é permanente, a alergia ao leite de vaca normalmente desaparece nos três primeiros anos de vida na maioria dos pacientes.

CAPÍTULO 5

Distúrbios osteoarticulares

O osso é um tecido formado por 2 a 5% de células e 95 a 98% de material inorgânico, responsável pelas propriedades mecânicas de dureza, rigidez e elasticidade. Este material inorgânico é formado pela matriz proteica (osteóide) inscrustrada de minerais. O mineral ósseo é uma hidroxiapatita, formada por 37 a 40% de cálcio, 50 a 58% de fosfato e 2 a 8% de carbonato, além disso estão presentes em pequenas quantidades: sódio, potássio, magnésio, citrato e outros íons. Já a matriz proteica óssea é formada de colágeno tipo I (90%), e o restante por proteínas não colagenosas (10%), como a osteocalcina.

As principais células ósseas são:

- » células de revestimento: derivadas de osteoblastos, são planas e cobrem as superfícies dos ossos;
- » osteoblastos: derivadas do estroma da medula, depositam o osso, ou seja, são responsáveis pela síntese e depósito de proteínas fibrosas, facilitando a mineralização;
- » osteoclastos: derivadas da linhagem monócito-macrófago, responsáveis pela reabsorção óssea;
- » osteócitos: são osteoblastos que não sintetizam mais a matriz, responsáveis pelo monitoramento da tensão ao que o osso é submetido.

As principais funções do osso é fornecimento de rigidez mecânica e firmeza ao organismo e fornecimento de um tampão homeostático (fornecimento de cálcio e fosfato) para as reações corpóreas.

Alguns distúrbios ósseos podem estar relacionados com distúrbios nutricionais:

- » osteoporose (redução da massa óssea): ingestão inadequada de vitamina D e cálcio, além de outros fatores, como decréscimo de hormônios gonadais, fumo, álcool e sedentarismo podem contribuir para o surgimento da doença;
- » raquitismo (distúrbio do crescimento ósseo, problemas de amadurecimento da cartilagem) e osteomalácia (quando o distúrbio ocorre em adultos): deficiência de vitamina D, insuficiente absorção intestinal de cálcio e fósforo;

Desnutrição calórico-proteica e deficiência de magnésio também podem levar a distúrbios ósseos, já que a DCP pode prejudicar o processo de crescimento durante a infância e levar à redução no reparo de fraturas em idosos.

A deficiência de magnésio está presente em portadores de má absorção intestinal severa (doença celíaca, doença de chron e fístulas intestinais) e pode levar a distúrbios do hormônio paratireoide que está intimamente relacionado à remodelação óssea.

A desnutrição em graus variáveis também está relacionada às doenças reumáticas, incluindo artrite reumatoide, espondilite reumatoide, esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico.

Por outro lado, a obesidade também está associada a distúrbios reumáticos como a osteoartrite, afetando principalmente o joelho destes indivíduos.

Alguns distúrbios metabólicos afetam o tecido conjuntivo. Dentre eles, o mais comum é a gota, inflamação das articulações agravada pela hiperuricemia. Os pacientes com gota devem evitar o consumo de álcool e de alimentos ricos em purinas (fígado, rins, sardinha e anchova, ovas de peixe).

As deficiências de vitaminas e minerais também podem levar a doenças reumáticas, já que conforme discutido no capítulo 3 (Imunologia aplicada à nutrição), as deficiências destes elementos interferem na resposta imune, favorecendo os processos inflamatórios.

CAPÍTULO 6

Imunidade e câncer

Câncer é um grupo de doenças com etiologia multifatorial onde o sistema imunológico pode participar de diversas nos diferentes tipos de tumores. A supressão da imunidade celular está associada com uma maior incidência de alguns tipos de tumores.

Pode ser definido também como uma enfermidade multicausal crônica, caracterizada pelo crescimento descontrolado das células.

Sua prevenção é de extrema importância, já que foi apontada como a primeira causa de mortalidade no mundo.

O desenvolvimento de várias das formas mais comuns de câncer resulta de uma interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo o mais notável desses fatores a dieta. Acredita-se que cerca de 35% dos diversos tipos de câncer ocorrem em razão de dietas inadequadas. Outros fatores ambientais, tais como o tabagismo, a obesidade, a atividade física e a exposição a tipos específicos de vírus, bactérias e parasitas, além do contato frequente com algumas substâncias carcinogênicas como produtos de carvão e amianto, também merecem ser salientados. Porém fatores de origem psicológica como estresse e depressão vêm ganhando espaço, mostrando principalmente impactos negativos sobre o sistema imunológico, o que pode afetar a maquinaria de oncogenes.

Figura 3.



Fonte: <http://www.saudebeneficencia.com.br/noticias/estudo-encontra-origens-comuns-a-diferentes-tipos-de-cancer/>. Acesso: 09/05/2014

O estresse estaria associado com aumento das citocinas IL-1 e TNF- α secretadas por macrófagos ou monócitos ativados, com uma redução da expressão das citocinas IL-2,

IFN- γ e das moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe II, com uma redução da atividade das células *natural killer* (NK).

Muitos carcinomas relacionados a órgãos estão associados com altas concentrações de TNF- α , que inibiria a atividade da tirosina fosfatase, que por sua vez, diminuiria a expressão de moléculas MHC classe I na superfície das células, permitindo que células malignas escapem da vigilância imunológica.

Portanto, o estresse poderia acelerar a progressão do tumor pela inibição da expressão de moléculas MHC classes I e II e pela redução da atividade das células NK.

Além dos estudos que avaliam como o estresse afeta os processos de vigilância imunológica que modulam a sobrevida do tumor, outros estudos têm demonstrado como o estresse afeta, também, os eventos que modulam o desenvolvimento e acúmulo de mutações somáticas e a instabilidade genômica.

Outros processos biológicos relevantes como o aumento do dano do DNA, alterações no reparo do DNA e a inibição da apoptose poderiam explicar a variabilidade no curso clínico das neoplasias.

Estudos têm sugerido que as espécies oxigênio reativas exercem um importante papel na patogênese de várias doenças, incluindo o câncer. Portanto, o estresse psicológico poderia contribuir para o desenvolvimento do câncer, pelo menos, via estresse oxidativo, que causaria danos celulares.

Vários estudos têm apontado uma associação entre inflamação crônica e o desenvolvimento de certos tipos de câncer. Pesquisadores estimam que a inflamação contribui para o desenvolvimento, de pelo menos, 15% de todos as neoplasias e sugerem que as células inflamatórias produzem inúmeras substâncias que podem contribuir para o crescimento e sobrevida do tumor.

Entre as várias substâncias produzidas pelos macrófagos ativados e que podem aumentar o crescimento do tumor incluem substâncias oxigênio reativas que causam mutações carcinogênicas, fatores de crescimento, fatores angiogênicos, proteases e TNF- α . E o TNF- α , por sua vez, aumenta a atividade de um importante fator intermediário na promoção de alterações celulares, a proteína NF-B, tanto nas células teciduais como nos macrófagos.

Apoptose é outro importante mecanismo de defesa contra o desenvolvimento de células malignas pelo processo de alterações geneticamente programadas na estrutura celular que impede a proliferação e diferenciação das células, e eventualmente, causa da morte destas células.

A relação entre as experiências de vida estressantes e o câncer de mama tem sido exaustivamente investigada. No entanto, muitos estudos apresentam um fraco delineamento metodológico, pequeno número de indivíduos avaliados e resultados contraditórios.

O efeito dos fatores psicológicos tem sido demonstrado, de uma maneira mais convincente, na progressão do câncer do que no seu início.

O estresse psicológico poderia causar um impacto negativo no sistema imune levando à susceptibilidade individual a neoplasias.

Os efeitos do estresse psicológico gerado pelas desvantagens socioeconômicas e pelas experiências relacionadas ao racismo poderiam explicar, em parte, a maior incidência de desenvolvimento de câncer de próstata e de morte em homens afro-americanos comparados com homens europeus-americanos.

Verifica-se também uma associação significativa entre o aumento do estresse emocional em filhas de pacientes com câncer de mama, comprovado pelo aumento dos níveis dos hormônios de estresse (cortisol e catecolaminas), além da diminuição da secreção das citocinas IL-2, IL-12 e IFN- γ e diminuição da atividade citotóxica de células NK, o que poderia contribuir para um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama nestas mulheres.

A combinação de fatores genéticos juntamente com estilos de vida podem alterar as funções de imunovigilância em filhas de mulheres com câncer de mama e colocá-las em risco aumentado para o desenvolvimento deste câncer.

Como enfatizamos, o estilo de vida contribui e muito para a ocorrência ou prevenção do câncer. Se por um lado, a dieta pode ser um “fator acelerador” das neoplasias, pode também agir como fator preventivo, mediante a presença de compostos bioativos nos alimentos, como papel quimi-preventivo.

Os agentes quimio-preventivos encontrados nos alimentos funcionais podem ser utilizados objetivando um potente efeito preventivo, com múltiplos mecanismos de ação, bloqueando a carcinogênese. Dentre os alimentos funcionais, merecem destaque os ácidos graxos poli-insaturado ômega 3 (n-3) e linoleico conjugado, as fibras, algumas vitaminas e minerais, e os fitoquímicos, que particularmente podem ser empregados no câncer de mama.

Evidências sugerem o papel promotor da gordura dietética no desenvolvimento do câncer. A maioria dos estudos sugere que a associação entre câncer de mama e gordura é mais dependente do tipo de gordura consumida do que da ingestão total desta.

Estudos experimentais têm indicado que os ácidos graxos poli-insaturados n-3, incluindo os ácidos graxos α -linolênico, inibem a formação do câncer de mama, assim como as metástases.

A hipótese preferida para estabelecer a relação das gorduras dietéticas com a carcinogênese mamária é o metabolismo dos ácidos graxos poli-insaturados, que apresentam um papel importante na abordagem às doenças neoplásicas.

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega 6 (n-6) são convertidos a ácido araquidônico, que é precursor da síntese de eicosanoides, ou seja, as prostaglandinas, leucotrienos, e tromboxanos, cujas ações como importantes mediadores bioquímicos envolvidos na infecção, inflamação, lesão tecidual, modulação do sistema imune, e agregação plaquetária, estão diretamente ligadas ao desenvolvimento, crescimento e metástases tumorais.

Já os ácidos graxos poli-insaturados n-3 são convertidos em ácidos eicosapentaenoico (EPA) e decosaenoico (DHA), bloqueiam a reação da desaturase, o primeiro passo para conversão de ácido graxo poli-insaturado linoleico (n-6) a eicosanoides da série par, responsável por mediar diversas funções, incluindo a proliferação celular, função imune, invasividade e metástase do tumor.

Os ácidos graxos poli-insaturados são reconhecidos como importantes constituintes da membrana celular. O EPA e o DHA competem com os ácidos graxos n-6, impedindo a incorporação deste à membrana fosfolipídica, e sua conversão a eicosanoides da série par, exercendo um efeito inibidor da proliferação celular em linhagens de células cancerígenas do tecido mamário.

O ácido linoleico conjugado (CLA) vem sendo recentemente estudado, reconhecido como um componente essencial para a boa saúde. A literatura propõe que a atividade anticarcinogênica do CLA é evidente nas três fases da carcinogênese: iniciação, promoção e progressão.

A atividade anticarcinogênica do CLA na neoplasia mamária é evidenciada por inúmeros estudos, os quais demonstraram que concentrações fisiológicas deste ácido graxo inibem o crescimento de células neoplásicas de mama de maneira dose-dependente. Alguns autores sugerem que o efeito do CLA no câncer de mama é decorrente de sua ação inibidora no crescimento de células mamárias denominadas receptoras de estrogênio positivas, ou seja, relacionada ao sistema de resposta estrogênica.

Os possíveis mecanismos responsáveis pela inibição da carcinogênese pelo CLA incluem: a redução da proliferação celular, alteração nos componentes do ciclo celular, e mediação na inibição da apoptose. Além disso, o CLA modula marcadores

do sistema imune e a formação de eicosanoides, atuando no metabolismo lipídico e na expressão gênica.

Atualmente, inúmeras publicações têm levantado o papel da fibra na redução do risco de câncer, sugerindo que um aumento do consumo de fibras, ou seja, frutas, vegetais e grãos integrais, podem reduzir o risco, inclusive de câncer de mama.

Muitos possíveis mecanismos de ação têm sido sugeridos, sendo o mais provável o que envolve a redução de estrogênios bioativos no sangue. Mecanismos alternativos ressaltam a importância de outros constituintes da fibra, como o fitato (inositol-6-fosfato), que merece ter sua ação anticarcinogênica investigada, visto que há diversas evidências acerca da variedade de efeitos biologicamente significantes, na tumorigênese quimicamente induzida.

Entre os micronutrientes mais investigados por sua atuação quimiopreventiva na carcinogênese mamária é importante ressaltar as vitaminas antioxidantes, ou seja, as vitaminas A, C e E, assim como o folato, e o selênio.

Estudos mostram que mulheres com uma dieta rica em frutas e vegetais têm um risco reduzido de desenvolverem câncer de mama. Uma das ações das vitaminas e minerais é a defesa contra as espécies reativas de oxigênio, que são responsáveis por danos ao DNA, regulação da diferenciação celular e, consequentemente, inibição do crescimento de células mamárias cancerígenas.

Considerando a vitamina A, o mecanismo envolvido na carcinogênese é incerto, porém, sua ação parece ser reconhecida bloqueando a fase inicial e a promoção da tumorigênese mamária, assim como atuando na regulação da diferenciação celular, prevenindo um aumento de células com características de malignidade. É pertinente destacar outras propriedades antimutagênicaseanticarcinogênicas de seus precursores, os carotenoides. Por exemplo, a luteína e o β -caroteno podem inibir a atividade do citocromo P450, um ativador de pró-carcinogenes, e a β -cryptoxantina parece estimular a expressão de RB, um gen supressor tumoral e p53, gen relacionado à p53.

A vitamina E é também um potente antioxidante, sendo reconhecida por reduzir a incidência de tumores mamários induzidos experimentalmente. O α -tocoferol representa a forma da vitamina E com maior poder antioxidante e amplamente distribuída no organismo, apresentando uma importante proteção contra a peroxidação lipídica nas membranas celulares.

A vitamina C (ácido ascórbico) tem seu possível mecanismo de ação como bloqueador da carcinogênese mamária também baseado na defesa antioxidante.

Dentre os minerais supostamente envolvidos na redução do câncer de mama, o selênio é apontado como um importante componente da enzima antioxidante glutathione peroxidase, inibindo diretamente a proliferação de células epiteliais pela degradação da matriz, o que resulta na inibição da angiogênese, evento obrigatório para o desenvolvimento tumoral.

A relação entre o folato e o risco de câncer de mama também vem sendo bastante estudada, em especial, sua interação com o álcool, uma vez que o consumo de álcool pode aumentar os requerimentos deste micronutriente. O folato está envolvido na síntese e metilação do DNA, sendo proposta a hipótese de que altas doses deste nutriente podem reduzir o risco de vários tipos de cânceres, incluindo o câncer de mama.

Os mecanismos pelos quais a deficiência de folato pode influenciar o processo de carcinogênese são:

- » redução da metilação de DNA, que aumenta as taxas de mutações por meio da instabilidade genômica, pois a metilação é um importante modulador da expressão genética;
- » aumento dos erros na replicação de DNA; e hipermetilação de genes de reparo de DNA ou supressores tumorais, conduzindo ao desenvolvimento do câncer.

A quimioprevenção por meio dos fitoquímicos presentes na alimentação é bastante discutida. No entanto, considerando os fitoquímicos relacionados à neoplasia mamária, os fitoestrógenos, que são compostos fenólicos heterocíclicos similares aos estrogênios naturais e sintéticos com propriedades tanto estrogênicas quanto antiestrogênicas são os mais amplamente investigados, sendo as isoflavonas e as lignanas seus maiores representantes.

As isoflavonas genisteína e daidzeína, obtidas da soja e de seus produtos, são as principais formas biologicamente ativas deste fitoestrógeno. Os mecanismos que sustentam tais hipóteses baseiam-se na atividade estrogênica e antiestrogênica, em que as isoflavonas conjugadas, presentes nas plantas, vegetais e especialmente em produtos da soja, podem ser desconjugadas pelas bactérias intestinais, permitindo que elas sejam absorvidas para a circulação, onde podem competir, com estrogênios, por sítios de receptores estrogênicos situados nas células mamárias. Em adição, as isoflavonas também são relacionadas com a alteração no metabolismo do estrogênio, convertendo o seu metabólito biologicamente ativo, 16- α -hidroxiestrone, em 2-hidroxiestrone, um metabólito menos ativo; com a alteração da quantidade de globulinas carreadoras de hormônio sexual (SHBG); e, por fim, com a atuação hidrofóbica, cuja principal fonte é

a linhaça, que têm sido relacionadas aos cânceres dependentes de hormônios, como a neoplasia da glândula mamária, devido à sua similaridade com o estrogênio.

O quadro 3 mostra a ação promotora e inibidora de alguns alimentos em diferentes tipos de câncer.

Quadro 3 – Relação de nutrientes e câncer

ÓRGÃO	PROMOTOR (+)	MECANISMO	INIBIDOR (-)
esôfago	alimentos salgados, álcool	ativação de carcinógenos	vegetais verde-amarelos, chá verde
fígado	alcalóides, álcool, frituras, gordura	citotoxicidade, ácidos biliares	farelos, verduras
cólon	frituras, amins, ácidos biliares	ácidos biliares	fibras, verduras
mama	frituras, gorduras	balanço hormonal, estrogênos, obesidade	verduras, frutas, perda de peso, soja , tomate

Fonte: Adaptado de Angelis (2001).

CAPÍTULO 7

Sistema nervoso central

De acordo com o Manual de Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais, 4 das 10 principais causas de incapacidade nos EUA e outros países desenvolvidos são devido à desordens mentais. As maiores ocorrências são depressão, distúrbio bipolar, esquizofrenia, e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), variando com taxas de incidência de 26% na América e 4% na China.

Embora parte dessa diferença pode ser atribuída à forma como os serviços de saúde diagnosticam as desordens mentais, esta distribuição perceptível pode também ser explicada por estudos que mostram que a falta de certos nutrientes dietéticos contribui para o desenvolvimento de perturbações mentais.

Curiosamente, vitaminas, minerais e ácidos graxos ômega-3 são frequentemente deficientes na dieta da população em geral nos EUA e em outros países desenvolvidos; e são excepcionalmente deficiente em pacientes que sofrem de distúrbios mentais. Estudos têm demonstrado que suplementos diários de nutrientes vitais, muitas vezes podem reduzir sintomas destes pacientes. Os suplementos que contêm aminoácidos também reduzem os sintomas, porque estes são convertidos à neurotransmissores que aliviam a depressão e outros distúrbios mentais.

Baseado em novos dados científicos, esta forma de tratamento nutricional pode ser apropriado para controlar a depressão, o transtorno bipolar, a esquizofrenia e os transtornos de ansiedade, além de transtorno de *déficit* de atenção e hiperatividade, vício e autismo.

A maioria dos antidepressivos e outros medicamentos causam efeitos colaterais graves, que geralmente desencorajaram os pacientes na continuidade do tratamento. Durante os períodos de abandono do tratamento, estes pacientes ficam em maior risco de cometer suicídio ou ser institucionalizado.

Uma alternativa adotada por alguns psiquiatras é a educação sobre alternativas ou tratamentos nutricionais complementares. Embora nos casos de certos nutrientes, mais investigação precisa ser feita para determinar as melhores doses recomendadas na maioria dos suplementos nutricionais, psiquiatras podem recomendar doses de suplementos alimentares com base em estudos, em seguida, ajustar as doses com base nos resultados obtidos.

A incidência de transtornos mentais é maior nos EUA do que em outros países, mostrou um estudo da Organização Mundial da Saúde com 14 países, os quais relataram uma prevalência mundial de transtornos mentais entre 4,3% e 26,4 %.

Tipicamente, a maior parte destas desordens são tratadas com prescrição de drogas, mas muitas destas drogas prescritas causam efeitos colaterais indesejados. Por exemplo, o lítio é geralmente prescrito para o transtorno bipolar, mas as altas doses de lítio que normalmente são prescritos, causam efeitos colaterais que incluem: a personalidade entorpecida, emoções reduzidas, perda de memória, tremores, ou ganho de peso. Estes efeitos secundários podem ser tão graves e desagradáveis que muitos pacientes não aderem ao tratamento e, em casos de grave toxicidade da droga, a situação pode tornar-se uma ameaça à vida.

Os pesquisadores observaram que a prevalência de distúrbios mentais está associada nos países desenvolvidos com a deterioração da dieta ocidental. As deficiências nutricionais correlacionam-se com alguns transtornos mentais, e as deficiências mais observadas nestes pacientes são de ácidos graxos ômega-3, vitaminas do complexo B, minerais, e aminoácidos que são precursores de neurotransmissores.

Estudos populacionais mostram que a alta ingestão de peixe está associada à baixa incidência de transtornos mentais; esta menor taxa de incidência tem provado ser um resultado direto da ingestão de ácidos graxos omega-3.

Dietas ocidentais são geralmente também carentes de frutas e legumes, o que contribui ainda mais para a deficiência de vitaminas e minerais. **O quadro 4** mostra um resumo das desordens mentais e dos nutrientes associados.

Quadro 4 – Causas e Tratamentos Nutricionais para Desordens Mentais

Desordem Mental	Causa	Tratamento
Depressão	Deficiência de serotonina Deficiência de noradrenalina e dopamina Deficiência de GABA Deficiência de ômega-3 Deficiência de folato e comp. B Deficiência de magnésio	Triptofano Tirosina GABA Ômega-3 Folato e complexo B Magnésio
Transtorno Bipolar	Excesso de receptor de acetilcolina Excesso de vanádio Deficiência de folato e comp. B Deficiência de triptofano Deficiência de colina Deficiência de ômega-3	Lítio e Taurina Vitamina C Folato e complexo B Triptofano Lecitina Ômega -3

Desordem Mental	Causa	Tratamento
Esquizofrenia	Síntese prejudicada de serotonina	Triptofano
	Deficiência de glicina	Glicina
	Deficiência de ômega-3	Ômega-3
Transtorno Obsessivo Compulsivo	Deficiência de erva de São João	Erva de São João

Fonte: Adaptado de Lakhan e Vieira (2008).

CAPÍTULO 8

Terapias para crianças

O consumo dos alimentos certos nesta fase da vida é essencial à manutenção da saúde. Uma alimentação balanceada irá fornecer alimentos para suprir as necessidades nutricionais do crescimento e desenvolvimento da criança, que estão em ritmo acelerado neste período.

A OMS preconiza o uso de leite materno exclusivo até os seis meses de idade. A partir deste período, é indicado a introdução de alimentos complementares, sendo que a amamentação deve ocorrer até os dois anos de vida.

Estudos mostram que a introdução precoce de alimentos aumenta a morbimortalidade infantil como consequência da menor ingestão dos fatores de protetores presentes no leite materno.

O Ministério da Saúde (MS) e a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) estabeleceram, para crianças menores de dois anos, dez passos para a alimentação saudável:

1. oferecer somente leite materno até os seis meses, sem água, chás ou quaisquer outros alimentos;
2. a partir dos seis meses, introduzir de forma lenta e gradual outros alimentos, mantendo o leite materno até os dois anos de idade;
3. após os 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 estiver desmamada;
4. a alimentação complementar deverá ser oferecida sem rigidez de horários, respeitando-se sempre a vontade da criança;
5. a alimentação complementar deve ser espessa desde o início e oferecida com colher; começar com consistência pastosa (papas/purês) e, gradativamente, aumentar a consistência até chegar à alimentação da família;
6. oferecer à criança diferentes alimentos ao dia. Uma alimentação variada é, também, uma alimentação colorida;
7. estimular o consumo diário de frutas, verduras e legumes nas refeições;

8. evitar açúcar, café, enlatados, frituras, refrigerantes, balas, salgadinhos e outras guloseimas nos primeiros anos de vida, sal com moderação;
9. cuidar da higiene no preparo e manuseio dos alimentos; garantir o seu armazenamento e conservação adequados;
10. estimular a criança doente e convalescente a se alimentar, oferecendo sua alimentação habitual e seus alimentos preferidos, respeitando a sua aceitação.

Para uma densidade energética de, no mínimo, 0,7 kcal/g, a OMS recomenda três refeições diárias de alimentos complementares para crianças em aleitamento materno e cinco refeições para as não amamentadas. A papa salgada deve ser oferecida, entre o sexto e sétimo mês, no horário de almoço ou jantar, podendo ser utilizados os mesmos alimentos da família, desde que adequados as características do lactente, completando-se a refeição com a amamentação, enquanto não houver boa aceitação. Tal refeição deve conter alimentos dos seguintes grupos:

- » um cereal ou tubérculo;
- » uma fonte proteica que pode ser carne, leguminosa ou ovo;
- » uma ou duas hortaliças (verduras e legumes);
- » gordura (óleos vegetais) para preparo;
- » sal (pequena quantidade).

As frutas devem ser oferecidas nesta idade, preferencialmente sob a forma de papas e sucos, sempre em colheradas.

A alimentação complementar adequada deve compreender alimentos ricos em energia e micronutrientes (vitaminas e minerais), sem contaminação (isentos de agentes patogênicos, toxinas ou produtos químicos prejudiciais), pouco sal ou condimentos, fácil consumo e boa aceitação pela criança, em quantidade apropriada, fácil preparo e custo acessível.

No primeiro ano de vida não se deve usar mel, pois nesta idade, os esporos do *Clostridium botulinum*, capazes de produzir toxinas na luz intestinal, podem causar botulismo. Também, deve-se evitar o consumo de alimentos ricos em nitratos, aqueles com maior concentração de agrotóxicos e os que oferecem maior risco de alergias. Deve-se evitar bebidas ricas em açúcar, chá e café, além de leite de vaca não modificado, principalmente cru.

Já as crianças em idade pré-escolar (1 a 6 anos) e escolar (7 a 10 anos) necessitam de acompanhamento nutricional, pois estas são fases de grande vulnerabilidade. Aqui serão estabelecidos os hábitos alimentares para o resto da vida.

Os pré-escolares constituem faixa populacional de grande importância, devido ao processo de maturação biológica. A velocidade de crescimento estatural e o ganho de peso são menores do que nos dois primeiros anos de vida. O aumento de estatura é de cerca de 12 cm durante o segundo ano de vida, 8-9 cm durante o terceiro ano e 7 cm por ano, durante os anos consecutivos. O aumento de peso, é de cerca de 2 a 2,5 kg por ano.

As crianças nesta fase tornam-se aparentemente magras, por ser esta uma fase de estirão, na qual há maior ganho de altura e menor de peso; além disso, o crescimento desacelera em relação às etapas anteriores e as necessidades nutricionais tornam-se menores, refletindo a menor ingestão alimentar e diminuição de apetite.

A ingestão de hortaliças é indispensável para atender aos requerimentos de minerais e vitaminas podendo, muitas delas, serem oferecidas cruas ou cozidas, refogadas, na forma de purês e sopas. As frutas devem continuar a ser oferecidas como sobremesas, nos lanches, procurando sempre oferecer as frutas de época.

A faixa etária escolar compreende crianças de 7 a 10 anos de idade. Nessa fase, o crescimento é lento, porém constante, com uma maior proporção na região dos membros inferiores do que na região do tronco. Em relação à composição corporal, os meninos em geral apresentam maior massa magra que as meninas. Após os sete anos de idade, ocorre um aumento do tecido adiposo em ambos os sexos, sendo um preparo para o estirão puberal. Dependendo da maturidade, algumas crianças podem iniciar o aparecimento dos caracteres sexuais secundários.

Na fase escolar, as crianças tendem a comer com menos frequência durante o dia, apesar de a ingestão alimentar aumentar. Os amigos e a mídia têm forte influência na alimentação modificando suas atitudes e escolhas alimentares. O principal problema em relação à alimentação de escolares é a qualidade dos alimentos ingeridos, devido ao maior acesso e a preferência por alimentos ricos em energia, gorduras e açúcares tais como: frituras, salgadinhos, refrigerantes e doces em detrimento dos alimentos ricos em micronutrientes, como as frutas e hortaliças. Também é comum a diminuição da ingestão de leite, o que pode comprometer o suprimento de cálcio necessário à formação óssea.

Para determinar as necessidades de energia nas crianças com menos de 3 anos de idade, utiliza-se somente o peso da criança. A partir dessa idade, deve-se considerar a variação das necessidades em função do gênero, idade, altura, peso e nível de atividade física,

além de um adicional de 20 kcal/dia para a formação de tecidos com o crescimento, até os 8 anos de idade.

Cálculo de necessidades energéticas – de 13 meses a 18 anos de idade

- » 13 a 36 meses = $(89 \times \text{peso [kg]} - 100) + 20$
- » 3 a 8 anos (meninos) = $88,5 - 61,9 \times \text{idade} + \text{CAF} \times (26,7 \times \text{peso} + 903 \times \text{altura}) + 20$
- » 9 a 18 anos (meninos) = $88,5 - 61,9 \times \text{idade} + \text{CAF} \times (26,7 \times \text{peso} + 903 \times \text{altura}) + 25$
- » 3 a 8 anos (meninas) = $135,3 - 30,8 \times \text{idade} + \text{CAF} \times (10 \times \text{peso} + 934 \times \text{altura}) + 20$
- » 9 a 18 anos (meninas) = $135,3 - 30,8 \times \text{idade} + \text{CAF} \times (10 \times \text{peso} + 934 \times \text{altura}) + 25$

Obs.: Considera-se a idade em anos, peso em quilogramas e altura em metros.

Meninos

CAF = 1, se NAF sedentário (> 1 a 1,4)

CAF = 1,13, se NAF pouco ativo (> 1,4 a 1,6)

CAF = 1,26, se NAF ativo (> 1,6 a 1,9)

CAF = 1,42, se NAF muito ativo (> 1,9 a 2,5)

Meninas

CAF = 1, se NAF sedentário (> 1 a 1,4)

CAF = 1,16, se NAF pouco ativo (> 1,4 a 1,6)

CAF = 1,31, se NAF ativo (> 1,6 a 1,9)

CAF = 1,56, se NAF muito ativo (> 1,9 a 2,5)

As fontes de energia devem estar equilibradas entre carboidratos, lipídios e proteínas. Com relação às fibras, sugere-se que crianças maiores de 2 anos devam ter uma ingestão de fibras equivalente a sua idade adicionada de 5 gramas/dia. As vitaminas e os minerais devem estar presentes para permitir suas concentrações adequadas a fim de manter a

vida e o crescimento. Organizações nacionais e internacionais recomendam programas de suplementação de ferro até os dois anos de idade, a fim de evitar a anemia ferropriva.

Para garantir o crescimento e desenvolvimento saudáveis, a Sociedade Brasileira de Pediatria (2006) sugere a adoção das seguintes recomendações:

- » cinco ou seis refeições diárias, com horários regulares: café da manhã; lanche da manhã; almoço; lanche da tarde; jantar e algumas vezes lanche antes de dormir;
- » controlar a oferta de líquidos nos horários das refeições, pois eles distendem o estômago, o que pode dar o estímulo de saciedade precocemente, diminuindo a ingestão de alimentos mais nutritivos;
- » proibir alimentos (salgadinhos, balas, doces, refrigerantes etc.) pode torná-los ainda mais atraentes; deve-se limitar o consumo e oferecê-los em horários adequados e em quantidades suficientes para não atrapalhar a próxima refeição;
- » evitar punições e castigos, que podem gerar a aversão das crianças aos alimentos;
- » evitar comportamentos como oferecimento de recompensas, chantagens e brincadeiras para fazer a criança comer.
- » evitar o uso de mamadeiras; oferecer líquidos em copos;
- » envolver a criança no preparo de lanches (quando possível);
- » limitar a ingestão de alimentos com excesso de gorduras “trans” e saturadas, sal e açúcar;
- » incentivar o consumo de alimentos saudáveis;
- » refeições em família reforçam os bons hábitos alimentares, portanto, procure fazer pelo menos uma refeição com toda a família reunida;
- » evite substituir refeições por lanches, mas quando for necessário, prefira alimentos saudáveis, que não sejam ricos em gorduras e açúcar.

CAPÍTULO 9

Terapias para idosos

A redução nas taxas de mortalidade e natalidade ocorridas no Brasil nas últimas décadas ocasionou alterações na pirâmide populacional, levando a um aumento na população adulta e idosa com diminuição da população mais jovem. Junto com o aumento de pessoas atingindo a terceira idade, aumenta também a prevalência de enfermidades e internações hospitalares, onde a idade caracteriza-se como fator de risco.

O processo de envelhecimento, natural, dinâmico, progressivo e irreversível, passa por alterações morfológicas, bioquímicas, fisiológicas, comportamentais e psicossociais. Essas modificações acarretam em perdas progressivas da capacidade de adaptação ao meio ambiente e prejuízo na forma de se alimentar, tornando o indivíduo mais vulnerável, o que causa aumento da incidência de má nutrição e de processos patológicos.

Neste período, ocorre aumento progressivo da massa gorda, principalmente na região do tronco, com aumento de gordura abdominal e diminuição da massa magra em geral. Esta modificação leva a uma consequente diminuição do metabolismo basal em torno de 10 a 20%.

A diminuição de massa muscular é denominada de sarcopenia, a qual está diretamente associada com a diminuição da força muscular, comprometendo a capacidade funcional e, consequentemente, a autonomia do idoso. Há também uma redução da água corporal total em cerca de 15 a 20%, o que torna o idoso mais suscetível a complicações graves decorrentes de perdas hídricas, com maior dificuldade de repor, de forma rápida, o volume perdido.

Há diminuição dos sentidos de paladar, odor, visão, audição e tato, que normalmente são parciais e interferem no apetite e no comportamento alimentar do idoso. Além disso, a perda de audição, visão prejudicada e a perda do estado funcional levam a uma diminuição da ingestão de alimentos pela diminuição do apetite, reconhecimento do alimento e da capacidade de se alimentar.

O processo de absorção de nutrientes pode estar dificultado devido às alterações ocorridas em todo o sistema digestório, como diminuição da secreção salivar, levando à dificuldade de mastigação e deglutição de alimentos particularmente crocantes, secos e pegajosos, o que acarreta ao idoso evitar alimentos como carnes, frutas, verduras e legumes crus. Além disto, ausência parcial ou total de dentes e/ou o uso inadequado de próteses dentárias faz com que a mastigação seja em torno de 75 a 85% menos eficiente, o que pode levar ao menor consumo de carnes e frutas e vegetais frescos, resultando

numa ingestão inadequada de energia, ferro e vitaminas, particularmente vitamina C, folato e betacaroteno.

Ocorrem mudanças estruturais na mucosa gástrica, como o desenvolvimento de gastrite atrófica e a incapacidade de secreção de ácido gástrico, que pode causar má absorção devido ao crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado e absorção diminuída de nutrientes, tais como vitamina B12 além da absorção do ferro, pois este é dependente de um pH adequado. Há uma diminuição no esvaziamento gástrico, retardando a biodisponibilidade de algumas drogas, além de aumentar a sensação de saciedade precoce, podendo contribuir para a anorexia no idoso.

A constipação está aumentada na maioria dos idosos, geralmente devido ao trânsito intestinal prolongado, que pode ser causado por ingestão deficiente de líquidos, ingestão inadequada de fibra na dieta e um estilo de vida sedentário.

Com o envelhecimento, ocorrem alterações orgânicas e funcionais no pâncreas, no fígado e nos rins. Há diminuição na tolerância à glicose, que leva a um aumento nos níveis de glicose plasmática. O tratamento da intolerância à glicose no idoso usualmente envolve modificações da dieta, exercício e agentes farmacológicos.

No fígado, é comum ocorrer diminuição do fluxo sanguíneo, do tamanho dos hepatócitos e da produção de ácidos biliares, prejudicando a digestão de gorduras.

Os rins, em razão de sua capacidade diminuída, devido a uma redução no número de néfrons e do fluxo sanguíneo. Isto torna o idoso menos capaz de responder a alterações no estado de fluidos e a desafios no equilíbrio ácido-base. Apresentam dificuldade de excreção de substâncias tóxicas e metabólitos não aproveitados pelo organismo.

Durante o processo de envelhecimento, os vasos sanguíneos se tornam menos elásticos e a resistência periférica total aumenta, levando a um risco e prevalência crescentes da hipertensão. Os níveis de colesterol sérico nos homens tendem a atingir o pico aos 60 anos de idade, mas os níveis de colesterol total assim como da fração de LDL continuam a aumentar nas mulheres até os 70 anos de idade.

A depressão, muito frequente neste grupo populacional, pode afetar o apetite, digestão, nível de energia, peso e bem-estar. Nos idosos, pode estar associada a uma incapacidade de realizar tarefas diárias, perda de parentes e amigos, sensação de não produtividade, preocupações financeiras ou um declínio da função cognitiva.

Com relação à avaliação do estado nutricional, é fundamental usar padrões de referência específicos para esse grupo etário, já que o envelhecimento leva a muitas alterações da composição corporal.

Para a avaliação bioquímica do estado nutricional do idoso, podem ser empregados os seguintes exames:

- » Glicemia de jejum e pós prandial.
- » Albumina sérica: sua redução está relacionada com diminuição da resposta imunológica e o risco de mortalidade elevado nesta população.
- » Marcadores do metabolismo do ferro (transferrina e ferritina).
- » Hematócrito e hemoglobina: caracterizando anemias.
- » Contagem total de linfócitos: pode estar relacionado com desnutrição.

As necessidades de energia normalmente diminuem com a idade, devido ao declínio na taxa metabólica basal e uma redução na atividade física. As recomendações nutricionais reduzem em média, a partir dos 50 anos, em torno de 600 kcal/dia para mulheres e 300 kcal/dia para homens.

Para o cálculo do GEB, utilizam-se equações propostas por diversos autores. Em geral, as mais utilizadas são as equações de Harris-Benedict, as quais são específicas para sexo e consideram peso, estatura e a idade do indivíduo. Além desta equação, podemos ainda utilizar a equação proposta pela OMS (1985). Entretanto, por trabalhar um grupo etário, por esta equação um indivíduo de 60 anos terá o mesmo valor de GEB que um indivíduo de 80 anos, o que não é verdadeiro.

- » Cálculo do gasto energético basal segundo Harris-Benedict:
 - › Homens: $GEB (kcal/dia) = 66 + [13,7 \times \text{Peso (kg)}] + [5 \times \text{Estatura (cm)}] - [6,8 \times \text{Idade (anos)}]$
 - › Mulheres: $GEB (kcal/dia) = 655 + [(9,6 \times \text{Peso (kg)}) + [1,7 \times \text{Estatura (cm)}] - [4,7 \times \text{Idade (anos)}]$
- » Cálculo do gasto energético basal pela FAO/OMS, 1985:

Idade	Homens	Mulheres
+ de 60 anos	$13,5 \times \text{Peso} + 487$	$10,5 \times \text{Peso} + 596$

- » Cálculo do gasto energético basal proposto pelo comitê da ingestão dietética de referência (DRI) de energia.

O comitê da DRI elaborou equações de predição da TMB para homens e mulheres adultos, com IMC entre 18,5 e 40kg/m² e com diferentes níveis de atividade física.

- › Homens: $GEB \text{ (kcal/d)} = 293 - [3,8 \times \text{idade (anos)}] + [456,4 \times \text{estatura (m)}] + [10,12 \times \text{peso (kg)}]$.
- › Mulheres: $GEB \text{ (kcal/d)} = 247 - [2,67 \times \text{idade (anos)}] + [401,5 \times \text{estatura (m)}] + [8,6 \times \text{peso (kg)}]$.

Alguns fatores podem também ser utilizados para o cálculo adequado do GEB, conforme quadro 5.

Quadro 5 – fator atividade, fator lesão e fator térmico para cálculo de GEB em idosos

Atividade (hospitalizado)	Lesão (lesão, estresse)	Fator térmico
Acamado = 1,2	Paciente não complicado = 1	38°C = 1,1
Acamado + móvel = 1,25	Pós-operatório câncer = 1,1	39°C = 1,2
Ambulante = 1,3	Fratura = 1,2	40°C = 1,3
	Sepse = 1,3	41°C = 1,4
	Queimadura = 1,7 a 2,0	

Fonte: Adaptado de Silva, Mura (2007).

Com relação a nível de atividade física, o quadro 6 mostra alguns valores para correção do GEB.

Quadro 6 – Valores de Nível de Atividade Física

Nível de atividade física (NAF)	Atividade física
Sedentário ($\geq 1 < 1,4$)	Trabalhos domésticos de esforço leve a moderado, caminhadas para atividades relacionadas com o cotidiano, ficar sentado por várias horas.
Leve ($\geq 1,4 < 1,6$)	Caminhadas (6,4 km/h), além das mesmas atividades relacionadas ao NAF sedentário.
Moderado ($\geq 1,6 < 1,9$)	Ginástica aeróbia, corrida, natação, jogar tênis, além das mesmas atividades relacionadas ao NAF sedentário.
Intenso ($\geq 1,9 < 2,5$)	Ciclismo de intensidade moderada, corrida, pular corda, jogar tênis, além das atividades relacionadas ao NAF sedentário.

Fonte: Adaptado de Silva, Mura (2007).

A recomendação para carboidratos, estabelecida para adultos varia de 45 a 65% do total energético ingerido, e o valor de RDA para homens e mulheres com 51 anos ou mais é de 130g/dia.

Já para as proteínas as quantidades variam de 10 a 35% do valor energético total, com RDA para homens e mulheres com mais de 51 anos de idade de 0,8g/kg/dia.

O *Institute of Medicine* propõe valores para lipídios de 20 a 35% do valor energético total de adultos.

Com relação aos micronutrientes, alguns devem ter atenção especial na população idosa, como o cálcio. É um importante elemento para o desenvolvimento e preservação da massa óssea, uma vez que 99% deste nutriente está presente em ossos e dentes. O 1% restante participa de funções metabólicas importantíssimas como liberação de neurotransmissores, contração muscular, transmissão nervosa, regulação do batimento cardíaco, participação da coagulação sanguínea, entre outros. A manutenção adequada dos seus níveis no organismo não está apenas limitada à sua ingestão, mas também por outros fatores que afetarão sua retenção:

- » hormonal: melhores pós menopausa, representam maior predisposição a balanço negativo de cálcio e aceleração da perda de massa óssea;
- » sexo: a incidência de osteoporose é maior em mulheres do que em homens;
- » genética;
- » componentes dietéticos: baixa ingestão de alimentos fonte de cálcio, dieta com alto teor proteico (a mesma eleva a excreção urinária de cálcio), alimentação deficiente em vitamina D;
- » uso de medicamentos: uso de diuréticos e antiácidos, que diminuem a reabsorção de cálcio;
- » alterações no metabolismo: a menor produção de ácido clorídrico no idoso reduz a absorção do cálcio que é melhor absorvido em meio ácido;
- » sedentarismo: indivíduos sedentários e acamados apresentam diminuição da massa óssea.

CAPÍTULO 10

Gestantes e equilíbrio nutricional

Devido à maior secreção de hormônios como tiroxina, hormônios adrenocorticais e hormônios sexuais, o metabolismo basal da gestante aumenta cerca de 15%, durante a segunda metade da gravidez. A intervenção nutricional é eficaz na prevenção e tratamento das intercorrências gestacionais mais comuns, sendo o cuidado nutricional pré-natal um fator colaborador para o resultado obstétrico positivo. A melhora do estado nutricional favorece as condições do parto e minimiza a morbi-mortalidade peri e neonatal, além de facilitar o aleitamento materno.

A avaliação do estado nutricional deve ser constituída de avaliação antropométrica, avaliação dietética (consumo alimentar), avaliação clínica (sinais e sintomas), avaliação funcional (cegueira noturna, por exemplo), avaliação bioquímica e exames complementares, para investigar estado de saúde geral. O cuidado nutricional começa após o levantamento das necessidades e planejamento individualizado.

As recomendações nutricionais são baseadas nas necessidades da gestação, garantindo o crescimento e desenvolvimento fetal, com resultado obstétrico positivo, ou seja, com bebê com peso e idade gestacional adequados.

A recomendação de valor energético total (VET) para a gestante deve promover o ganho de peso gestacional, bem como o desenvolvimento fetal. Para o cálculo das recomendações é necessário calcular o VET.

Existem diversas formas de calcular o VET:

$$\text{VET} = (\text{GEB} \times \text{NAF}) + 300 \text{ kcal (2º e 3º trimestres)}$$

$$\text{GEB (10 – 18 anos)} = 12,2 \times \text{Peso (kg)} + 746$$

$$\text{GEB (18 – 30 anos)} = 14,7 \times \text{Peso (kg)} + 496$$

$$\text{GEB (30 – 60 anos)} = 8,7 \times \text{Peso (kg)} + 829$$

NAF = 1,56 se atividade leve (trabalho em escritório, professoras).

NAF = 1,64 se atividade moderada (estudantes, lojistas, donas de casa sem aparelhos domésticos, indústria).

NAF = 1,82 se atividades intensas (atletas, dançarinas, trabalho no campo, construção civil).

Outra forma seria somar ao GEB um adicional energético da gestação:

1º trimestre: 85 kcal/dia

2º trimestre: 285 kcal/dia

3º trimestre: 475 kcal/dia

Outra forma de cálculo do VET seria através do ganho de peso esperado (12kg=77000kcal), onde 1kg=6417kcal. O peso a ser ganho deve ser distribuído pelas semanas da gestação e o valor calórico distribuído pelos dias, como no exemplo:

Peso inicial: 57kg

Peso atual: 59kg

Idade gestacional: 15 semanas

IMC normal

Falta ganhar 10kg em 25 semanas

10kg/25 semanas: 0,4kg/semana

1kg=6417kcal

0,4kg=2566,8kcal/semana ou 366kcal/dia

A distribuição do VET deve seguir as seguintes proporções:

- » 55 a 75% carboidratos – fibras , 25g/dia , açúcar < 10% VET
- » 10 a 15% proteínas
- » 15 a 30% lipídios - <1/3 saturada

As proteínas são necessárias para síntese proteica, que está aumentada durante a gestação, além de outras funções: formação de enzimas, hormônios, anticorpos, transporte de outras substâncias e manutenção da pressão osmótica.

Na gestação, ocorrem adaptações a fim de conservar o nitrogênio para a síntese proteica aumentada (1% no 1º trimestre, 15% no 2º trimestre e 25% no 3º trimestre).

A recomendação de proteínas normal é de 1g/kg peso corpóreo/dia. A FAO - *Food and Agriculture Organization* recomenda um adicional proteico para gestantes, nas

quantidades de 1g no 1º trimestre, 9g no 2º trimestre e 3g no 3º trimestre/dia. No caso de gravidez gemelar, a recomendação passa para 50g/dia a partir da 20ª semana. O IOM – *Institute of Medicine* recomenda 71g/dia. Do total de proteínas ingeridas, recomenda-se que 50% seja de alto valor biológico.

As principais fontes são carne bovina, peixes, aves, ovos, leite e derivados, feijão e soja.

Os carboidratos são a principal fonte de energia para o processo de gestação. O metabolismo dos carboidratos e consequentemente a disponibilidade glicose para o feto está intimamente associado ao crescimento fetal. Sendo que a deficiência de carboidratos pode restringir o crescimento intrauterino.

A recomendação é que os mesmos representem de 55 a 75% do VET, onde açúcares simples devem estar abaixo de 10%. As principais fontes são: pães, massas, batata, arroz, açúcares e frutas.

Os ácidos graxos essenciais (AGE) são aqueles que não podem ser sintetizados pelo organismo e por isso devem ser obtidos através da dieta. Na dieta materna, antes da concepção, são de grande importância, já que determinam o tipo de ácido graxo que se acumulará no tecido fetal.

O transporte dos AGE é realizado através da placenta e são depositados no cérebro e retina do conceito. Além disso, ocorre um acúmulo simultâneo nas glândulas mamárias durante esta fase. Dentre eles estão os ω -3, ω -6 e ω -9.

Estes ácidos graxos estão envolvidos na resposta imune, atuando como mediadores químicos. Durante a gestação, são importantes para o desenvolvimento do sistema nervoso central do feto, bem como da retina.

O depósito de DHA (ω -3) na retina e no córtex cerebral ocorre principalmente no último trimestre de gestação e nos primeiros seis meses de vida extra-uterina, podendo se estender até os dois primeiros anos de vida.

As recomendações são em torno de 15 a 30% do VET, com menos de 10% na forma de gordura saturada, 13g/dia de ω -6 e 1,4g/dia de ω -3. As principais fontes são: peixes de água fria, óleos vegetais e azeite e nozes/castanhas.

Durante a gestação, as concentrações de nutrientes circulantes estão geralmente diminuídas, devido à expansão do volume sanguíneo. Portanto, as necessidades de vitaminas e minerais, assim como a de macronutrientes, estão aumentadas durante a gestação. O consumo inadequado de micronutrientes está associado a desfechos gestacionais desfavoráveis.

QUADRO GERAL DE VITAMINAS E MINERAIS

As vitaminas, seus benefícios e fontes estão resumidas no quadro 7.

Quadro 7 - Funções das vitaminas na gestação

Vitamina	Função	Fonte
A	Proliferação e diferenciação celular, desenvolvimento e, manutenção celular	Fígado bovino, leite integral, folhas verdes escuras, frutas alaranjadas
C	Antioxidante, síntese de colágeno, função imune, facilita absorção do ferro	Frutas cítricas, acerola, goiaba, manga, tomate, brócolis
Folato	Crescimento normal, coenzima na síntese de DNA e RNA	Levedura, fígado bovino, folhas verdes escuras, germém de trigo, suco de laranja
D	Metabolismo mineral, homeostase do cálcio e fósforo, crescimento ósseo	Óleo de fígado de bacalhau, peixes, gema de ovo, fígado bovino
E	Antioxidante contra danos oxidativos do DNA e peroxidação lipídica	Óleos vegetais, salmão, germém de trigo, fígado bovino, leite integral, ovos
K	Necessária para síntese de fatores de coagulação	Folhas verdes escuras, fígado bovino
B1 (tiamina)	Metabolismo de proteínas, lipídios, e carboidratos, DNA e RNA	Levedura, carnes, vísceras, aveia, sementes e oleaginosas, feijões
B2 (riboflavina)	Forma o FAD (flavina adenina dinucleotídeo) essencial à cadeia respiratória e produção de energia, formação de hemácias e gliconeogênese	Levedura, leite e derivados, ovos, carnes, vísceras, folhas verdes escuras, cereais integrais, feijões
Niacina	Componente da NAD e NADP (nicotinamida adenina dinucleotídeo e dinucleotídeo fosfato, respectivamente), glicólise e respiração celular	Levedura, carnes, vísceras, cereais integrais, leite e derivados
B6 (piridoxina)	Coenzima do metabolismo proteico (triptofano), desenvolvimento do SNC, formação de neurotransmissores	Fígado bovino, cereais integrais, banana, aveia
B12 (cianocobalamina)	Presente apenas em alimentos de origem animal, essencial para conversão de homocisteína em metionina e regeneração do ácido fólico, formação do DNA	Produtos de origem animal, leite e derivados, vísceras, carnes, frutos do mar, ovos

Fonte: Adaptado de Accioly, Saunders & Lacerda (2009).

Com relação aos minerais, o quadro 8 mostra um resumo das funções e fontes dos minerais.

Quadro 8 – Minerais e funções na gestação

Mineral	Função	Fonte
Cálcio	Crescimento e desenvolvimento ósseo	Leite e derivados, salmão e sardinha
Fósforo	Essencial para funções metabólicas, constitui DNA, RNA e ATP	Carne bovina, peixes, ovos, leite e derivados, nozes, cereais
Ferro	Essencial para síntese de hemoglobina, reposição de perdas sanguíneas durante o parto	Fígado bovino, carnes, folhas verdes escuras, feijões (origem vegetal menor biodisponibilidade)
Iodo	Essencial para hormônios tireoidianos – crescimento e desenvolvimento I	Frutos do mar, peixes, sal iodado, ovos
Zinco	Cofator enzimático, síntese de degradação de DNA e RNA (ribossomos), metabolismo de nutrientes, diferenciação e replicação celular, transporte, função imune	Carnes, leite e derivados, frutos do mar, fígado bovino, cereais integrais, nozes
Cobre	Cofator enzimático, função imune, maturação de leucócitos e hemácias, contração cardíaca, formação e resistência óssea, antioxidante e síntese de noradrenalina	Fígado bovino, nozes, cereais, frutos do mar e frutas secas
Magnésio	Metabolismo de nutrientes, DNA e RNA, cicatrizante, anticonvulsivante, relaxante muscular, ativação da vitamina D	Sementes, nozes, cereais integrais, folhas verdes escuras
Selênio	Cofator enzimático, antioxidante	Fígado bovino, frutos do mar, castanha do Pará

Fonte: Adaptado de Accioly, Saunders & Lacerda (2009).

O quadro 9 mostra as recomendações de micronutrientes (vitaminas e minerais).

Quadro 9 - Recomendações diárias de micronutrientes para gestantes de 19 a 50 anos.

Nutriente	Recomendação	Nutriente	Recomendação
Vitamina A	770ug/dia	Crômio	30ug/dia
Vitamina C	85mg/dia	Cobre	1000ug/dia
Vitamina D	5ug/dia	Flúor	3mg/dia
Vitamina E	15mg/dia	Iodo	220ug/dia
Vitamina K	90ug/dia	Ferro	27mg/dia
Tiamina	1,4mg/dia	Magnésio	350mg/dia
Riboflavina	1,4mg/dia	Manganês	2mg/dia
Niacina	18mg/dia	Molibdênio	50ug/dia
Vitamina B6	1,10mg/dia	Fósforo	700mg/dia
Ácido Fólico	600ug/dia	Selênio	60ug/dia
Vitamina B12	2,6ug/dia	Zinco	11mg/dia
Ácido Pantotênico	6mg/dia	Potássio	4,7g/dia
Biotina	30ug/dia	Sódio	1,5g/dia
Colina	450mg/dia	Cloro	2,3g/dia
Cálcio	1000mg/dia		

Fonte: Adaptado de IOM, 2004

CAPÍTULO 11

Doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e dislipidemias

Hipertensão

Hipertensão é uma condição médica crônica que raramente é acompanhada de quaisquer sintomas. Ela é geralmente identificada quando o paciente está em busca de uma complicação não relacionada. A hipertensão é um importante fator de risco para o infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, aneurisma da aorta, e também está relacionada à doença renal crônica. Além disso, elevação da pressão arterial está associada à diminuição na expectativa de vida.

O papel do estresse oxidativo na patogênese da hipertensão arterial já está bem definido: as células endoteliais desempenham uma importante ação no relaxamento arterial. O óxido nítrico (NO) é liberado pelo endotélio e provoca relaxamento vascular. O óxido nítrico é rapidamente degradado pelos radicais livres ânions superóxido, derivados do oxigênio. Ânions superóxido agem como vasoconstritores, cujo papel é determinante para a biossíntese e biodisponibilidade de NO e, além disso, podem modular a função endotelial. A hipertensão está associada a uma diminuição da biodisponibilidade do NO e ao aumento do estresse oxidativo.

Uma diminuição na atividade de enzimas antioxidantes como a catalase e/ou superóxido dismutase, glutathione peroxidase e na biodisponibilidade de vitaminas C e E também podem contribuir para o estresse oxidativo. A redução da atividade da superóxido-dismutase e glutathione peroxidase foi observada em indivíduos hipertensos recentemente diagnosticados e não tratados, os quais são inversamente correlacionados com a pressão arterial. Produção de peróxido de hidrogênio também é maior em indivíduos hipertensos. Além disso, os pacientes hipertensos têm maior produção de hidroperóxido lipídico. O estresse oxidativo também encontra-se aumentado em doentes hipertensos com doença vascular.

Além disso, existe uma correlação entre a ativação da renina e estresse oxidativo elevado o que pode sugerir que a angiotensina II é um estímulo para o estresse oxidativo na doença renal vascular. O papel do estresse oxidativo na hipertensão e os possíveis mecanismos envolvidos estão bem documentados em artigos originais e de revisão recentemente publicados. Uma vez que o estresse oxidativo está envolvido com a etiologia da hipertensão, estudos sugerem que antioxidantes podem ter efeito benéfico

no controle da hipertensão arterial. Assim, redução do dano oxidativo pode resultar em uma redução na pressão arterial.

A hipertensão muitas vezes está associada a alterações metabólicas como diabetes e dislipidemias. Por exemplo, estima-se que 30-60% dos doentes diabéticos tenham hipertensão associada. Condições metabólicas alteradas como a obesidade e diabetes tipo 2, normalmente associadas à hipertensão, também apresentam o estresse oxidativo crônico envolvido em suas fisiopatologias. Estudos apontam que a restrição calórica em indivíduos obesos leva a uma redução acentuada na produção de ROS.

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a geração de radicais livres (RLs) e os sistemas de defesa antioxidantes. Espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) são regularmente produzidas como resultado do próprio metabolismo. Por exemplo, em qualquer sistema biológico deve haver um equilíbrio importante entre a formação de EROs e ERNs, e sua remoção.

As espécies reativas incluindo superóxido (O_2^-), o radical hidroxila ($HO \cdot$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), peroxinitrito (ONOO), óxido de azoto ($NO \cdot$), e ácido hipocloroso (HOCl) são produzidas em vias metabólicas normais e são eliminadas por sistemas antioxidantes, no entanto quando em quantidades excessivas, essas espécies podem exercer efeitos nocivos aos tecidos.

Como foi descrito, o NO tem um papel importante no tônus vascular. A redução na biodisponibilidade do NO na vasculatura reduz a hipertensão através do aumento da capacidade de vasodilatação. O NO é sintetizado a partir do oxigênio pela NOS e arginina. Níveis de NO reduzidos podem ser atribuídos a níveis elevados de EROs.

Antioxidantes são compostos que são capazes de “raptar EROs e assim podem ser capazes de reduzir o dano oxidativo e possivelmente a pressão arterial. Exemplos de agentes antioxidantes são o ácido ascórbico, vitamina E e polifenóis que normalmente atuam por diferentes mecanismos (quadro 10).

Quadro 10 – Antioxidantes exógenos e seus mecanismo na hipertensão

Antioxidante	Mecanismo
Vitamina C	Regulação para baixo da eNOS, proteção contra oxidação e varredor de EROs.
Vitamina E	Regulação para baixo da eNOS, regulação das síntese de EROs mitocondrial e varredor de EROs.
N-acetilcisteína	Proteção contra oxidação e varredor de EROs.
Polifenóis	Produção de NO, varredor de EROs, quelação de metais e modulação de enzimas.
Selênio	Cofator da glutathione peroxidase, tioredoxina redutase e selenoproteína P, inibição da ativação de NFkB.

Fonte: Adaptado de Baradaran, 2014.

As dietas ricas em frutas e vegetais são sugeridas como potencial positivo para a regularização da pressão sanguínea em pacientes hipertensos e normotensos. A modificação na dieta resulta em um aumento da capacidade antioxidante encontrada no soro e a uma diminuição dos níveis de malondialdeído, um marcador *in vitro* da peroxidação lipídica, sugestivo de uma redução do estresse oxidativo. Outros estudos demonstraram que o aumento da ingestão de frutas e vegetais em hipertensos (por um período de 6 meses) induziu ao aumento da capacidade antioxidante do sangue e diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica. No entanto, ainda são raros resultados de grandes estudos clínicos que examinem os efeitos dos antioxidantes especificamente sobre a pressão arterial. Além disso, a maioria dos grandes estudos clínicos não encontraram quaisquer efeitos anti-hipertensivos dos antioxidantes. Ainda, não foi verificada melhora na pressão arterial após o tratamento com uma combinação de vitamina C, vitamina E e beta-caroteno versus placebo após 5 anos em indivíduos que pudessem correr alto risco de doença cardiovascular.

Está bem definido que após a eliminação de radicais livres se um anti-oxidante não for “restaurado” pela sistema antioxidante em cadeia, ele pode se tornar um pro-oxidante. Nesta situação, haverá nenhum ou um efeito final prejudicial.

Ensaio clínicos dos extratos de plantas em seres humanos demonstraram evidência confiável de efeitos anti-hipertensivos de algumas substâncias. Mesmo pequenas mudanças na dieta, como cozinhar com alho e ervas em vez de sal podem desencadear efeitos benéficos na redução da hipertensão. Tentativas frustrantes do uso de antioxidantes não capazes de reduzir a pressão arterial e riscos cardiovasculares devem ser considerados.

Algumas vantagens de antioxidantes naturais e medicamentos são as seguintes:

- » Segurança com efeitos colaterais limitados, boa biodisponibilidade oral, regime de dosagem ideal para o paciente (dosagem de uma vez ou duas vezes por dia, verificando-se nos tecidos relevantes (cérebro, rins e / ou vasos). Potencial limitado para a atividade pro-oxidante e sinalização celular secundária que podem limitar a sua eficácia, principalmente inibição da produção de ROS, efeitos pleiotrópicos que vão além de baixar a pressão arterial e se traduzem em reversão ou prevenção da

progressão de lesões de órgãos e, finalmente, interações limitadas com o metabolismo de terapias anti-hipertensivas concomitantes.

- » Parece que a atividade antioxidante não é a única causa dessas plantas na redução da hipertensão. Porque a maioria das plantas medicinais tem atividade antioxidante, mas não parece haver uma correlação entre a atividade antioxidante e sua capacidade de redução da hipertensão.
- » Consumo diário de chá verde ou hibiscus, um chá vermelho, tem sido demonstrado em estudos que visam reduzir a pressão arterial elevada. Diuréticos à base de plantas, tais como Buchu e chá Cornsilk também podem ajudar com a eliminação de água. Angelica contém compostos que agem como bloqueadores dos canais de cálcio, que são frequentemente prescritos para a pressão arterial elevada e saúde do coração.

Algumas plantas medicinais com atividade anti-hipertensiva são discutidas a seguir.

Alho ou *Allium sativum*

O alho é da família Alliaceae ou Liliaceae. Alho tem sido demonstrado por possuir uma atividade antioxidante e efeitos anti-hipertensivos. Ele tem sido usado para uma variedade de doenças incluindo hipertensão e hiperlipidemia. Ele favorece a aumentada produção de óxido nítrico, que resulta no relaxamento do músculo liso e vasodilatação.

***Annona muricata* ou pinheira espinhosa**

Annona muricata é um membro da família de Annonaceae e é uma espécie do gênero *Annona*, conhecido principalmente por seus frutos comestíveis, a *Annona*. O extrato da folha da planta tem sido relatado para reduzir a pressão arterial elevada, diminuindo a resistência vascular periférica.

***Graveolens Apium* ou aipo**

O aipo é da família Apiaceae, mostrando-se eficaz contra a hipertensão, reduzindo a PA sistólica e diastólica. A diferença da pressão arterial em seres humanos antes e após o tratamento foi considerada significativa. Também parece ter efeitos benéficos sobre a gravidez e climatério.

***Avena sativa* ou aveia verde**

Avena sativa é da família Poaceae / Gramineae. Ele contém fibras solúveis que podem controlar a hipertensão. Além disso, melhora o perfil lipídico como também a glicemia.

A adição de cereais de aveia à dieta normal de pacientes com hipertensão arterial (HA) foi encontrada como auxiliar da redução da HA sistólica e diastólica.

Psyllium Blond ou plantago indiana

Plantago indiano é da família Plantaginaceae. Foi demonstrado que o consumo diário de 15 g de plantago indiano pode reduzir tanto a pressão sistólica e diastólica do sangue.

Occidentalis Cassia ou café da erva daninha

“Coffee erva daninha” é da família Caesalpiniaceae. Estudos in vitro com extrato da folha dessa planta demonstrou um efeito relaxante sobre os anéis de aorta. Ele é usado na medicina popular local como um agente anti-hipertensivo.

Camellia sinensis

Camellia sinensis é de família Theaceae. Pesquisa populacional liga o consumo de chá verde e chá oolong a uma diminuição do risco de desenvolver hipertensão (HA). Já a pesquisa sobre o chá preto não mostra nenhum efeito sobre a pressão arterial em pessoas com hipertensão. Feijão preto também é da família Fabaceae. O extrato bruto de C. australe (1-100 mg/kg) foi mostrado reduzindo a pressão arterial sistólica e diastólica dependente da dose. Esta redução na pressão tem sido atribuída à fração saponina presente no extrato bruto.

Daucus carota ou Cenoura

A cenoura é da família Umbelliferae. Ele tem sido usado na medicina tradicional para o tratamento de HA. A administração intravenosa de dois glicósidos cumarina codificados como DC-2 e DC-3, indicam que os mesmos podem influenciar no bloqueio dos canais de cálcio, e este efeito pode ser responsável pelo efeito redutor da pressão arterial dos compostos observados nos estudos in vivo.

Glycine max ou soja

A soja é da família Fabaceae, foi encontrada para ser eficaz como um agente hipotensor. Porém os resultados encontrados são controversos.

Gossypium barbadense ou algodão Pima

Algodão Pima é da família Malvaceae. Tem sido mostrado que o extrato de folha de algodão pima diminui a tensão de isolados de aorta em porco-da-índia.

Hibiscus sabdariffa ou Roselle

Roselle é da família das Malvaceae. As folhas de Roselle têm sido utilizadas tradicionalmente como agentes anti-hipertensor. Os efeitos anti-hipertensivos do extrato bruto dessas folhas têm sido atribuídos à mediação através de acetilcolina e histamina e seus efeitos vasodilatadores diretos. Os ensaios clínicos que utilizaram esse extrato em ser humano demonstraram evidência confiável de efeitos anti-hipertensivos.

Linum usitatissimum ou linhaça, semente de linhaça

O óleo de linhaça é rico em ácido linolênico- α , um ácido graxo essencial que pertence a um grupo de substâncias chamadas ácidos graxos ômega-3. Vários estudos sugerem que as dietas ricas em ácidos graxos ômega-3 diminuem a pressão arterial em pessoas com HTN. O consumo diário de 15 a 50 g/dia de semente de linhaça moída modestamente pode reduzir o colesterol total e as concentrações de lipoproteínas de baixa densidade sem alterar triglicerídeos ou HDL. No entanto, o mecanismo exato não está claro.

Esculentum Lycopersicon ou Tomate

O tomate é da família das Solanaceae. O seu extrato contém carotenoides como o licopeno, beta-caroteno e vitamina E, conhecidos como antioxidantes eficazes, de modo que “inativa” os radicais livres e retarda o progresso da aterosclerose. O extrato de tomate foi demonstrado por reduzir a pressão arterial em pacientes com HA leve.

Ocimum basilicum ou Basil

Basil é da família Lamiaceae. O extrato bruto de manjerição foi relacionado à redução na PA sistólica e diastólica de um modo dose-dependente (sendo a mediana da dose eficaz de 30 mg/kg). O efeito cardiovascular do extrato tem sido atribuído ao eugenol, que exerce o seu efeito pelo bloqueio dos canais de cálcio.

Punica granatum ou Pomegranate

A romã é da família Lythraceae. Pesquisas têm demonstrado que o suco de romã reduz a atividade das enzimas de conversão da angiotensina (ECA), por cerca de 36%. Um estudo mostrou modesta redução da PA sistólica após beber 50 ml/dia de suco de romã por um ano. Em contrapartida, não foi verificado qualquer benefício depois de beber 240 ml/dia de suco por 3 meses.

Rauwolfia serpentina ou Rauwolfia

Rauwolfia é da família Apocynaceae e é considerada a mais ponderosa planta medicinal hipotensora. A reserpina, o alcaloide de *R. serpentina* purificada, foi a primeira droga

potente amplamente utilizada no tratamento a longo prazo de HA. Somente uma dose pequena é necessária para alcançar resultados e para evitar os efeitos colaterais. A congestão nasal é o efeito colateral mais comum. Em 1952, reserpina foi introduzida no tratamento da HAS, taquicardia e tireotoxicose.

Indicum Sesamum ou Sesame

Sesame é de família Pedaliaceae. Extracto alcoólico de sementes (1-30 mg/kg) de uma forma dependente da dose, a diminuição da pressão sanguínea. Atropina (2 mg/kg) foi relatada para suprimir as respostas cardiovasculares, indicando a presença de substância acetilcolina presente nas sementes. Sesamin e sesaminol são os principais componentes fenólicos do óleo de gergelim. Um estudo realizado em pacientes hipertensos indicou que o consumo de óleo de gergelim reduziu notavelmente o estresse oxidativo e aumento simultâneo da glutathione peroxidase, superóxido superoxidase e catalase. Estes resultados suportam a hipótese de que o consumo de óleo de sésamo pode ajudar a melhorar o sistema de defesa antioxidante em seres humanos.

Theobroma cacao ou manteiga de cacau

Manteiga de cacau é de família Malvaceae. Cacau em pó, enriquecido com constituintes de flavonoides, é usado para prevenir a doença cardiovascular. Flavonoides contidos no chocolate parecem estimular a formação de óxido nítrico levando ao aumento da vasodilatação e redução da disfunção endotelial.

Vitex doniana - ameixa preta

Ameixa preta é da família Verbenaceae. Estudos apontam que ambas as PAs sistólica e diastólica foram significativamente reduzidas no espaço de 45 minutos após a administração oral do extrato de ameixa preta. No entanto a pressão começou a voltar ao normal após 2 h.

Zingiber officinale ou Ginger

Ginger é da família Zingiberaceae. Dependente da dose, a raiz de gengibre (0,3-3 mg/kg) parece induzir uma queda na pressão arterial de ratos anestesiados. Estudos e testes realizados em humanos têm demonstrado resultados inconclusivos.

Estudos demonstram que o aumento pós-prandial em triglicérides pode promover processos pró-inflamatórios, o que pode afetar negativamente várias funções endoteliais. Conforme descrito nas seções anteriores, tanto o excesso, bem como a prolongada exposição ao estresse oxidativo levam ao prejuízo na ação da insulina.

Em um estado de resistência à insulina, a produção de uma lipoproteína rica em triglicérides, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), é aumentada através de uma maior estabilidade e diminuição da degradação da apolipoproteína (apo) B, através da diminuição da atividade de lipoproteína lipase, uma enzima limitante rica em triglicérides apuramento lipoproteína. Estes processos podem causar a elevação pós-prandial dos níveis circulantes de triglicérides na obesidade o que pode resultar em maior geração de ROS no endotélio. Assim, o aumento pós-prandial de triglicérides pode desempenhar um papel fundamental neste ciclo vicioso que agrava o estresse oxidativo na obesidade.

A presença prolongada das concentrações aumentadas de VLDL na circulação em decorrência da resistência à insulina promove a troca de triglicéridos em VLDL de ésteres de colesterol em lipoproteína de alta densidade (HDL), o que é facilitado pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), levando à formação de triglicérides ricos em HDL, o qual é prontamente hidrolisado pela lipase hepática, resultando na depuração aumentada de partículas de HDL. Os baixos níveis de HDL circulantes têm sido reconhecidos como poderosos preditores de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. HDL desempenha um papel importante no transporte reverso de colesterol.

Além disso, a HDL tem uma função anti-inflamatória que protege contra a modificação oxidativa de LDL. Isso deve explicar a associação entre a diminuição dos níveis de HDL e o aumento do risco de doenças cardiovasculares. Nesse caso, um simples aumento de níveis de HDL não resultam em uma redução do risco de doenças cardiovasculares de vida. Comparado à HDL de indivíduos normais, a HDL de indivíduos com obesidade abdominal perde a capacidade de reverter o efeito inibitório da LDL oxidada sobre a relaxação de vasos. Estes estudos sugerem que o estresse oxidativo na obesidade contribua para a redução dos níveis de HDL circulante; Além disso, ela diminui as propriedades antiaterogênicas de HDL.

O estresse oxidativo tem forte participação no desenvolvimento da aterosclerose. O aumento da expressão da enzima NADPH-oxidase tem sido observado no endotélio vascular durante o estado pré-aterosclerótico. O excesso de ROS atenua a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO); o superóxido facilmente reage com NO que resulta na formação de peroxinitrito prejudicial e conduz à disfunção endotelial. Além disso, o aumento da geração de ROS pode facilitar a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) em lesões ateroscleróticas. A LDL oxidada ativa as células endoteliais vasculares e facilita as reações imunitárias o que resulta em macrófagos carregados de lipídios.

As células endoteliais produzem moléculas de adesão em resposta a um estímulo inflamatório e assim aceleram a migração de macrófagos para a camada íntima do vaso. Estes processos agravam os danos no endotélio vascular. As partículas de LDL, pequenas e densas, que são aumentadas em pacientes resistentes à insulina ou obesos, são a fonte de LDL oxidada e podem entrar na parede vascular, o que facilita o desenvolvimento de aterosclerose. Portanto a obesidade pode contribuir direta ou indiretamente para o desenvolvimento de aterosclerose e um dos mecanismos pode ser mediado pelo aumento do estresse oxidativo.

Apesar da disponibilidade de estratégias de tratamentos de sucesso para combater a dislipidemia e hipertensão arterial, doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por um terço de todas as mortes no mundo inteiro, e ainda apresentam aumentada prevalência. DCV compreendem uma classe de doenças que envolvem o coração e os vasos sanguíneos sistêmicos. Na doença arterial coronariana, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica, a função comprometida dos vasos sanguíneos leva ao fornecimento inadequado de sangue para os órgãos. A trombose venosa profunda e embolia pulmonar geralmente são causadas por coágulos sanguíneos nas veias das pernas.

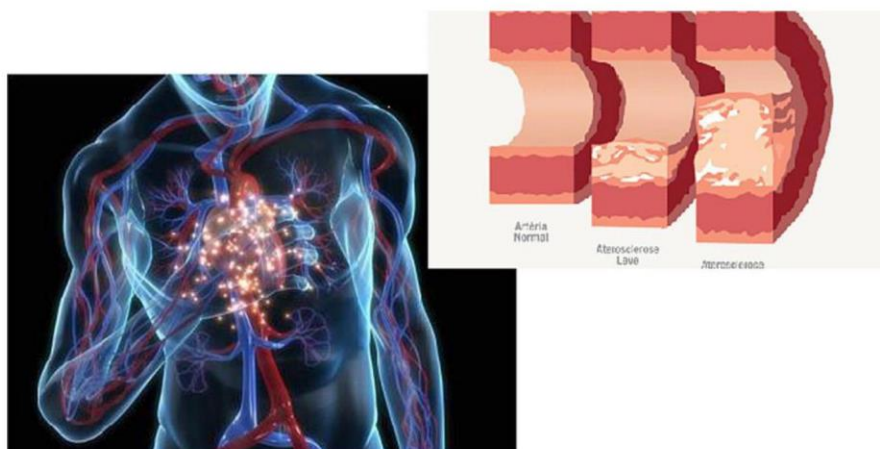
Evitar fatores de risco como o tabagismo, estilo de vida obesogênico, por exemplo, a dieta inadequada, inatividade física, pressão arterial elevada, diabetes e dislipidemia, é altamente recomendável para a prevenção das DCV. No entanto, ao lado do estilo de vida, genética, epigenética e fatores ambientais podem influenciar essencialmente o risco dessas complicações.

A etiologia das DCV é multifatorial e portanto torna difícil desvendar os eventos iniciais patológicos iniciais, ou seja, presentes numa fase muito precoce da doença, em que os sintomas são subclínicos. A inflamação é considerada um papel-chave na iniciação da doença como para a sua progressão. Condições inflamatórias crônicas podem atenuar a capacidade endógena antioxidante devido à contínua produção de altos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS).

Muitas vezes os pacientes apresentam baixas concentrações plasmáticas de antioxidantes e aumentados marcadores de estresse oxidativo. Isso geralmente é devido ao aumento da demanda em situações onde há produção excessiva de ROS por células efectoras imunes ativadas, como os macrófagos. Além disso, a ingestão nutricional insuficiente pode desempenhar um papel negativo. A absorção de antioxidantes exógenos pode contribuir benéficamente com a fisiopatologia de doenças relacionadas ao estresse oxidativo, no entanto, a interação de antioxidantes endógenos e exógenos com o sistema global redox é complexa.

Principais características da aterogênese

Figura 5.



<http://radicaislivres96.wordpress.com/patologias/>

A aterosclerose é o processo patológico mais comum que leva às DCV, incluindo infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Um evento central é o desenvolvimento de placas ateroscleróticas no revestimento interno das artérias. Estímulos inflamatórios, hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia podem levar ao estresse endotelial que conduz a expressão de moléculas de adesão e ao recrutamento de leucócitos.

As placas ateroscleróticas (figura 6) são caracterizadas por centros necróticos, calcificação, acumulação de lipídios modificados e células de espuma, mas também outros tipos de células, tais como células de músculo liso vascular, células dendríticas, células T e células endoteliais. A oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) é um evento precoce na aterosclerose. Partículas de LDL-colesterol oxidada são retidas na parede da artéria e componentes destas partículas, por sua vez induzem a adesão de leucócitos bem como a acumulação intracelular de colesterol.

Condições inflamatórias crônicas são mantidas devido à produção de mediadores pró-inflamatórios e a ativação de macrófagos é um fator chave na formação da placa aterosclerótica, ruptura da capa fibrosa e na formação de trombos.

A aterosclerose é um processo altamente ativo que envolve componentes vasculares, imunológicos, metabólicos e do sistema endócrino. Alterações patológicas iniciais ocorrem numa variedade de tipos de células muito antes do aparecimento dos sintomas e do diagnóstico ser feito. Chrysohoou *et al*, revelaram uma associação de pré-hipertensão com reduzida capacidade antioxidante plasmática e aumento de LDL oxidado em adultos sem a doença cardiovascular, indicando provavelmente alterações patológicas iniciais.

Fatores como a composição da placa aterosclerótica, erosão endotelial, hemorragia intraplaca, neovascularização adventícia e intraplaca, ao invés de a percentagem de estenose, são preditores críticos para o risco de ruptura da placa. O rompimento de uma placa aterosclerótica pode levar à oclusão completa do vaso ou resultar em uma síndrome coronariana aguda, ou seja, infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável e morte súbita cardíaca ou acidente vascular cerebral em caso de desestabilização da placa.

Figura 6.



Adaptado de "2011 Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Janeiro. Todos os direitos reservados".

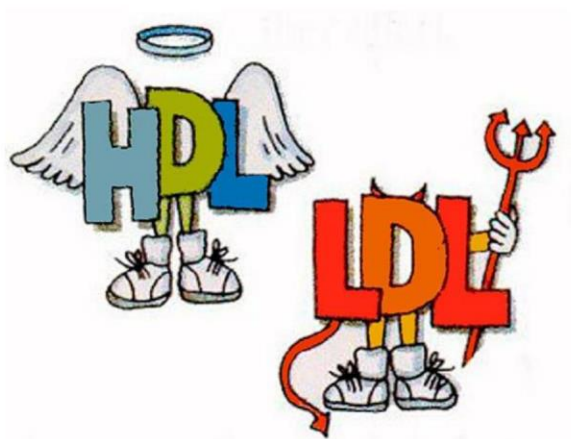
Adulto. Segmento de aorta abdominal. Aterosclerose detalhe da figura 6. Note a irregularidade da superfície endotelial com várias placas amareladas de ateroma, algumas das quais apresentam erosão, ulceração. Observe no corte da parede arterial, em cima, como a placa amarelada de ateroma ocupa a túnica íntima, sobrelevando-a. A aterosclerose é uma doença inflamatória e degenerativa que acomete principalmente as artérias elásticas e as musculares, grandes e médias, caracterizando-se pela formação das placas de ateroma. Estas compreendem o acúmulo na parede arterial (túnica íntima) de lipídios e lipoproteínas, entre outros, associados com a proliferação de fibras musculares lisas, infiltrado de células inflamatórias, síntese de componentes da matriz extracelular, e a degeneração de seus componentes, podendo levar à deposição de sais de cálcio (calcificação distrófica). O desenvolvimento da aterosclerose é um processo que dura muitos anos (20 a 30), iniciando-se com as estrias gordurosas na túnica íntima, constituídas por acúmulos de macrófagos cheios de lipídios no citoplasma, já observáveis na infância.

A eficácia clínica dos medicamentos ou suplementos antioxidantes em doenças associadas à obesidade não está bem estabelecida; no entanto, os seus efeitos já foram demonstrados em experiências com animais obesos. Mudanças no estilo de vida, tais como a melhoria de alimentação representam a estratégia clínica mais importante para a redução do stress oxidativo na obesidade e na prevenção de várias doenças associadas.

A nutrição é uma das mais importantes etiologias externas para o stress oxidativo, incluindo suas características, tipo e qualidade, proporção dos vários nutrientes, equilíbrio dietético no que diz respeito às proteínas, carboidratos, gorduras, macro e microelementos, e assim por diante. A alimentação exerce uma influência considerável sobre a condição fisiológica e, assim, sobre a homeostase.

O jejum induz um aumento na contagem de leucócitos totais, eosinófilos, metamielócitos, acompanhado por uma diminuição dos basófilos e monócitos, um típico “leucograma do stress” produzido no corpo do animal devido ao aumento da produção endógena de cortisol a partir das glândulas adrenais durante o estresse oxidativo. O estresse nutricional provoca hiperfunção da glândula suprarrenal e, assim, um aumento da secreção de catecolaminas no sangue com uma inibição simultânea da produção de insulina no pâncreas.

Figura 7.



Fonte: <http://janiecsouza.blogspot.com.br/2012/05/dislipidemia.html>. Acesso: 29/03/2014.

Referências

ALMEIDA, L. B. *et al.* Disbiose intestinal. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v.24, n.1, pp.58-65, 2009.

ANGELIS, R. C. **Novos conceitos em nutrição:** reflexões a respeito do elo dieta e saúde. *Arq. Gastroenterol.*, v.38, n.4, 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde (MS). **Secretaria de política da saúde.** Organização Pan Americana da saúde. Guia alimentar para crianças menores de 2 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

CASTRO, A. V. B. *et al.* Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanisms of association. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** 2014;58/6.

CHIPONI, J. X.; BLEIR, J. C.; SANTI, M. T.; RUDMAN, D. Deficiencies of essential and conditionally essential nutrients. **Am J Clin Nutr** 35: 1112-1116, 1982.

COSTA, J. A. C., VIEIRA-NETO, O. M, NETO, M. M. **Insuficiência renal aguda.** Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: URGÊNCIASEEMERGÊNCIASNEFROLÓGICAS, 36: 307-324, abr./dez. 2003.

FERREIRA, C. T.; SEIDMAN, E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n.1, 2007.

FIALHO, E.; MORENO, F. S.; ONG, T. P. Nutrição no pós-genoma: fundamentos e aplicações de ferramentas ômicas. **Rev. Nutr.** Campinas, v.21, n.6, nov./dez., 2008.

FUJII, T. M. M.; MEDEIROS, R.; YAMADA, R. Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição. Nutrire: **Rev.Soc. Bras. Alim. Nutr.**, v.35, n.1, 2010.

GARÓFOLO, A. *et al.* Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr.**, Campinas, 17(4):491-505, out./dez., 2004.

GRASSI, D.; DESIDERI, G.; DI GIOSIA, P.; DE FEO, M.; FELLINI, E.; CHELI, P.; FERRI, L.; FERRI, C. Tea, flavonoids, and cardiovascular health: endothelial protection. **Am J Clin Nutr.** 2013 Dec;98(6 Suppl):1660S-1666S. doi: 10.3945/ajcn.113.058313. Epub 2013 Oct 30.

HALPERN, A. A epidemia de obesidade. **Arq. Bras. Endrocrinol. Metab.** v.43, n.3, 1999.

- JANSON, M. **Orthomolecular medicine**: the therapeutic use of dietary supplements for anti-aging. *Clinical Interventions in Aging* 2006;1(3) 261–265.
- LIRA, C. R. G.; ZUCCO, F.; NEGRÃO, A. N.; SILVA, M. A. S.; MURAKAMI, F. S. Nutracêuticos: aspectos sobre segurança, controle de qualidade e legislação. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n.1, 2009.
- LUCENA, C. F. Antioxidantes em Exercícios aeróbicos: papel do selênio e glutathione peroxidase. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, 2010, v. 9, n.1, 2010.
- MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obes Res Clin Pract.** 2013 Sep-Oct;7(5):e330-41.
- MISCHLEY, L. K. **Conditionally essential nutrients**: the state of the science. *J Food Nutr*, v.1: e204, 2014.
- MONTE, C. M. G.; GIUGLIANI, E. R. J. Alimentação da criança amamentada. **J Pediatr.**, v. 80, n.5, 2004.
- MORAES, F. P.; COLLA, L. M. **Alimentos funcionais e nutracêuticos**: definição, legislação e benefícios à saúde. *Rev. Eletrôn. Farmácia*, v.3, n.2, 2006. **Obesidade**: Podemos Melhorar? *Rev. Ass. Med. Brasil*. 2001; 47(1): 1-23.
- PAULING, L. **Orthomolecular psychiatry**. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science* 160: 265-271, 1968.
- RAHAL, A.; KUMAR, A.; SINGH, V.; YADAV, B.; TIWARI, R.; CHAKRABORTY, S.; DHAMA K. **Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants**: the interplay. *Biomed Res Int*. 2014;2014:761264. doi: 10.1155/2014/761264. Epub 2014 Jan 23.
- REICHE, E. M. V.; NUNES, S. O. V.; MORIMOTO, H. K. Disfunções no sistema imune induzidas pelo estresse e depressão: implicações no desenvolvimento e progressão do câncer. **Rev. Bras. Oncologia Clínica** 2005 . v. 1 . n.5 (Mai/Ago) 19-28.
- RIBEIRO *et al.* Nutrição e alimentação na gestação. **Rev Compacta Nutrição**. São Paulo, v.3, n.2, pp.7-22,2002.
- ROSS, S. Functional foods: the Food and Drug Administration perspective. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.71, suppl.1, 2000.
- SILVA NETO, L. B.; RIBEIRO, J. P. Medicina ortomolecular baseada em evidência. **Arq Bras Cardiol**, vv 69, (nº 1), 1997.

REFERÊNCIAS

- SILVA, D. A. *et al.* Distúrbios metabólicos e adiposidade em uma população rural. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** 2008;52/3.
- SILVA, L. F. *et al.* Terapia nutricional na insuficiência renal crônica. **Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.**, São Paulo, SP. v.19/20, pp.105-127, 2000.
- SILVA, S. M. C. S.; MURA, J. D. P. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2011.
- SINAIKO, A. Obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica. **Jornal de Pediatria** - v. 83, n.1, 2007.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manual de orientação para alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola**. Departamento de Nutrologia. Rio de Janeiro, 2006.
- STRINGHETA, P. C. *et.al.* Políticas de saúde e alegações de propriedades funcionais e de saúde para alimentos no Brasil. **Rev. Bras. Ciênc. Farmac.**, v.43, n.2, 2007.
- VITOLO, M. R. **Nutrição: da gestação a adolescência**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 2003.
- VITOLO, M. R. **Nutrição: da gestação ao envelhecimento**. Rio de Janeiro: Rubio, 2008.