



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CECÍLIA MARIA PASSOS VÁZQUEZ

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E  
ASPECTOS NUTRICIONAIS NA HANSENÍASE

Aracaju

2012

CECÍLIA MARIA PASSOS VÁZQUEZ

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E  
ASPECTOS NUTRICIONAIS NA HANSENÍASE

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Roque Pacheco de Almeida

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dra. Raquel Simões Mendes Netto

Aracaju

2012

CECÍLIA MARIA PASSOS VÁZQUEZ

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E  
ASPECTOS NUTRICIONAIS NA HANSENÍASE

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Defesa em: 23/05/2012.

---

**Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr. Roque Pacheco de Almeida**

---

**1<sup>a</sup> Examinadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Tatiana R. Moura**

---

**2<sup>a</sup> Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dr. Paulo Társo Leopoldo**

**PARECER**

-----

-----

-----

-----

-----

-----

*Dedico este trabalho à minha amiga Tati.  
Seu incentivo, carinho e “puxões de orelha”  
foram decisivos para tornar  
este sonho realidade.*

## **AGRADECIMENTOS**

“Os sonhos são nossos, mas o veredito da realização quem dá é Deus”. Obrigada por mais esta conquista.

Ao Prof. Drº Roque pela oportunidade e confiança.

À professora Drª Amélia por cada minuto dedicado a esta pesquisa; você foi um pouco mãe, professora, orientadora e amiga, no momento certo e na medida certa; levarei comigo com muito carinho o conhecimento adquirido durante tantos encontros. Serei eternamente grata por tudo!

À minha co-orientadora Prof.ª Drª Raquel por ter confiado e aberto as portas para minha primeira experiência como docente; obrigada por ter contribuído de maneira tão decisiva para a pesquisa.

Aos meus familiares e amigos por terem compreendido minha ausência durante tantos momentos importantes na vida de vocês.

Ao meu esposo Diego; sua paciência, confiança e amor são fundamentais para eu estar aqui e continuar prosseguindo.

À minha sogra Mírian, por ter me apresentado um lado tão prazeroso da nutrição, a docência.

À Samantha pela disponibilidade e contribuição; tenho certeza que você será uma grande profissional.

Aos colegas do Laboratório de Biologia Molecular Adriana, Priscila, Marise, Jônia e Danilo, e à professora Drª Tatiana; nossa convivência e a participação de cada um de vocês foram decisivas para conclusão da pesquisa.

Aos professores que fizeram parte da banca; esta pesquisa está melhor e mais adequada graças às proposições e sugestões de cada um de vocês.

À equipe do SIGO e Faculdade Estácio Fase por terem compreendido minha ausência em reuniões e projetos extraclasses;

Às minhas colegas de mestrado, Dani, Juli e Ingrid; a jornada foi difícil, mas juntas nós conseguimos! Preparem-se pois a jornada está apenas começando. Que venha o Doutorado!

Aos meus alunos e pacientes pelo incentivo; mal sabem eles que a convivência diária me dá a motivação necessária para seguir ensinando e aprendendo.

## RESUMO

Avaliação da capacidade antioxidante e aspectos nutricionais na hanseníase. Cecília Maria Passos Vázquez. Aracaju, 2012.

A hanseníase é uma doença infecciosa e contagiosa causada por um bacilo intracelular. O *Mycobacterium Leprae* atinge principalmente a pele e nervos provocando, em muitos casos, deformidades graves, motivo de um forte estigma social. Porém, apenas 5% das pessoas que entram em contato com estes bacilos desenvolvem a doença. Alguns fatores influenciam a resistência do indivíduo ao *M. leprae*, entre eles, a nutrição, a genética humana e a resposta imune, que pode ser afetada por estes dois fatores. Porém, poucos estudos avaliam o efeito do estado nutricional na alteração da resposta imune nesta doença. **Objetivo:** Avaliar parâmetros nutricionais e a capacidade antioxidante em pacientes com diagnóstico de hanseníase. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal com comparação de grupos desenvolvido no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário (HU) no Estado de Sergipe no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. Participaram da pesquisa 39 pacientes e 34 controles saudáveis de ambos os sexos. Foram coletados dados antropométricos, dietéticos e sanguíneos para a avaliação da capacidade antioxidante total (CAOT) e superóxido dismutase (SOD). **Resultados:** O estudo mostrou que 53,8% dos participantes independentes dos grupos apresentaram valores inadequados para IMC, PCT e CMB e no grupo dos pacientes 63,2% das mulheres apresentaram excesso de peso. A maioria da população apresentou consumo inadequado das vitaminas A e E e 100% da população apresentou consumo inadequado da vitamina D; esta vitamina está envolvida na atividade microbicida de macrófagos e na evolução da resposta imunoregulatória. As concentrações da CAOT foram maiores no grupo dos pacientes em comparação ao grupo dos controles ( $p = 0,0003$ ), não foi observada diferença nos valores da SOD entre os dois grupos. Os pacientes apresentaram as relações Fe/CAOT ( $p = 0,003$ ) e Lipídios/CAOT ( $p = 0,0001$ ) menor do que as dos controles, o que mostra que a CAOT supera o consumo dos nutrientes oxidantes. **Conclusão:** A população estudada, independente da doença, apresenta déficit nutricional. O excesso de peso e o consumo inadequado de alimentos comprometem o equilíbrio do status oxidante/antioxidante e a resposta inflamatória. A CAOT está aumentada apenas no grupo de pacientes e pode estar envolvida na inibição de mecanismos microbicidas dos fagócitos que pode afetar a evolução clínica desta doença.

**Palavras-chave:** hanseníase; nutrição; antioxidante.

## ABSTRACT

Evaluation of antioxidant and nutritional aspects in leprosy. Cecília Maria Passos Vázquez. Aracaju, 2012.

Leprosy is an infectious and contagious disease caused by an intracellular bacterium. The *Mycobacterium Leprae* affects mainly the skin and nerves causing, in many cases, severe deformities, a reason for a strong social stigma. However, only 5% of people who come in contact with these bacilli develop the disease. Some factors influence the individual's resistance to *M. leprae*, including, nutrition, genetics and the human immune response, which may be affected by these two factors. However, few studies evaluate the effect of nutritional status in altering the immune response for this disease. **Objective:** To evaluate nutritional parameters and antioxidant capacity in patients with leprosy. **Methods:** This is cross-sectional study with comparison groups developed at the Dermatology Clinic of the University Hospital in the state of Sergipe from January 2010 to December 2011. The participants were 39 patients with the disease and 34 healthy subjects of both sexes. Anthropometric, dietary and blood data for the evaluation of total antioxidant capacity (CAOT) and superoxide dismutase (SOD) were collected. **Results:** The study showed that 53.8% of participants had inadequate values for BMI, TSF and AMC, in the patients with the disease 63.2% of women were overweight. The majority of the population had inadequate intakes of vitamins A, E, and 100% had inadequate intake of vitamin D; this vitamin is evolved in microbial activity of the macrophages and in the immune regulatory response evolution. CAOT concentrations were higher in the patients with the disease compared to the control group ( $p = 0.0003$ ), no difference was observed in SOD values between both groups. Patients with the disease showed the relative Fe / CAOT ( $p = 0.003$ ) and lipids / CAOT ( $p = 0.0001$ ) lower than those of controls, which shows that the total antioxidant capacity overlaps the oxidant nutrients. **Conclusion:** The study population, independent of disease, presents malnutrition. Overweight and inadequate intake of foods compromise the balance of the oxidant / antioxidant status and inflammatory response. CAOT is higher in the patients groups and can be involved in the inhibition of the microbial mechanisms that can affect the clinical evolution of the disease.

**Keywords:** leprosy, nutrition, antioxidant



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Participação do metabolito ativo da vitamina D ( $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ ) na resposta imune contra o *M. leprae*..... 28
- Figura 2.** Ação do EROS e do precursor da vitamina E na membrana celular..... 30

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Valores diários de Ingestão Média Estimada (EAR) de vitaminas por faixa etária e sexo.....	40
Quadro 2. Valores diários de Ingestão Média Estimada (EAR) de minerais por faixa etária e sexo.....	40
Quadro 3. Valores diários de Ingestão Dietética Recomendada (RDA) de vitaminas por faixa etária e sexo.....	41
Quadro 4. Valores diários de Ingestão Dietética Recomendada (RDA) de minerais por faixa etária e sexo.....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nutrientes ou substâncias endógenas com ações oxidantes e antioxidantes.....	24
Tabela 2. Comparação entre os dados antropométricos e dietéticos dos pacientes com hanseníase atendidos no período de 2010 a 2011 e controles familiares contatos dos pacientes.....	47
Tabela 3. Frequência relativa e absoluta de inadequação dos dados antropométricos dos controles e pacientes.....	47
Tabela 4. Frequência de inadequação do consumo alimentar entre pacientes x controles.....	48

## GRÁFICOS

Gráfico 1. Comparação da capacidade antioxidante total entre os pacientes com hanseníase e controles contatos destes.....	48
Gráfico 2. Comparação entre a razão do consumo de ferro e a capacidade antioxidante total nos soros de pacientes com hanseníase e controles contatos destes.....	49
Gráfico 3. Comparação entre razão do consumo de lipídio e a capacidade antioxidante total nos soros de pacientes com hanseníase e controles contatos destes.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	Ingestão Adequada
CAOT	Capacidade Antioxidante Total
CAT	Catalase
CB	Circunferência do Braço
CMB	Circunferência Muscular do Braço
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DRI'S	Ingestões Dietéticas de Referência
EAR	Necessidade Média Estimada
ERN	Espécies Reativas Nitrogênio
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
GPxs	Glutathione Peroxidase
HU	Hospital Universitário
IFN- $\gamma$	Interferon-gama
IMC	Índice de Massa Corporal
LPO	Peroxidação Lipídica
MT	Metalotioneína
NK	Natural Killer
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCT	Prega Cutânea Tricipital
RDA	Ingestão Dietética Recomendada

SINAN	Sistema de informação e notificação de agravos à saúde
SOD	Superóxido Dismutase
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral-alpha
UL	Nível Superior Tolerável de Ingestão
VDR	Receptor de Vitamina D

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	16
2. Revisão de Literatura .....	18
2.1 Formas Clínicas e Imunopatogênese da Hanseníase.....	18
2.2 Aspectos Imunológicos e Nutricionais na Hanseníase.....	21
2.2.1 Moduladores da Resposta Inflamatória na Hanseníase.....	24
2.2.2 Efeitos de Nutrientes com Ações Antioxidantes.....	22
2.2.2.1 O Papel da Vitamina A na Resposta Imune.....	25
2.2.2.2 Mecanismo de Ação da Vitamina D na Resposta Imunomodulatória nas Micobactérias e Especificamente na Hanseníase .....	26
2.2.2.3 O Papel Protetor da Vitamina E no Estresse Oxidativo na Hanseníase .....	29
2.2.2.4 Importância da Vitamina C e do Zinco na Resposta Imune às Doenças Infecciosas ..	31
2.2.2.5 Atuação do Selênio na Resposta Imune e Inflamatória .....	29
2.3 Biomarcadores do Estresse Oxidativo .....	30
3. Objetivos .....	35
3.1 Objetivo Geral.....	35
3.2 Objetivo Específicos .....	35
4. Metodologia.....	36
4.1 Recrutamento dos pacientes .....	36
4.2 Seleção dos grupos.....	36
4.3 Coleta de dados.....	37
4.4 Medidas antropométricas .....	37
4.4.1 Peso .....	37
4.4.2 Estatura .....	37
4.4.3 Índice Massa Corporal (IMC).....	37
4.4.4 Massa muscular corporal (CB e CMB) .....	38
4.5 Medidas dietéticas.....	38
4.5.1 Recordatório de 24 horas .....	38
4.5.2 Avaliação da dieta dos grupos .....	40
4.6 Parâmetros bioquímicos .....	41
4.6.1 Coleta de soro .....	41

4.6.2 Avaliação da capacidade antioxidante total (CAOT).....	41
4.6.3 Avaliação da concentração de superóxido dismutase (SOD) .....	42
4.7 Métodos estatísticos .....	43
5. Aspectos Éticos.....	44
6. Fonte de Financiamento .....	45
7. Resultados.....	46
7.1 Caracterização da população .....	46
7.2 Dados Antropométricos.....	46
7.3 Dados Dietéticos .....	46
7.4 Avaliação da capacidade antioxidante nos soros.....	48
7.5 Correlação entre as variáveis .....	49
8. Discussão.....	51
9. Conclusão .....	57
10. Referências Bibliográficas.....	58
APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	66
APÊNDICE B- Orientação para Realização e Preenchimento do Recordatório de 24 Horas. ....	68
APÊNDICE C- Orientação para Realização da Antropometria .....	70
APÊNDICE D- Questionário da Avaliação do Estado Nutricional.....	73
APÊNDICE E- Recordatório de 24 Horas .....	74



## 1. Introdução

A hanseníase é uma doença infecciosa e contagiosa causada por uma bactéria intracelular, a *Mycobacterium leprae*. A doença atinge principalmente a pele e nervos provocando, em muitos casos, deformidades graves, motivo de um forte estigma social. A doença tem grande importância em saúde pública devido a seu modo de transmissão por vias aéreas e à persistência do agente infeccioso no organismo humano. No mundo estima-se 2 milhões de casos da doença, distribuída em países menos desenvolvidos (NSAGHA, 2011). O Brasil só perde para a Índia em número de casos, com uma prevalência de 4,52 pacientes para cada 10.000 habitantes (Organização Mundial de Saúde - OMS, 2008). Em 2010, foram diagnosticados 381 casos novos em Sergipe e coeficiente de prevalência de 1,19/10.000 habitantes (Sistemas de informação e notificação de agravos à saúde - SINAN, 2010).

Porém, apenas 5% das pessoas que entram em contato com estes bacilos desenvolvem a doença, (Ministério da Saúde, 2009). Alguns fatores influenciam a resistência do indivíduo ao *M. leprae*, entre eles, a nutrição (LU'O'NG, 2012; VIJAYARAGHAVAN, 2005), a genética humana e a resposta imune (revisado por SIMON, 2011), que pode ser afetada por estes dois fatores.

A taxa de mortalidade e morbidade pelas Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) apresentou uma diminuição no final do século passado. Apesar dessa diminuição, o Brasil ainda apresenta um quadro de estruturas ambientais urbanas frágeis, permitindo que a população se torne mais vulnerável às doenças. Países e comunidades que apresentam fragilidade na estrutura ambiental e baixa renda são os mais atingidos por estas doenças (Ministério da Saúde, 2008; ALBERT, 2004). O desequilíbrio do estado nutricional é um dos resultados desses fatores, que contribui para o surgimento de novas doenças ou novas formas de manifestações das doenças na população e está intimamente relacionado com a piora da resposta imune do indivíduo. Os principais nutrientes que afetam a resposta imune são: aminoácidos essenciais, ácido linoléico, vitaminas (A, C, E) ácido fólico, vitaminas do complexo B, zinco, cobre, ferro e selênio (CALDER, 2002).

A hanseníase é uma doença infecciosa que se enquadra neste contexto, porém poucos estudos avaliam o efeito do estado nutricional na alteração da resposta imune nesta doença. Pacientes portadores da hanseníase, sob diferentes formas clínicas, mas principalmente na forma clínica virchowiana, apresentam uma diminuição de substâncias com potencial antioxidante reconhecido (LIMA, *et. al.*, 2007). Sabe-se que o estresse oxidativo é

desenvolvido quando a geração de espécies reativas de oxigênio (EROS) ultrapassa o nível de normalidade. Em uma pessoa saudável os níveis de EROS se mantem em equilíbrio pela presença das substâncias antioxidantes. Porém, este delicado equilíbrio fisiológico é deslocado a favor dos EROS e das ERN espécies reativas nitrogênio (ERN) durante o processo inflamatório, resultando no estresse oxidativo para as células e biomoléculas, O aumento dos EROS foi associado a complicações no tratamento (VIJAYARAGHAVAN, 2005) e com a forma clínica mais grave da doença, a forma clínica virchowiana (JYOTHI, 2008).

Essa pesquisa tem o objetivo de avaliar as alterações nutricionais em pacientes com hanseníase atendidos no ambulatório do Hospital Universitário (HU) e avaliar a atividade antioxidante nos soros desses pacientes.

## 2. Revisão da Literatura

A Hanseníase é uma doença infecciosa causada por um microorganismo intracelular conhecido como *Micobacterium leprae* (*M. leprae*) (LIMA, 2007). Sua transmissão ocorre pelas vias aéreas superiores de pessoa a pessoa através do convívio de susceptíveis com doentes bacilíferos não tratados, afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, mucosa do trato respiratório superior e olhos dos infectados, provocando deformidades graves que leva em muitos casos a mutilação e estigma social (OMS, 2009).

Segundo a OMS (2008) o número de casos de hanseníase no mundo tem declinado de 2003 a 2007, no entanto a prevalência da doença ainda persiste elevada em países como a Índia e Brasil. No Brasil é visto uma diminuição de novos casos de 2000 a 2010 com uma redução de 8.302 casos. Porém, através dos dados obtidos pelo SINAN (2010) o Brasil ainda apresenta uma taxa de dois ou mais casos da doença para cada 10.000 habitantes, não atingindo a meta da OMS de controle da hanseníase (1 caso/10.000 habitantes). Após a divulgação desses dados, a OMS afirma que a principal estratégia de intervenção ainda é a detecção dos casos e o seu tratamento com a terapia de multidrogas. Segundo os dados do SINAN de 2010, Sergipe apresenta coeficiente de prevalência de 1,19/10.000 habitantes e o registro de 381 casos novos.

### 2.1 Formas Clínicas e Imunopatogênese da Hanseníase

Na hanseníase, observa-se um largo espectro de fenótipos clínicos da doença (ALTER, 2008). A classificação considera 6 formas clínicas: indeterminada, tuberculóide, virchowiana, e as formas borderleine (borderleine tuberculóide, borderleine borderleine e borderleine virchowiana). A forma **indeterminada (HI)** caracteriza-se pela presença de manchas hipocrômicas com distúrbios de sensibilidade, queda de pêlos e ausência de horripilação. Não há comprometimento de troncos nervosos e os indivíduos não são contagiantes. A forma **tuberculóide (HT)** se caracteriza por lesões cutâneas tipo pápulas ou placas delimitadas com elevação nas bordas, eritemato-acastanhadas. Pode haver neuropatia periférica que se inicia com a infecção, perpetuando-se por vários anos após a cura clínica da lesão, podendo trazer sequelas que levam a debilidade física (SCOLLARD, 2006; SCOLLARD, 2008). Na hanseníase **virchowiana (HV)**, as lesões cutâneas têm limites imprecisos e uma tonalidade ferruginosa típica. Quando há uma infiltração acentuada na face, com acentuação dos sulcos naturais, configura-se a “fácies leonina”. Nesta forma clínica é multibacilar e a mais contagiosa da doença. Neste caso existe uma ativação da resposta Th2, produtora de

interleucina IL-4, IL-13 e IL-10 que suprime a resposta Th1, propiciando a replicação da bactéria com contínua infiltração na pele e nervos (ALTER, 2008).

Na hanseníase **Dimorfa (HD)**, os casos típicos (**Dimorfa dimorfa**), apresentam placas com uma área central circular de pele hipocrômica bem delimitada, e que se difunde na periferia, perdendo os seus limites na pele (lesões “esburacadas” ou “em queijo suíço”). A carga bacilar tende a ser alta, sendo uma forma contagiosa. Os nervos periféricos são comprometidos com frequência e esse comprometimento é intenso e extenso. A neuropatia periférica pode se perpetuar por vários anos após a cura clínica da lesão, podendo evoluir com sequelas. A forma dimorfa pode apresentar-se com lesões que lembram as da forma tuberculóide (Dimorfa tuberculóide - HDT), ou as da forma virchowiana (Dimorfa Virchowiana - HDV) (SCOLLARD, 2008).

O curso da infecção é dependente da resposta imunológica do hospedeiro, a qual é influenciada por fatores ambientais e genéticos. Indivíduos que não produzam IFN- $\gamma$  (Interferon – gama) e ativação de macrófagos, o *M. leprae* se dissemina e causa as formas multibacilares. Entretanto, nas formas paucibacilares, situações onde existe produção de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral-alpha), observa-se também o desenvolvimento de lesões. Alguns aspectos da imunopatogênese da doença permanecem ainda obscuros, incluindo o papel do estado nutricional (BRITTON, 2004; SCOLLARD, 2006; SCOLLARD, 2008).

A forma clínica tuberculóide esta associada à resposta imune mediada por células Th1, produtoras de IFN- $\gamma$ , linfotóxina ou TNF- $\alpha$  e IL-2, que limitam com sucesso a replicação da bactéria, sendo uma forma não contagiosa (ALTER, 2008). O Fator de Necrose Tumoral – TNF é também conhecido TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  ou linfotóxina, é o principal mediador da resposta inflamatória aguda a uma bactéria Gram-negativa e outros microrganismos infecciosos. A presença de produtos microbianos é um dos principais estímulos para produção de TNF- $\alpha$ . Essa citocina pode ser secretada por fagócitos, célula T, célula NK e mastócito e atua na ativação de atividades microbidas dos neutrófilos e macrófagos para erradicar microrganismos. O TNF- $\alpha$  faz com que as células do endotélio vascular expressem moléculas de adesão tornando assim mais adesiva para os leucócitos (inicialmente para neutrófilos e subsequentemente para monócitos e linfócitos), atraindo essas células de defesa para o local da infecção. Desta forma, quantidades inadequadas de TNF- $\alpha$  podem ser um fracasso para conter a infecção pelos microrganismos.

A IL-2 atua como um fator de crescimento, sobrevivência e diferenciação para linfócitos T. Esta citocina foi chamada de fator de crescimento para células T por induzir a

proliferação destas células estimuladas pelos antígenos. A sua produção acontece principalmente pelo linfócito T CD4<sup>+</sup>. A ativação destas células por antígenos e co-estimuladores estimula a transcrição do gene da IL-2, ocorrendo a sua síntese e secreção, com o pico de secreção entre 8 a 12 horas após a sua ativação. A IL-2 é secretada dentro da sinapse imunológica, assim como a porção  $\alpha$  de seu receptor, atingindo concentrações locais suficientemente altas para iniciar a resposta celular. A IL-2 atua também como estímulo para a síntese de anticorpos (ABBAS, 2008). A síntese de anticorpos pela IL-2 foi também observada nos pacientes com diagnóstico de hanseníase virchowiana que receberam injeções intradérmicas de IL-2, que promoveu um aumento nos níveis de anticorpos para antígenos da *M. leprae* (SCOLLARD, 2006).

O IFN- $\gamma$  é a principal citocina ativadora de macrófagos e exerce as funções críticas na imunidade natural e adquirida mediada por células contra microorganismos intracelulares. A sua produção ocorre pelas células NK, células CD4<sup>+</sup> do tipo Th1 e células T CD8<sup>+</sup>, sendo conhecido como a citocina de “assinatura” do subgrupo Th1 das células T auxiliares. Juntamente com o ligante CD40, IFN- $\gamma$  é o meio pelo qual as células T auxiliares Th1 intensificam a função fagocítica dos macrófagos, mediante a estimulação da síntese de EROS e do óxido nítrico (NO). Esses produtos são produzidos dentro dos lisossomos e atuam na destruição dos microorganismos que estão contidos dentro dos fagolisossomos. Indivíduos com deficiência de IFN- $\gamma$  ou do seu receptor são suscetíveis ao surgimento de infecções por microorganismos intracelulares, como micobactérias, devido à ativação defeituosa dos macrófagos (ABBAS, 2008).

Oposto ao que já foi descrito sobre as citocinas mediadas por células do tipo Th1, a IL-10 é uma citocina inibidora das respostas imunes do hospedeiro, particularmente as respostas que envolvem macrófagos. A IL-10 é produzida por células da imunidade inata, principalmente por macrófagos ativados que inibem a sua função, portanto é um excelente exemplo de regulador de *feedback* negativo. Este efeito resulta na capacidade de inibir muitas das funções dos macrófagos ativados. Além disso, na resposta imune adaptativa, a IL-10 é produzida por células Th2 e por células T reguladoras. Assim, esta citocina inibe reações da imunidade natural e da imunidade mediada por células. Como citado anteriormente, o IFN- $\gamma$  é a principal citocina ativadora de macrófagos, o estímulo para a sua produção é a IL-12, porém a IL-10 inibe essas reações negativamente. Assim como o IFN- $\gamma$  é a citocina de “assinatura” do subgrupo Th1, a IL-4 é a “assinatura” do subgrupo Th2 e age tanto como citocina indutora quanto efetora dessas células, induzindo a produção de anticorpos. Juntamente com a IL-13, a

IL-4 também consegue contribuir para uma forma alternativa de ativação dos macrófagos que é distinta da resposta dos macrófagos ao IFN- $\gamma$ , mas em linhas gerais também prove a fagocitose de micróbios extracelulares, através de anticorpos (ABBAS, 2008). No entanto, os agentes intracelulares, ao serem fagocitados sem que haja uma ativação prévia dos fagócitos, sobrevivem no interior destas células.

No final do século XX a situação de saúde do Brasil apresentou um declínio das taxas de mortalidade devido às DIP. Em relação à morbidade a taxa também se apresenta decrescente, porém com uma velocidade de queda menor quando comparada com a taxa de mortalidade. Apesar da redução da mortalidade e diminuição significativa da morbidade pelas DIP, ao mesmo tempo, o Brasil apresenta um quadro de estruturas ambientais urbanas frágeis, permitindo que a população se torne mais vulneráveis a doenças. O peso das DIP não se encontra distribuído igualmente sobre o planeta, tornando então os países e as comunidades que apresentam fragilidade na estrutura ambiental e baixa renda os mais atingidos por esta ameaça. Esses fatores agregam-se ao surgimento de novas doenças ou novas formas de manifestações das doenças na população, aumento na severidade (causada pelo surgimento de novas cepas patogênicas), ampliação da resistência aos antimicrobianos e persistência de problemas como doenças endêmicas e desnutrição (Ministério da Saúde, 2008; ALBERT, 2004).

## ***2.2 Aspectos Imunológicos e Nutricionais na Hanseníase***

O organismo humano é um ambiente rico em nutriente, aquecido e agradável, que se mantém a temperatura uniforme e constantemente se renova. Assim, somos um albergue atrativo para muitos patógenos, desta forma todo organismo é infectado por algum tipo patógeno, sejam estes causadores ou não de doenças. A proteção contra infecções é mediada por barreiras naturais e pela resposta imune. As barreiras naturais podem ser mecânicas, químicas e biológicas. As barreiras mecânicas consistem nas superfícies epiteliais e mucosas, descamação da pele e capacidade rápida de regeneração das mucosas e da pele, fluxo aéreo, movimento ciliar, movimento peristáltico, bem como o muco produzido por mucosas respiratórias e digestivas. São barreiras químicas os ácidos graxos da pele, substâncias bactericidas como a lisozima (saliva, suor e lágrimas), enzimas proteolíticas (estômago e intestino), pH ácido, peptídeos anti-bactérias como defensinas (pele e intestino) e criptitina (intestino). As barreiras biológicas são constituídas por bactérias da flora normal, as quais competem por nutrientes e pela ligação do epitélio com os agentes patogênicos, além de produzirem substâncias microbicidas (COURA, 2005).

A resposta imune é ativada quando o patógeno ultrapassa essas barreiras naturais. O controle da infecção ou do parasitismo vai depender da habilidade do organismo em produzir uma resposta contra o agente infeccioso, e a depender da resposta do hospedeiro, a doença pode ser exacerbada ou controlada (ALBERT, 2004). A deficiência nutricional pode afetar tanto as barreiras naturais, como pode está relacionada com uma resposta imune suprimida, conduzindo para a piora da sua função, uma vez que certos micronutrientes trabalham em sinergia com diferentes componentes do sistema imune, tais como resposta celular e produção de anticorpos (MAGGINI, 2007).

Porém, a doença também pode ser resultado da intensa reação inflamatória tecidual mediada pela resposta imune, como descrito nas reações de hipersensibilidades. Produtos como TNF- $\alpha$ , NO e EROS, apesar de terem importante ação microbicida, também induzem uma agressão no tecido. Por isso, substâncias antioxidantes e citocinas moduladoras podem ter papel fundamental para uma resposta imune equilibrada que controle a multiplicação dos patógenos e proteja o tecido do hospedeiro (CALDER, 2002).

A resposta imunológica atua de forma a proteger o hospedeiro de agentes infecciosos que existem no meio ambiente (bactérias, vírus, fungos e parasitas) e de outros insultos nocivos. Sabe-se que diversos fatores externos e internos como a genética, idade, gênero, hábito de fumar, atividade física, consumo de álcool, dieta, estresse, história de infecções e vacinação, provavelmente podem interferir nesta resposta imunológica (CALDER, 2002).

O estado nutricional interfere na morbidade e na mortalidade nas doenças infecciosas. Nas diferentes infecções o efeito da desnutrição é variável e difícil de mensurar. Em doenças como o sarampo e a tuberculose a deficiência nutricional apresenta uma relação com aumento da suscetibilidade e piora do prognóstico (SHAPIRA, 2009). Uma das consequências de infecções por patógenos persistentes é a geração de autoimunidade. Apesar dos patógenos serem o principal gatilho da autoimunidade, não se deve excluir a hipótese de que os fatores nutricionais tenham contribuições importantes para a progressão da doença (CHANDRA, 1994).

A hanseníase é uma doença que tem uma alta prevalência em países em desenvolvimento e nestes, nos estratos da população menos favorecida. Desta forma, muitos dos pacientes afetados pela hanseníase não possuem uma alimentação equilibrada em relação ao balanço de nutrientes com ação oxidante e antioxidante. O desequilíbrio entre estes nutrientes nas infecções, incluindo pelo *M. leprae* pode acarretar em uma redução da EROS,

que interfere na destruição dos patógenos. Assim como o excesso de resposta oxidativa sem adequado efeito de substâncias antioxidantes pode levar à lesão tecidual (VIJAYARAGHAVAN, 2005).

A deficiência nutricional já foi diagnosticada nas diferentes formas clínicas da hanseníase, mas principalmente na forma clínica virchowiana, a forma mais agressiva da doença. Nestes pacientes foi demonstrada uma diminuição plasmática de nutrientes com potencial antioxidante reconhecido, tais como retinol (vitamina A),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), zinco, magnésio e selênio (JYOTHI, 2008). A ativação de macrófagos em resposta à infecção da *M. leprae* é importante para o controle do microrganismo, porém pode contribuir para o aumento do estresse oxidativo, pela produção de EROS e NO. A diminuição no nível de substâncias antioxidantes pode contribuir para um aumento do estresse oxidativo e complicações no tratamento e controle da doença, visto que a diminuição desses nutrientes pode ser uma das razões para o aumento de lesão tecidual induzida por EROS, associando-se com a progressão da doença. Intervenções com suplementos antioxidantes previnem o estresse oxidativo mediado pelo EROS e ativa à rede antioxidante, deste modo pode ser útil no tratamento, melhorando o prognóstico desta doença (LIMA, 2007).

A tabela 1 descreve nutrientes ou substâncias endógenas com ações oxidantes e antioxidantes. As substâncias oxidantes são importantes, pois destroem os microorganismos que tentam invadir ou habitar em nossos tecidos. Não é conhecido o papel dos nutrientes ferro e lipídios na resposta protetora contra agentes infecciosos. No entanto, estudos mostram o papel dos lipídios na inflamação, sendo estes indutores de alterações metabólicas encontradas na obesidade (MOULIN, 2009). As substâncias endógenas como as EROS e ERN são os principais mecanismos de destruição de agentes intracelulares (BOGDAN, 1999; WANASEN, 2007).

As substâncias antioxidantes protegem os tecidos e líquidos corpóreos da lesão causada pelos oxidantes produzidos pelo metabolismo normal ou em resposta à inflamação. Desta forma, essas substâncias restabelecem o equilíbrio e permitem ao organismo tolerar o estresse oxidativo leve e moderado. Quando há rompimento deste equilíbrio ocorre o estresse grave, com alterações do metabolismo celular, lesão do DNA e peroxidação lipídica. Estes eventos contribuem para a progressão da inflamação sistêmica, culminam em morte celular e disfunção de múltiplos órgãos (LEITE, 2003).



Tabela 1. Nutrientes ou substâncias endógenas com ações oxidantes e antioxidantes

Oxidantes	Antioxidantes
Ferro	Glutationa
Lipídios	Ácido Úrico
Óxido Nítrico	Vitamina C, E,
Espécies Reativas de	$\beta$ - caroteno
Oxigênio	Superóxido Dismutase
	Catalase
	Glutationa Peróxidase

Além dos nutrientes antioxidantes, é visto em estudos recentes que a vitamina D também desempenha um papel sobre o sistema imune. Durante muitos anos foi definido que a vitamina D apresentava um papel essencial no desenvolvimento e mineralização dos ossos, porém outro papel para vitamina D tem sido sugerido após a descoberta de receptores de Vitamina D (VDR) em tecidos que não são envolvidos no metabolismo do cálcio e fosfato. O VDR tem sido descoberto em muitos tecidos e células do corpo, com capacidade de desempenhar uma grande variedade de resposta biológica. As ações imunomodulatórias da vitamina D acontecem através da sua ação direta sobre as funções das células T e das células apresentadoras de antígenos (MULLIN, 2007).

Desta forma, entender melhor o papel dos nutrientes antioxidantes e imunomodulatório, na resposta imune da hanseníase, pode ser fundamental para compreender a lesão tecidual decorrente desta doença e suas formas clínicas.

### ***2.2.1 Moduladores da Resposta Inflamatória na Hanseníase***

No curso da infecção pelo *M. leprae*, apesar de serem desconhecidos os fatores que levam o indivíduo a apresentar doença, percebe-se que nem todos os indivíduos expostos à infecção desenvolvem doença, e nas diferentes formas clínicas da doença, observa-se um desequilíbrio entre as resposta imune celular e humoral. O indivíduo com a forma clínica virchowiana, apresenta uma predominância da resposta humoral a qual é ineficaz para destruir o bacilo e produtora de citocinas supressoras da resposta celular, como a IL-10, havendo uma

multiplicação do bacilo e um curso mais grave da doença. Apesar de substâncias presentes no bacilo serem indutoras de IL-10, justificando a supressão da resposta imune do hospedeiro, nem todos os indivíduos desenvolvem esta forma clínica, havendo indivíduos que apresentam uma resposta celular e formas clínicas paucibacilares. Fatores individuais, a exemplo da genética do hospedeiro e fatores ambientais podem justificar esta evolução clínica (WINTERGERST, 2007).

Deficiências nutricionais são comuns em populações de países em desenvolvimento, onde a hanseníase é mais frequente. Sendo a hanseníase uma doença causada por um microrganismo considerado de baixa patogenicidade, é possível que a doença seja o resultado de uma ou mais tipos de deficiências nutricionais, associadas a outros fatores ambientais e genéticos do hospedeiro. Deficiências de elementos-traços e vitaminas afetam a resposta imune inata e a adaptativa, ocorrendo um desequilíbrio da resposta do hospedeiro aos patógenos (WAITZBERG, 2006;).

## ***2.2.2 Efeitos de Nutrientes com Ações Antioxidantes***

### ***2.2.2.1 O Papel da Vitamina A na Resposta Imune***

A vitamina A e seus precursores, ácido retinóico e o  $\beta$ -caroteno possuem ações antioxidantes no nosso organismo. Esses nutrientes são capazes de interagir com radicais livres, como o radical peroxil, sendo capaz de inibir a peroxidação lipídica e a geração de hidroperóxidos através da estabilização do radical peroxila (PALACE, 1999). Através da sua ação fotoprotetora, os carotenóides cessam as formas tripleto e singleto do oxigênio gerado nas células transformando em uma molécula de oxigênio em seu estado fundamental. Além desta ação, esse nutriente através da sua dupla ligação conjugada consegue captar radicais livres que são capazes de induzir danos oxidativo (SIES, 1995). Porém, alguns fatores interferem na sua capacidade antioxidante em sistemas biológicos, o  $\beta$ -caroteno atua como um nutriente antioxidante a baixas pressões parciais de oxigênio, quando há altas concentrações de oxigênio a vitamina E pode complementar essa ação antioxidante (MURRAY, 2002). O aumento do estresse oxidativo é documentado em indivíduos com hanseníase.

A vitamina A tem também um importante papel na regulação de diversos componentes da resposta imune, tanto da imunidade inata, como na imunidade adquirida mediada por células e por anticorpos (STEPHENSEN, 2001; VILLAMOR, 2005). Na imunidade inata, a deficiência da vitamina A foi associada à diminuição da atividade fagocitária e atividade do

*burst* oxidativo de macrófagos ativados durante o processo de inflamação (revisado por MAGGINI, 2007). Diminuição das células NK também foi relatada sob essa condição (DAWSON, 1999). Os estudos sobre os efeitos da deficiência de vitamina A na resposta imune adaptativa são controversos, sendo descrito uma diminuição da produção de IFN- $\gamma$ , que representa a resposta Th1 e uma deficiência da resposta Th2 ou humoral, por autores distintos (WIERINGA, 2004; WANG, 2007; WINTERGERST, 2007). Em um estudo feito na Indonésia com crianças que apresentavam deficiência da vitamina A, foi observado uma diminuição da produção do IFN- $\gamma$  *ex vivo*, citocina responsável por exercer funções críticas na imunidade inata e adquirida do tipo Th1, essa de grande importância para o controle da hanseníase (WIERINGA, 2004). Por outro lado, a adição *in vitro* de ácido retinóico induziu a produção de IL-10 e uma resposta anti-inflamatória pela inibição da produção de IL-12 e TNF- $\alpha$  em células de linhagem de monócitos e em células mononucleares de cordão umbilical (WANG, 2007). Como a IL-12, é importante para a indução de uma resposta Th1, e também há um balanço entre as respostas Th1 e Th2, a predominância de Th1 pode inibir a resposta Th2 (humoral). Assim, a deficiência de vitamina A leva a um comprometimento da resposta Th2 e uma diminuição da resposta humoral, a qual está envolvida na produção de anticorpos IgG1 e IgE (WINTERGERST, 2007). Estudo prévio relatou uma diminuição nos níveis séricos de vitamina A em pacientes com hanseníase, principalmente na forma clínica virchowiana, doença mais grave e onde há um predomínio da resposta humoral e proliferação de bacilos nos macrófagos. Estes dados favorecem o pensamento de que esta deficiência compromete a resposta imune Th1 ou celular. Ao tempo em que é importante a realização de estudos para esclarecer os efeitos da vitamina A na resposta aos agentes infecciosos e na hanseníase, estes dados sugerem que o desequilíbrio dessa vitamina pode ser um dos fatores que explicam a evolução da doença (LIMA, 2007).

Pesquisas para avaliar o “status” dessa vitamina e os efeitos da sua suplementação em populações específicas devem ser realizadas, principalmente no Brasil, onde coexistem carências nutricionais gerais ou específicas e diversas doenças infecciosas.

#### **2.2.2.2 Mecanismo de Ação da Vitamina D na Resposta Imunomodulatória nas Micobactérias e Especificamente na Hanseníase**

Tanto a *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) como a *M. leprae* são bactérias intracelulares, com isso os mecanismos de defesa do hospedeiro contra esses patógenos são semelhantes. Antes de descobrir a causa etiológica da tuberculose, era comum utilizar vitamina D proveniente de óleo de fígado de bacalhau e da exposição à radiação solar para o

seu tratamento (SELVARA, 2004; ZASLOFF, 2006). Estudos recentes associam a deficiência de vitamina D com o aumento do risco para o desenvolvimento da tuberculose (GIBNEY, 2008; NNOAHAM, 2008).

O metabolito ativo da vitamina D ( $1\alpha,25$ -dihidroxitamina  $D_3$ - $1\alpha,25(OH)_2D_3$ ) modula a resposta imune para *M. tuberculosis*, por apresentar uma atividade antimicrobiana *in vitro* em monócitos e macrófagos. Os mecanismos biológicos pelo qual a vitamina D modula o sistema imune para combater o *Mycobacterium*, ainda estão sob estudos, porém alguns mecanismos já são conhecidos. A  $1\alpha,25(OH)_2D_3$  atua melhorando a fusão do fagossomo e lisossomo em macrófagos infectados, Figura 1, revertendo a capacidade do *Mycobacterium sp.* de prevenir a formação de fagolisossomos (CHOCANO-BEDOYA, 2009). IFN- $\gamma$  secretado pelas células do tipo Th1, com conhecido efeito protetor nas infecções por agentes intracelulares, potencializa o efeito da enzima  $1\alpha$ -hidroxilase, enzima que apresenta um importante papel na conversão da vitamina D inativa para a forma ativa ( $1\alpha,25(OH)_2D_3$ ). Além de atuar desta forma, o IFN- $\gamma$  também inibe a indução de uma enzima que participa da inativação da  $1\alpha,25(OH)_2D_3$  (MARTINEAU, 2007).

A  $1\alpha,25(OH)_2D_3$  potencializa outro mecanismo efetivo na morte da *Mycobacterium sp.* que é a ação de peptídeos antimicrobianos em macrófagos e neutrófilos infectados. Estes peptídeos têm atividade imunomodulatória na imunidade inata. Eles são divididos em duas famílias, catelicidinas e defencinas, ambas envolvidas na resposta imune em várias doenças infecciosas (SANTIAGO, 2008). Um dos peptídeos estudados da família catelicidina é o LL-37 que está envolvido na primeira linha de defesa contra infecções, participando do recrutamento de monócitos, células T e neutrófilos para o local da infecção. Além disso, a ligação do LL-37 em receptores *Toll-like* (TLR) de macrófagos, derivados de monócitos, induz a morte da *M. tuberculosis*. Esses dados são corroborados por um estudo que mostrou que soros de indivíduos de populações conhecidas por terem uma alta susceptibilidade para desenvolver a tuberculose apresentam baixa concentração da 25-hidroxitamina D e baixa eficiência do peptídeo catelicidina. (LIU, 2006). Assim, a  $1\alpha,25(OH)_2D_3$  pode exercer um papel importante na defesa do hospedeiro contra a infecções causadas por patógenos intracelulares, como a *M. leprae* por diversos mecanismos (Figura 1) (CHOCANO-BEDOYA, 2009).

No entanto, como as doenças infecciosas são multifatoriais, e podem ser influenciadas também por fatores ambientais (nutrição, tabagismo, etilismo) e genéticos, a deficiência da vitamina D não deve ser um fator determinante exclusivo do curso dessas doenças. Os fatores

genéticos podem também afetar os efeitos da vitamina D. Foi descrito um polimorfismo no gene do receptor de vitamina D (códon 352 C/T), o qual é funcional e leva a uma diminuição do metabolito ativo desta vitamina e afeta a mineralização dos ossos. No entanto este receptor também afeta a resposta imune Th1/Th2. Indivíduos que apresentam alelos genéticos homozigotos tt tendem a desenvolver uma resposta do tipo Th1 e aqueles que apresentam alelos genéticos homozigotos TT tendem a produzir uma resposta do tipo Th2. Em um estudo caso-controle com 2,015 africanos, foi demonstrado que o genótipo tt era menos frequente em pacientes com tuberculose (BELLAMY, 1999). Estudo realizado na Índia com 231 pacientes com hanseníase (107 tuberculoides e 124 virchowianos) de Calcuta, Índia, avaliou esse polimorfismo no gene do receptor de vitamina D (códon 352 C/T) e verificou que o genótipo t/t estava associado com a hanseníase forma clínica tuberculoide (Odds ratio [OR] = 3.22 [95% CI 1.47–7.13]), o genótipo TT estava associado à forma virchowiana (OR 1.67 [95% CI 1.02 – 2.75]) e a resistência em desenvolver a doença pode estar associada com o alelo heterozigoto (Tt) OR 0.58 [95% CI 0.38 – 0.89] (ROY, 1999). A ação da  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  na células dendríticas e células T reguladoras (Figura 1) pode explicar a disseminação da *M. Leprae*, uma vez que,  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  diminui a maturação de células dendríticas, inibindo a expressão do MHC de classe II, CD40, CD80 e CD86, diminuem a produção de IL-12 e aumentam a de IL-10. Em células T a  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pode promover a expressão do FoxP3 e a produção de IL-10, favorecendo o desenvolvimento do fenótipo T regulador (Mora, 2010).

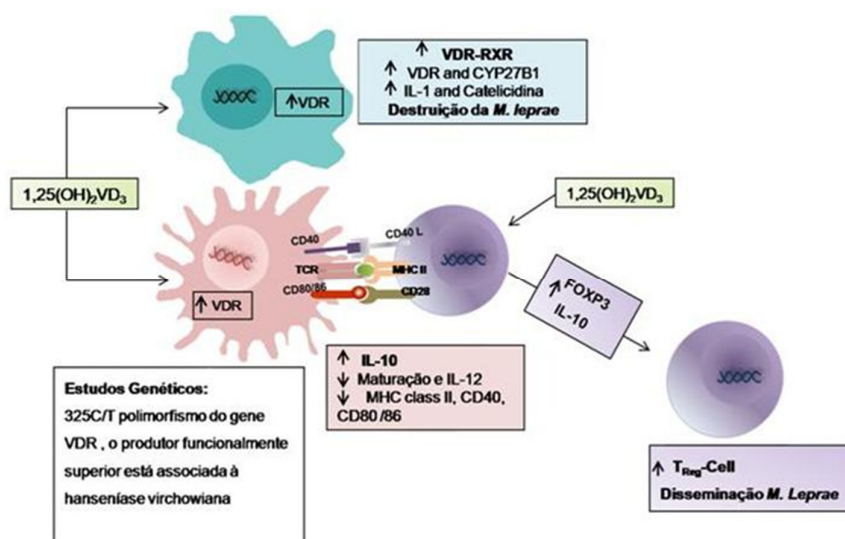


Figura1- Participação do metabolito ativo da vitamina D ( $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ ) na resposta imune contra o *M. leprae*. A  $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$  aumenta a expressão do VDR, IL-1 e do peptídeocathelicidin em macrófagos, essa ação contribui para a resposta imune inata e como consequência a destruição da bactéria. Porém, a disseminação da micobactéria pode ser associada com a ação da  $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$  sob as células dendríticas e células T, a  $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$  diminui a maturação das células dendríticas por reduzir a expressão da IL-12, MHC classe II,

CD40, CD80, CD86 e aumenta a expressão da IL-10 e FOXP3 em células T favorecendo a geração de células T regulatória.

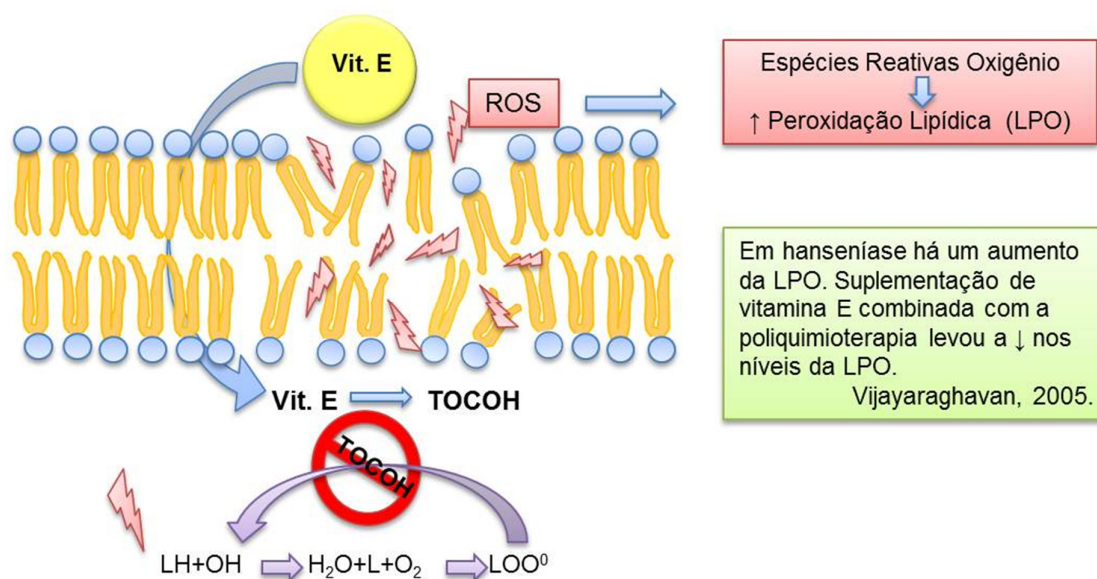
Os dados acima sugerem que o VDR e a vitamina D podem ter uma grande importância nas infecções humanas por agentes intracelulares como na tuberculose e na hanseníase. Suas ações estimuladoras da resposta imune inata e moduladora da resposta imune adaptativa podem ser fundamental para o equilíbrio infecção assintomática/doença. Desta forma, estudar a deficiência desta vitamina e o polimorfismo do seu receptor pode contribuir para prever a evolução clínica e a sua reposição deve ser avaliada como adjuvante para o tratamento da doença.

### ***2.2.2.3 O Papel Protetor da Vitamina E no Estresse Oxidativo na Hanseníase***

A vitamina E é o maior antioxidante lipossolúvel do organismo e é necessária para a proteção das membranas lipídicas contra a peroxidação. Foi demonstrado que os radicais livres e a peroxidação lipídica são imunossupressores. Adicionalmente, Han em 1998 demonstrou, que dieta enriquecida com vitamina E aumentou a produção de IL-2 e IFN- $\gamma$  pelos linfócitos dos baços de ratos idosos infectados pelo vírus da gripe. Essas observações sugerem que o aumento da ingestão de vitamina E acima dos níveis habituais melhora a resposta imune contra as infecções (MEYDANI, 1998). O  $\alpha$ -tocoferol, a forma ativa da vitamina E, apresenta afinidade pelos fosfolipídios da mitocôndria, retículo endoplasmático e membrana plasmática e parece constituir a primeira linha de defesa contra a peroxidação de ácidos graxos poliinsaturados contidos em fosfolipídios de membranas. As EROS quando interagem com a membrana celular desestruturam os ácidos graxos polinsaturados que compõem essa membrana. Um exemplo é o que acontece com o radical hidroxila que interage com o ácido graxo da membrana, sequestrando um átomo de hidrogênio o que resulta na geração de um radical lipídico (Figura 2). Esse radical lipídico por estar desemparelhado incorpora rapidamente moléculas de oxigênio na sua estrutura e transforma-se em um radical peróxido, que rapidamente interage com outra molécula de ácido graxo, retirando o seu hidrogênio e originando um hidroperóxido; e assim é formado mais um novo radical lipídico livre, esse mecanismo é conhecido como reação em cadeia e está associado com a perda da integridade da membrana (VANUUCCHI, 1998). Os tocoferóis podem neutralizar essa reação com a doação de um hidrogênio fenólico ao radical livre peroxila de ácido graxo poliinsaturado peroxidado, esta neutralização é demonstrada Figura 2 (MURRAY, 2002).

Em um estudo caso-controle, em pacientes com o diagnóstico de hanseníase ainda sem tratamento foi verificado um maior nível de peroxidação lipídica (LPO) quando comparados

com indivíduos saudáveis, demonstrando assim a presença do estresse oxidativo nesta doença. Porém, os níveis de LPO não foram diminuídos após iniciar o tratamento, provavelmente pelo aumento da produção de radicais livres durante a morte da *M. leprae*. Um subgrupo de pacientes com hanseníase que já recebia a terapia multidrogas (Dapsona, Rifampicina e Clofazimina) recebeu concomitantemente 400 UI de vitamina E, diariamente, durante os 12 meses de tratamento, havendo uma diminuição nos níveis de LPO próximo da faixa de normalidade neste subgrupo (VIJAYARAGHAVAN, 2005).



**Figura 2-** Ação do EROS e do precursor da vitamina E na membrana celular. As EROS quando interagem com a membrana celular desestruturam os ácidos graxos polinsaturados que compõem essa membrana, pela sucessiva geração de radicais livres. Quando ROS interage com ácido graxo da membrana libera um radical lipídico, que interage com oxigênio gerando um radical peróxido, que passa a interagir com outra molécula de ácido graxo originando um hidroperóxido e mais uma vez desorganizando a estrutura lipídica da membrana celular. A forma ativa da vitamina E, o  $\alpha$ -tocoferol, neutraliza essa reação em cadeia por que doa átomos de hidrogênio aos radicais livres gerados nesse processo. Na hanseníase, Vijayaraghavan e col. observaram um aumento da peroxidação lipídica (LPO), e o tratamento com vitamina E associado à poliquimioterapia reduziu os níveis de LPO.

A ação da vitamina E, na inibição da peroxidação dos lipídios neutralizando o radical peroxil, pode ser auxiliada pela vitamina C, glutathione reduzida e NADPH. É importante que a concentração destes compostos esteja equilibrada, pois em concentrações mais elevadas a vitamina E pode se tornar um pró-oxidante, induzindo às alterações clássicas dos radicais livres (NOGUEIRA, 2010).

#### **2.2.2.4 Importância da Vitamina C e do Zinco na Resposta Imune às Doenças Infecciosas**

A vitamina C e o zinco atuam em importantes funções do nosso organismo, as quais são essenciais para manter o mesmo saudável. A atuação, especialmente na modulação da resistência do hospedeiro a agentes infecciosos é de grande importância (WINTERGERST, 2005). Desta forma, a deficiência desses nutrientes pode resultar em um efeito negativo na função do sistema imune do indivíduo.

Como já explicado no item sobre os efeitos da vitamina E, durante o processo de fagocitose são liberadas pelas células da resposta imune substâncias lesivas para o tecido, EROS. Substâncias antioxidantes não enzimáticas como a vitamina C apresentam um papel importante no controle da liberação dessas espécies reativas. Sabe-se que as EROS apresentam um papel essencial na morte de bactérias intracelulares como *M. leprae* e também de outros organismos invasores, porém os nossos tecidos também podem ser vulneráveis a esse ataque oxidativo. O estresse oxidativo induzido pelas EROS em altas concentrações pode levar à piora inclusive da resposta imune, diminuição da integridade da membrana da célula, alteração na fluidez da membrana e alteração na intercomunicação entre as células (CALDER, 2000; HUGHER, 2000; AMES, 1993). Desta forma, em situações onde há alta concentração das EROS, a deficiência de vitamina C pode contribuir para a piora do quadro clínico dos pacientes com infecções. Não há estudos avaliando o efeito da vitamina C na hanseníase.

A vitamina C participa de diversos processos metabólicos e atua como co-fator enzimático nos processos de óxido-redução, aumentando a absorção de ferro e a inativação de radicais livres (ARANHA, 2000).

O ácido ascórbico constitui um agente redutor, tornando-o capaz de reduzir alguns compostos como oxigênio molecular (MURRAY, 2002). Essa ação de oxirredução ocorre quando a vitamina C captura o oxigênio presente no meio, através de reações químicas estáveis, tornando-o indisponível para realizar o processo de autoxidação (RAMALHO, 2006).

Um estudo com crianças e adultos saudáveis utilizando a suplementação da vitamina C de 20mg/kg/dia e 1-3g/dia respectivamente mostrou a melhora da quimiotaxia dos neutrófilos *in vivo* (ANDERSON, 1980). A atividade microbicida dos neutrófilos e macrófagos é de grande importância para erradicar microrganismos. Macrófagos peritoneais receberam tratamento *in vitro* com vitaminas antioxidantes, incluindo vitamina C e esse tratamento foi benéfico para o processo de fagocitose. A redução de vitamina C no plasma durante períodos



de infecção por alguns agentes infecciosos sugere um aumento de substâncias oxidantes, porém essa reação é contrabalanceada na presença da vitamina C, desta forma essa vitamina protege o hospedeiro contra ações oxidantes prejudiciais (WINTERGERST, 2006).

Estudos na espécie humana demonstraram que a deficiência de zinco provocou um desequilíbrio entre as respostas imunológicas Th1 e Th2. Citocinas (IFN- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\alpha$ ) importantes para o controle da hanseníase foram diminuídas, enquanto a produção de IL-4, IL-6 e IL-10 não foram afetadas durante essa deficiência nutricional (PRASAD, 2000). A suplementação prolongada de zinco aumentou a produção da IL-2 e diminuiu de forma significativa a incidência de infecções respiratórias (PRASAD, 2000). A IL-2 é uma citocina importante para a resposta imune do paciente com hanseníase, uma vez que a IL-2 atua na resposta celular dos indivíduos. No entanto, foi observada nos pacientes com hanseníase virchowiana a síntese de anticorpos mediada pela IL-2, o que promoveu um aumento nos níveis de anticorpos para antígenos da *M. leprae* (SCOLLARD, 2006).

O possível papel antioxidante do zinco pode estar associado à regulação da expressão de metalotioneína (MT), a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) e a proteção de membranas celulares. O zinco induz a síntese da MT, que se apresenta como uma proteína de baixo peso molecular rica em resíduo de cisteína, a MT possui propriedades antioxidantes em diversas condições como exposição à radiação, drogas e metais pesados (WOLFGANG, 2000). A SOD é uma enzima antioxidante que tem o papel de reduzir a ação oxidante das EROS, transformando o superóxido ( $O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ ) em peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2 + O_2$ ), uma forma que minimiza as reações em cadeia de lesão celular. O zinco é componente estrutural e catalítico da SOD. Existem duas formas de SOD, uma citoplasmática que contém cobre-zinco na mesma molécula (CuZnSOD) e outra mitocondrial contendo manganês (MnSOD) (KOURY, 2003). A perda de zinco da membrana celular pode afetar a sua função, fluidez, os canais de transporte de sódio e de cálcio e o balanço hídrico e osmótico da célula. O zinco ainda pode estabilizar a forma reduzida de grupamentos sulfidrilas reduzindo os efeitos causados pela peroxidação lipídica nas membranas celulares (WOOD, 2000).

#### **2.2.2.5 Atuação do Selênio na Reposta Imune e Inflamatória**

O selênio é um micronutriente classificado como um elemento traço essencial e intimamente relacionado às complexas funções enzimáticas e metabólicas. Este mineral exerce diversas funções biológicas, sendo a mais importante a sua interação com a enzima glutathiona peroxidase (GPxs), esta enzima catalisa a oxidação da glutathiona reduzida para a

oxidada. A glutathione reduzida protege os lipídios das membranas e outros constituintes celulares contra a lesão oxidativa através da decomposição do peróxido de hidrogênio e dos hidroperóxidos dos ácidos graxos (FAIRWEATHER-TAIT; 2011).

Em relação aos efeitos do selênio na resposta imune, foi descrito que algumas propriedades das células fagocíticas, tais como a quimiotaxia, a migração e atividade fungicida são dependentes do estado de selênio. O equilíbrio da concentração do selênio é importante ser respeitado, pois a atividade fagocítica, bactericida, e a reatividade de linfócitos podem ser estimuladas em determinadas condições, por suplementação adequada de selênio, mas doses maiores são inibitórias. O selênio atua através de vários mecanismos, tais como a estimulação da atividade GPxs, a modulação da síntese de leucotrienos e a regulação do peróxido no microambiente das células imunocompetentes (FAIRWEATHER-TAIT; 2011, NÈVE; 1997). Apesar de não existir estudos sobre os níveis de selênio em pacientes com hanseníase, estudos clínicos mostraram que pacientes com tuberculose e asma apresentam deficiência deste mineral, mostrando que baixos níveis séricos de selênio estão associados com risco aumentado para infecções nestes pacientes (VAN, 2005; RAMAKRISHNAN, 2012; CARNEIRO, 2011).

Apesar da literatura apresentar os efeitos oxidantes e antioxidantes dos nutrientes de forma isolada, o uso do nutriente deve ser avaliado criteriosamente devido ao sinergismo que existe entre eles, essa interação pode modular a ação do nutriente, fazendo com que altas doses de um único nutriente antioxidante possa desenvolver uma ação oxidante. Além do sinergismo entre os nutrientes há também a individualidade bioquímica, clínica e genética de cada indivíduo, é por essas razões que há uma dificuldade em concluir as doses ideais e os efeitos específicos desses nutrientes na prevenção e no tratamento de doenças (BARBOSA, 2007).

### ***2.3 Biomarcadores do Estresse Oxidativo***

O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre o sistema pró e antioxidante, com predomínio dos oxidantes, tal processo conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos. O dano oxidativo pode ser avaliado pela medida da concentração de moléculas resultantes da reação com as espécies reativas, pela quantificação da magnitude do dano produzido por meio das espécies reativas ou, pela quantificação da capacidade antioxidante (BARBOSA, 2008).

A capacidade antioxidante pode ser avaliada, através da avaliação da atividade de enzimas antioxidantes como a SOD, catalase (CAT) e GPxs e ainda compostos com atividade antioxidante como o ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E),  $\beta$ -caroteno (vitamina A) e ácido úrico (REYS, 2006). Porém, o estudo da capacidade antioxidante total (CAOT), ao invés de análise de antioxidantes isolados é mais recomendado principalmente devido à interação que existe entre eles no plasma ou soro. Na análise da CAOT, leva-se em conta a ação acumulativa de todos os antioxidantes presentes e obtém-se um parâmetro integrado, capaz de revelar nuances acerca do delicado equilíbrio redox existente in vivo. A análise da CAOT auxilia na avaliação dos fatores nutricionais, fisiológicos e ambientais do balanço redox em seres humanos. Por outro lado, a análise de antioxidantes ou marcadores de dano isolados, adequadamente escolhidos, pode facilitar a compreensão de situações onde há deficiências ou excessos dos componentes endógenos ou nutricionais específicos que alteram os valores da CAOT (VASCONCELOS, 2007).

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar parâmetros nutricionais e capacidade antioxidante em pacientes com diagnóstico de hanseníase atendidos no ambulatório do HU.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

3.2.1. Conhecer o perfil nutricional dos pacientes e do grupo controle, mensurado por parâmetros antropométricos e dietéticos.

*Hipótese: Há uma associação entre estado nutricional, mensurada por parâmetros gerais e hanseníase, principalmente com as formas multibacilares da doença.*

3.2.2. Descrever e comparar os parâmetros antropométricos e dietéticos nos dois grupos.

*Hipótese: Deficiências de nutrientes antioxidantes e de vitamina D estão associadas à doença.*

3.2.3. Comparar a CAOT e a SOD nos dois grupos.

*Hipótese: Há uma influência do balanço entre substâncias oxidantes e antioxidantes sobre a doença.*

## 4. Metodologia

### 4.1 Recrutamento dos pacientes

Um estudo transversal analítico com comparação de grupos foi realizado, com a inclusão de 39 (amostra de conveniência) pacientes com diagnóstico de hanseníase atendidos no projeto (DES)MANCHA no HU. O projeto (DES)MANCHA tem como principal objetivo detectar os casos de hanseníase do Estado de Sergipe podendo fornecer informações sobre pacientes com os mais variados quadros clínicos da doença.

Os pacientes recrutados receberam uma explicação verbal e foram convidados a participar do estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HU, Universidade Federal de Sergipe-UFS (0184.0.107.000-09). O **critério de inclusão** era ter o diagnóstico confirmado da doença e ser virgem do tratamento para a Hanseníase. O diagnóstico da doença é baseado na presença de lesões de pele típicas, visualizadas por dermatologista, e confirmadas por biópsia e/ou baciloscopia positiva. Os **critérios de exclusão** foram: ter idade inferior a 18 anos, ter outra infecção ou condição clínica que interfira na forma clínica da doença ou na sua gravidade e na resposta imune, não poder ou não souber fornecer informações necessárias sobre o recordatório alimentar e possuir algum fator impeditivo para a adequada aferição das medidas antropométricas (peso, estatura, circunferências e prega cutânea tricipital).

Durante as análises ocorreu perda de 3 indivíduos na avaliação do consumo dietético, sendo 2 indivíduos do grupo de pacientes e 1 do grupo controle. A análise da CAOT foi realizada em 55 indivíduos, 37 do grupo de pacientes e 18 do grupo controle.

### 4.2 Seleção dos grupos

Com base na detecção dos casos novos atendidos no ambulatório do HU durante a execução do trabalho foi decidido incluir todos os casos novos confirmados de hanseníase, atendidos no ambulatório no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 (amostra de conveniência), obedecendo aos critérios de exclusão ( $n = 39$ ). Foi recrutado em média um controle para cada paciente ( $n = 34$ ). Os controles consistem de indivíduos sem sinais clínicos de hanseníase, provenientes da mesma residência dos indivíduos doentes, sem relação de parentesco com estes (irmão adotivo, esposo (a), empregada doméstica). Esses indivíduos que têm contato com o portador de formas bacilíferas ou mesmas fontes de contato que os

pacientes (no caso dos não bacilíferos) são controles ideais, pois possivelmente foram expostos ao bacilo e não apresentam doença.

Após a confirmação do diagnóstico da doença, os pacientes e controles eram submetidos à avaliação de diversos parâmetros nutricionais que constam em uma ficha clínica (Apêndice D e E), incluindo parâmetros antropométricos e dietéticos. Foi coletado 5 ml de sangue para avaliação da CAOT e para a avaliação da SOD nos dois grupos, o soro foi estocado no freezer -80° para posterior avaliação. As coletas das medidas antropométricas e do material biológico foram feitas antes do tratamento da doença com poliquimioterapia.

#### ***4.3 Coleta de dados***

Os dados foram coletados pela mestrandia e por uma estudante do Curso de Nutrição da UFS, a estudante foi devidamente treinada para realizar a avaliação nutricional com o intuito de se ter uma padronização na abordagem e coleta de todos os parâmetros estudados. O treinamento foi realizado pela mestrandia e apresentou uma carga horária total de 08 horas, seguindo o Manual de Capacitação para Coleta de Dados em anexo (Apêndice B e C).

#### ***4.4 Medidas antropométricas***

As medidas de peso, altura, circunferência do braço (CB) e prega cutânea tricipital (PCT) foram coletadas em triplicata e através dessas medidas foram calculados o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência muscular do braço (CMB).

##### ***4.4.1 Peso***

Foi utilizada uma balança do tipo antropométrica manual, marca Welmy, com capacidade máxima para 150 kg, anotando-se o peso em kg com a variação mínima de 100 g. Os pacientes foram pesados sem os sapatos e com roupas leves.

##### ***4.4.2 Estatura***

Os pacientes foram colocados descalços, sobre a plataforma da balança, de costas para o marcador, com os pés unidos, em posição ereta e olhando para frente. A leitura foi feita no centímetro mais próximo quando a haste horizontal da barra vertical da escala de estatura encostar-se à cabeça.

##### ***4.4.3 IMC***

Também conhecido como o “Índice de Quetelet”, é definido como o peso atual do indivíduo dividido pela sua estatura ao quadrado (KEYS, 1972). A classificação foi feita de acordo com os valores de corte da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995 e 1997):

Magreza grau III:  $< 16,0 \text{ kg/m}^2$ ; Magreza grau II:  $16,0 \text{ a } 16,9 \text{ kg/m}^2$ ; Magreza grau I:  $17,0 \text{ a } 18,4 \text{ kg/m}^2$ ; Eutrofia:  $18,5 \text{ a } 24,9 \text{ kg/m}^2$ ; Pré-obeso:  $25 \text{ a } 29,9 \text{ kg/m}^2$ ; Obesidade grau I:  $30 \text{ a } 34,9 \text{ kg/m}^2$ ; Obesidade grau II:  $35,5 \text{ a } 39,9 \text{ kg/m}^2$  e Obesidade grau III:  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ .

#### 4.4.4 Massa muscular corporal (CB e CMB)

Medidas essenciais para diagnosticar alterações da massa muscular corporal total e, assim, o estado nutricional protéico. A CB foi feita com fita métrica flexível. O braço do paciente avaliado foi o não dominante e no momento da medida o braço ficou flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de  $90^\circ$ , o avaliador localizou e marcou com uma caneta o ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Após a marcação do ponto médio o paciente ficou com o braço estendido ao longo do corpo com a palma da mão voltada para a sua coxa. O braço foi então contornado com a fita flexível no ponto marcado de forma ajustada evitando compressão da pele ou folga. A leitura foi feita no centímetro mais próximo (CUPPARI, 2002). A PCT faz parte da equação para obtermos a CMB, além disso, a sua medida é também importante para estabelecer indiretamente a massa corpórea de gordura dos indivíduos (WAITZBERG, 2006). A sua medida foi realizada no mesmo ponto médio da CB. A prega do braço foi levemente separada, desprendendo do tecido muscular e logo em seguida foi aplicado o adipômetro da marca Lange® formando um ângulo reto. O braço do paciente estava relaxado e solto ao longo do corpo, foram feitas três medidas consecutivas e a média aritmética foi considerada o resultado final e expressa em milímetros (CUPPARI, 2002). A CMB foi obtida por meio da equação proposta por Frisancho, onde  $\text{CMB (cm)} = \text{CB} - \pi \text{ PCT}$  (FRISANCHO, 1981).

A classificação das medidas antropométricas CB, PCT, CMB foi realizada pelo ponto de corte definido por Frisancho (1981), respeitando o gênero e faixa etária. Percentil de classificação para CB e PCT: Magro P0-P5; Abaixo da média P5,1-P15; Média P15,1- P75; Acima da média P75,1-P85; Gordura excessiva P85,1-P100, percentil de classificação para CMB: Baixa musculatura P0-P5; Abaixo da média P5,1-P15; Média P15,1-P85; Acima da média P85,1- 95; Alta musculatura: P95,1-P100.

### 4.5 Medidas dietéticas

#### 4.5.1 Recordatório de 24 horas

A ingestão inadequada de nutrientes quer seja por excesso ou deficiência, não surge em poucos dias, a avaliação da dieta habitual é um importante instrumento para avaliar o consumo alimentar da população. A dieta habitual pode ser definida como a média do

consumo em um período de tempo determinado, em que o indivíduo mantém um padrão alimentar constante. Para avaliação do consumo alimentar pode ser usado diversos métodos, sendo os mais utilizados o registro alimentar, o recordatório de 24 horas e o questionário de frequência alimentar (FISBERG, 2005).

No presente estudo a avaliação da dieta habitual foi estimada utilizando-se o recordatório alimentar de 24 horas, foram aplicados de dois a três recordatórios por indivíduo, de forma seriada e em dias não consecutivos e em um intervalo de tempo não menor de um mês, a ficha para a coleta desses dados era específica para o procedimento e individualizada (Apêndice D). Os pacientes e controles descreveram todos os alimentos e bebidas ingeridos no período anterior à entrevista, podendo ser às 24 horas precedentes ou, mais comumente, o dia anterior (GIBSON, 1990). Com o intuito de auxiliar a busca pelas informações o avaliador utilizou o álbum fotográfico de alimentos e utensílios, assim evitando a superestimação ou subestimação das porções alimentares (ZABOTTO, 1996). Durante o preenchimento do questionário os participantes foram questionados sobre o uso de suplementos polivitamínicos.

Após o registro em medidas caseiras, todos os alimentos foram transformados em gramas ou milímetros para posterior avaliação da ingestão alimentar. Para estimar o consumo alimentar foram utilizados os dados de energia, proteínas, carboidratos, lipídios, das vitaminas A, E, C e D e dos minerais ferro, zinco e selênio dos 2 ou 3 recordatórios. Para tal, foi utilizado o software de nutrição, Virtual Nutri Plus® (2009). Sabemos que os softwares de nutrição apresentam ausência de informações nutricionais de alguns alimentos, com o objetivo de tornar os dados dessa pesquisa o mais fidedignos possível, reavaliamos todos os alimentos de cada recordatório, caso o alimento apresentasse ausência de informação sobre um nutriente, o referido dado era buscado em outras fontes como a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (UNICAMP, 2006), a Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (PINHEIRO, 2009), a Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil (IBGE, 2011) e nos rótulos dos alimentos.

A maior limitação dos estudos epidemiológicos que investigam a relação entre dieta e doença tem sido a dificuldade de mensurar a dieta habitual de indivíduos de forma acurada e precisa. A avaliação da dieta habitual dos indivíduos está sujeito a erros aleatórios e sistemáticos, a medida da variabilidade da dieta, os hábitos e fatores de exposição são variáveis que interferem e tornam muito difícil o ato de registrar e avaliar a ingestão de um indivíduo, sem exercer influência sobre esses (CAVALCANTE, 2004). Desta forma, foi



realizado o cálculo estatístico de acordo com o modelo de Willet (1998) sobre os dados dietéticos desta pesquisa para correção das variabilidades intrapessoal, interpessoal e energia.

#### 4.5.2 Avaliação da dieta dos grupos

Em relação à avaliação do consumo alimentar, o próximo passo foi avaliar a prevalência de inadequação nos grupos estudados. A prevalência de inadequação pode ser estimada pela relação entre a distribuição da ingestão e as necessidades. As necessidades foram baseadas nas Ingestões Dietéticas de Referência (*Dietary Reference Intakes– DRI's*, 2006), respeitando o gênero e a faixa etária para cada nutriente. As DRI's incluem a Necessidade Média Estimada (EAR), Ingestão Dietética Recomendada (RDA), Ingestão Adequada (AI) e o Nível Superior Tolerável de Ingestão (UL) para cada nutriente. Para a avaliação do estudo foi utilizado o ponto de corte da EAR e RDA, como pode ser visualizado nos quadros 1, 2,3 e 4. Foram classificados como inadequados os indivíduos que apresentaram o consumo do nutriente abaixo da EAR, os indivíduos que tinham consumo entre a EAR e RDA e acima da RDA foram classificados como adequados (FISBERG, 2005).

**Quadro 1.** Valores diários de **Ingestão Média Estimada (EAR)** de vitaminas por faixa etária e sexo.

Faixa Etária/Sexo	Vitamina A (µg)		Vitamina C (mg)		Vitamina D (µg)		Vitamina E (mg)	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
19-30 anos	625	500	75	60	10	10	12	12
31-50 anos	625	500	75	60	10	10	12	12
51-70anos	625	500	75	60	10	10	12	12
>70 anos	625	500	75	60	10	10	12	12

Fonte: DRI's (IOM, 2006); DRI'S (IOM, 2011)

**Quadro 2.** Valores diários de **Ingestão Média Estimada (EAR)** de minerais por faixa etária e sexo.

Faixa Etária/Sexo	Zinco (mg)		Ferro (mg)		Selênio (µg)	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
19-50 anos	9,4	6,8	6,0	8,1	45	45
>50 anos	9,4	6,8	6,0	5,0	45	45

Fonte: DRI's (IOM, 2006); DRI'S (IOM, 2011)

**Quadro 3.** Valores diários de **Ingestão Dietética Recomendada (RDA)** de vitaminas por faixa etária e sexo.

Faixa Etária/Sexo	Vitamina A (µg)		Vitamina C (mg)		Vitamina D (µg)		Vitamina E (mg)	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
19-30 anos	900	700	90	75	15	15	15	15
31-50 anos	900	700	90	75	15	15	15	15
51-70anos	900	700	90	75	15	15	15	15
>70 anos	900	700	90	75	20	20	15	15

Fonte: DRI's (IOM, 2006); DRI'S (IOM, 2011)

**Quadro 4.** Valores diários de **Ingestão Dietética Recomendada (RDA)** de minerais por faixa etária e sexo.

Faixa Etária/Sexo	Zinco (mg)		Ferro (mg)		Selênio (µg)	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
19-50 anos	11	8	8	18	55	55
>50 anos	11	8	8	8	55	55

Fonte: DRI's (IOM, 2006); DRI'S (IOM, 2011)

#### 4.6- Parâmetros bioquímicos

##### 4.6.1 Coleta de soro

Para obtenção do soro, sangue periférico dos pacientes e controles foi coletado em tubo sem anticoagulante e com gel separador. Após coagulação, as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3 000 rpm em temperatura ambiente. O soro obtido foi armazenado a -80° C para posterior dosagem da CAOT e SOD.

##### 4.6.2 Avaliação da CAOT

A atividade antioxidante total é representada por substâncias endógenas, como a glutathiona reduzida, ácido úrico e bilirrubina e por nutrientes antioxidantes e seus precursores, incluindo o ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -caroteno, a albumina deve ser inclusa como um nutriente representante da CAOT. O ensaio foi realizado utilizando o Antioxidant Assay Kit (Cayman®, Ann Arbor, USA-Nº 709001), seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante.

O princípio do ensaio é baseado na capacidade antioxidante da amostra para inibir a oxidação de ABTS<sup>®</sup> (2,2'-azino-di-[3-sulfonato ethylbenzthiazoline]) para ABTS<sup>®+•</sup>. No dia do ensaio os soros dos indivíduos foram descongelados e diluídos na concentração de 1:20 do tampão de ensaio fornecido pelo Kit utilizado. A quantidade de substrato oxidado de ABTS<sup>®+•</sup> produzido foi monitorada através da leitura da absorbância a 405 nm em espectrofotômetro. O resultado das amostras foi calculado a partir da curva padrão e o cálculo foi obtido como mMol Trolox equivalente, conforme orientação do Kit.

#### *4.6.3 Avaliação da concentração da SOD*

A SOD são metaloenzimas que catalisam a dismutação do ânion superóxido em oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio. Constitui um elemento fundamental do mecanismo celular de defesa antioxidante. Para a realização deste ensaio foi utilizado o Superoxide Dismutase Assay Kit (Cayman<sup>®</sup>, Ann Arbor, USA-Nº 706002), seguindo as orientações do fabricante. Os soros dos participantes foram descongelados e diluídos na concentração de 1:5 do tampão da amostra fornecido pelo Kit. O teste utiliza como princípio de reação um sal de tetrazólio para a detecção de radicais superóxidos gerados pela xantina oxidase e hipoxantina. Apenas uma unidade de SOD é definida como a quantidade de enzima necessária para expor dismutação de 50% do radical superóxido. A atividade da SOD foi lida em um espectrofotômetro a 450nm. O resultado das amostras foi calculado a partir da curva padrão e o cálculo foi obtido em U/mL.

#### ***4.7- Métodos estatísticos***

Realizou-se a análise descritiva para caracterizar a população, sendo calculados os valores das médias, medianas, desvio-padrão para as variáveis contínuas. As frequências das variáveis categóricas foram descritas pelos valores absolutos e relativos. Para verificar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal, aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk. Na comparação entre os pacientes e controles para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney entre grupos independentes não-paramétricos, para as variáveis categóricas e para as associações foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson. Um valor de  $\alpha < 5\%$  ( $p < 0.05$ ) foi considerado para significância estatística, estas análises foram feitas utilizando o programa SPSS, versão 17.

## **5. Aspectos Éticos**

Este projeto envolveu pesquisa com seres humanos e segue as instruções da resolução 196/96. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HU, UFS (0184.0.107.000-09). Os voluntários permitiram a sua participação nessa pesquisa mediante assinatura do TCLE.

## **6. Fonte de Financiamento**

Este projeto faz parte de outro projeto mais amplo, financiado pelo Edital CNPq/Universal, 2009, Processo nº 477935/2009-5 e pelo PRONEX, EDITAL FAPITEC/SE /FUNTEC/CNPq Nº 12/2009, Processo nº 019.203.02712/2009-8.

## **7. Resultados**

### ***7.1 Caracterização da população***

A população estudada foi constituída por 73 indivíduos, que foram subdivididos em dois grupos, denominados de paciente (n= 39) e controles (n= 34). No grupo dos pacientes observamos uma distribuição homogênea entre os gêneros e uma ampla faixa de idade (22 a 87 anos). No grupo controle observamos que a maioria dos indivíduos era do gênero feminino (76,5%), e foi observado também uma ampla faixa de idade nesse grupo (18 a 78 anos) como demonstrado na Tabela 2.

### ***7.2 Dados Antropométricos***

Ao avaliarmos os dados antropométricos não foi observada diferença estatística entre os grupos paciente e controle para a média de peso, IMC, CMB, porém o grupo de pacientes apresentou menor valor da média da PCT em relação ao grupo controle (Tabela 2). No entanto, mais de 50% dos indivíduos dessa pesquisa apresentaram inadequação para todos os dados antropométricos avaliados, a frequência relativa e absoluta de inadequação dos dados antropométricos dos dois grupos pode ser avaliada na Tabela 3, através desses resultados sugerimos que a presença de excesso de peso presente nos dois grupos foi proveniente de tecido adiposo e não de massa muscular.

### ***7.3 Dados Dietéticos***

Ao avaliarmos o consumo alimentar da população utilizando o recordatório alimentar e as classificações de adequação das DRI's, 2006, observamos que mais que 50% dos indivíduos apresentaram consumo abaixo da recomendação para as vitaminas A e E e 100% da população apresentou consumo inadequado para a vitamina D. O ferro foi o único mineral consumido de forma adequada pela maioria da população (97,3% dos pacientes e 93,9% dos controles). Não houve diferença estatística quando comparamos o consumo dos nutrientes entre os grupos (Tabela 4).

**Tabela 2. Comparação entre os dados antropométricos e dietéticos dos pacientes com hanseníase atendidos no período de 2010 a 2011 e controles contatos dos pacientes.**

Características	Controle			Paciente		
	Média ± DP	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mínimo	Máximo
n	34			39		
Gênero (n) %	Feminino (26) 76,5 Masculino (8) 23,5			Feminino (19) 48,7 Masculino (20) 51,3		
Idade (anos)	37,5 ± 15,74	18	78	49,31 ± 15,29 <sup>a</sup>	22	87
Peso (kg)	68,54 ± 14,62	43,1	99,7	68,17 ± 11,38	49,8	93,0
Altura (m)	1,59 ± 0,06	1,45	1,77	1,61 ± 0,09	1,45	1,89
IMC <sup>c</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	26,78 ± 4,87	17,3	37,5	26,38 ± 4,66	17,1	36,5
CB <sup>d</sup> (cm)	30,05 ± 4,45	21,5	39,0	29,49 ± 4,04	22,5	38,0
PCT <sup>e</sup> (mm)	30,27 ± 10,13	10,3	50,0	24,95 ± 11,86 <sup>b</sup>	4,6	49,7
CMB <sup>f</sup> (cm)	20,54 ± 2,80	15,66	27,41	21,65 ± 2,85	16,00	27,03
Carboidrato (g/dia)	255,70 ± 45,41	160,33	380,36	247,89 ± 40,87	144,00	329,49
Lipídio (g/dia)	46,09 ± 13,55	9,40	75,26	49,22 ± 10,51	19,29	69,75
Proteína (g/dia)	68,90 ± 18,30	27,82	110,89	68,66 ± 13,76	37,72	103,33
Vitamina A (µg/dia)	461,07 ± 721,67	33,17	4189,00	765,45 ± 1186,91	81,34	5626,82
Vitamina C (mg/dia)	287,28 ± 705,79	8,25	2512,07	251,67 ± 512,98	7,49	2425,81
Vitamina D (µg/dia)	2,22 ± 1,58	0,43	6,97	2,17 ± 1,82	0,28	8,73
Vitamina E (mg/dia)	10,10 ± 5,0	3,55	22,25	9,79 ± 5,7	2,60	25,78
Zinco (mg/dia)	8,8 ± 3,52	4,42	20,47	8,0 ± 2,4	3,16	14,10
Ferro (mg/dia)	10,75 ± 3,57	6,57	27,45	11,75 ± 4,97	7,53	39,56
Selênio (µg/dia)	81,54 ± 37,91	37,13	251,49	72,92 ± 22,30	21,38	124,05

Mann-Whitney;  $p^a < 0,05$ ;  $p^b = 0,05$ .

<sup>c</sup> Índice de massa corporal; <sup>d</sup> Circunferência do braço; <sup>e</sup> Prega cutânea tricipital; <sup>f</sup> Circunferência muscular do braço.

**Tabela 3. Frequência relativa e absoluta de inadequação dos dados antropométricos dos controles e pacientes.**

Características	Controle		Paciente	
	% de Déficit	% Excesso	% de Déficit	% de Excesso
	n=34		n=39	
IMC <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	0,0%	67,6%	0,0%	53,8%
	0	23	0	21
PCT <sup>b</sup> (mm)	5,8%	61,8%	10,2%	56,4%
	2	21	4	22
CMB <sup>c</sup> (cm)	61,8%	2,90%	61,5%	0,0%
	21	1	24	0

Qui-quadrado Pearson;  $p^* < 0,05$ .

<sup>a</sup> Índice de massa corporal; <sup>b</sup> Prega cutânea tricipital; <sup>c</sup> Circunferência muscular do braço.



**Tabela 4. Frequência de inadequação do consumo alimentar entre controles e pacientes.**

Micronutrientes	Frequência de Inadequação <sup>a</sup> Controle (%)	Frequência de Inadequação <sup>a</sup> Paciente (%)
Vitamina D	100	100
Vitamina A	78,8	67,6
Vitamina C	54,5	45,9
Vitamina E	63,6	70,3
Ferro	6,1	2,7
Zinco	33,3	45,9
Selênio	3	13,5

*Qui-quadrado Pearson;  $p^* < 0,05$ .*

<sup>a</sup>A inadequação foi definida pelos valores abaixo da EAR.

#### **7.4 Avaliação da capacidade antioxidante nos soros**

A capacidade antioxidante dos indivíduos foi realizada a partir da dosagem sérica da CAOT e da atividade enzimática da SOD. Os resultados da CAOT são referentes à  $n = 53$  indivíduos, dos quais 35 foram pacientes e 18 do grupo controle, os valores de CAOT dos demais indivíduos do estudo foram excluídos por problemas durante a execução do ensaio. Observamos que as concentrações da CAOT dos pacientes foi quase 3 vezes maior do que as dos controles (Média  $\pm$  SD,  $9,74 \pm 5,78$  mMol e  $3,36 \pm 3,78$  mMol, respectivamente);  $p = 0,0003$ ; Mann-Whitney. (Gráfico 1). A SOD foi avaliada no soro de todos os indivíduos do estudo, não observamos diferença nos valores de SOD entre os pacientes e controles (Média  $\pm$  SD,  $4,22 \pm 6,66$  U/ml e  $3,32 \pm 1,74$  U/ml, respectivamente);  $p = 0,94$ .

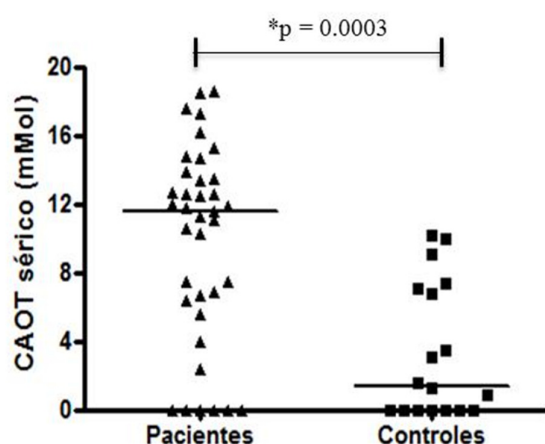


Gráfico 1. Comparação da capacidade antioxidante total entre os pacientes e controles.

\*Mann-Whitney.

### 7.5 Correlação entre as variáveis

Ao realizarmos análise de correlação entre as variáveis estudadas observamos que a PCT apresentou correlação positiva com o peso ( $r=0,54$  e  $p<0,001$ ) e com o IMC ( $r= 0,71$  e  $p= 0,00$ ), o que confirma que o excesso de peso corporal se deve ao tecido adiposo. Verificamos também uma correlação negativa da CMB com o consumo de lipídio ( $r= -0,26$  e  $p= 0,03$ ) e correlação positiva dessa medida com o consumo de ferro ( $r= 0,26$  e  $p= 0,02$ ), possivelmente influenciada pelo consumo de proteína. A proteína apresentou ainda correlação positiva com o consumo de alguns nutrientes, tais como: vitamina D ( $r= 0,38$ ,  $p= 0,00$ ); selênio ( $r= 0,54$ ,  $p= 0,00$ ), ferro ( $r= 0,30$ ,  $p= 0,01$ ) e zinco ( $r= 0,54$ ,  $p= 0,00$ ). Houve também uma correlação positiva entre a capacidade antioxidante enzimática da SOD com o consumo de vitamina E, a qual também apresenta uma capacidade antioxidante exógena ( $r= 0,41$  e  $p= 0,04$ ).

Realizamos também uma comparação entre os pacientes e controles da razão entre o consumo de nutrientes pró-oxidantes (Fe e lipídios) com a CAOT sérica, visando avaliar se a capacidade pró-oxidante desses nutrientes conseguia superar o efeito antioxidante elevada observada nos pacientes. Verificamos que os pacientes apresentaram as relações Fe/CAOT ( $p = 0,003$ ) e Lipídeos/CAOT ( $p = 0,0001$ ) menor do que as dos controles; Mann-Whitney. Esses resultados sugerem que a CAOT elevada pode sobrepor a atuação dos nutrientes oxidantes, os quais são também importantes para a destruição de patógenos (Gráficos 2 e 3).

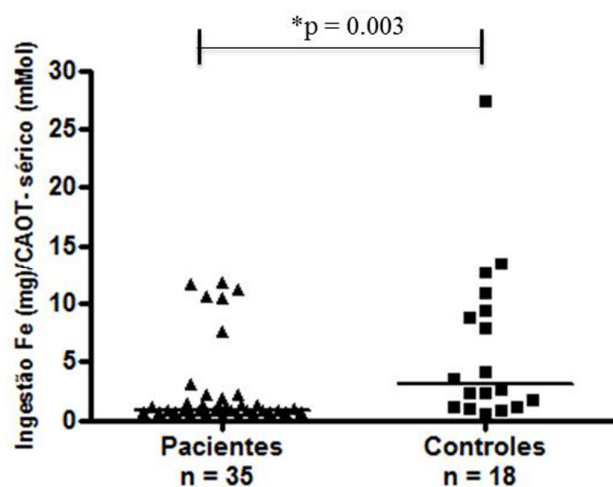


Gráfico 2. Comparação entre a razão do consumo de ferro e a capacidade antioxidante total nos soros dos pacientes e controles. \*Mann-Whitney.

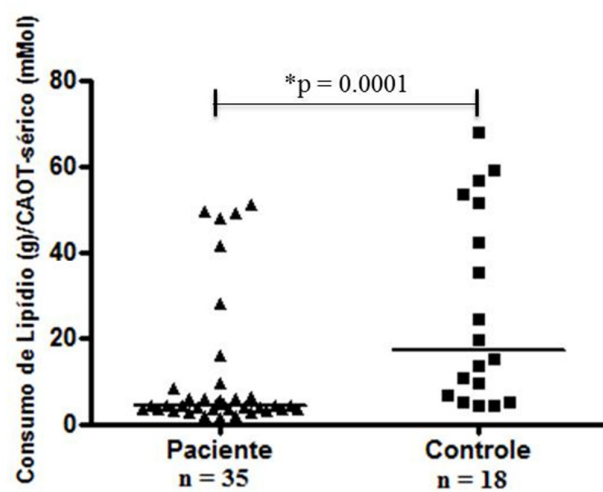


Gráfico 3. Comparação entre razão do consumo de lipídio e a capacidade antioxidante total nos soros dos casos e controles. \*Mann-Whitney.

## 8. Discussão

A hanseníase é uma doença que tem uma alta prevalência em países em desenvolvimento e nestes, a população menos favorecida é mais acometida, sendo considerado um problema de saúde pública no Brasil (Ministério da Saúde, 2008). Devido à condição socioeconômica desfavorecida, muitos dos pacientes afetados pela hanseníase possuem um hábito alimentar inadequado, o consumo alimentar nessa população é marcado pela escassez em alimentos fontes de vitaminas e minerais, como frutas e hortaliças. A deficiência nutricional proveniente de micronutrientes deve ser prevenida, uma vez que a deficiência desses nutrientes pode favorecer o desequilíbrio no status oxidante/antioxidante em certas infecções e expor as células do organismo as EROS, contribuindo para uma resposta inflamatória (revisado em VIJAYARAGHAVAN, 2005). A desnutrição por micronutrientes já foi descrita nas diferentes formas clínicas da hanseníase, mas principalmente na forma clínica virchowiana. Foi diagnosticada nesses pacientes a deficiência de alguns nutrientes com potencial antioxidante reconhecido, tais como vitamina A, E, C, zinco, magnésio e selênio (JYOTHI, 2008). Devido à relação entre a nutrição e as doenças infecciosas, nós analisamos dados antropométricos, dietéticos e a capacidade antioxidante dos pacientes com hanseníase e dos seus controles, em um centro de referência da cidade de Aracaju.

Analisamos 39 pacientes e 34 controles, no grupo dos pacientes houve boa distribuição entre os gêneros, porém os indivíduos apresentaram uma ampla faixa de idade. Dados recentes de um levantamento de dados secundários do SINAN de 2005 a 2010 mostram uma equivalência entre os sexos em relação à doença (TELES, 2012, in press).

Em relação aos dados antropométricos não foi verificada diferenças entre os grupos de pacientes e controles, porém ambos os grupos apresentaram uma predominância de IMC e PCT acima dos valores normais (53,8% e 56,4% dos pacientes e 67,6% e 61,8% dos controles), com CMB semelhantes e elevados percentuais de inadequação (61,5% pacientes e 61,8% controles, respectivamente), demonstrando um sobrepeso à custa de excesso de gordura corporal, e baixo teor de massa muscular, dados que sugerem uma má nutrição nos 2 grupos. Existem poucos estudos que avaliam o estado nutricional em pacientes com hanseníase, o que ressalta a importância do nosso trabalho. Montenegro de 2010 descreveu também excesso de peso corporal em 43,8% dos pacientes do sexo masculino e 48,1% do sexo feminino no Espírito Santo, no entanto, o percentual de pacientes com excesso de gordura corporal (medida pela PCT) foi menor do que o da nossa população, sendo presente

em 38,2% dos pacientes, fato que pode ser explicado por hábitos alimentares provenientes de diferenças econômicas e culturais entre as regiões do Brasil.

Estudo prévio realizado na Índia mostrou que a maioria dos pacientes eram desnutridos, com baixo IMC, o IMC variou de acordo com o gênero, os homens apresentaram média de 19,7 kg/m<sup>2</sup> e as mulheres de 18,8 kg/m<sup>2</sup> sendo mais desnutrida (DIFFEY, 2000). De fato, a situação socioeconômica desfavorável é associada diretamente com a qualidade da dieta, compra dos alimentos, o seu preparo e o acesso a informações nutricionais, com comprometimento do estado nutricional do paciente e da sua família (OH, 1997). É importante destacar que o diagnóstico antropométrico da população desta pesquisa condiz com os dados do Ministério da Saúde de 2010, onde 47,2% da população de Aracaju apresenta excesso de peso através do diagnóstico pelo  $IMC \geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (Ministério da Saúde, 2010). No Brasil, há um aumento da frequência de excesso de peso nos últimos anos, pesquisa recente aponta que 48,1% da população brasileira apresentam excesso de peso (Ministério da Saúde, 2010), demonstrando um estado nutricional de risco na nossa população, uma vez que a obesidade também pode comprometer o desenvolvimento de uma resposta imune adequada (CALDER, 2002, MOULIN, 2009). De fato, estudos mostram uma maior susceptibilidade a infecções e tumores em portadores de obesidade (revisado em MOULIN, 2009).

Sabe-se que os inquéritos alimentares são úteis na detecção de deficiência nutricional em estágio inicial (FISBERG, 2005). Em relação ao consumo alimentar mais de 50% da população apresenta consumo inadequado das vitaminas A, E e D. Quando comparamos os dados de consumo alimentar dos pacientes e controles percebemos que os dois grupos se comportam de forma muito semelhante, essa semelhança se deve pelo fato dos controles pertencerem à mesma classe social e cultural dos pacientes, sendo considerados controles ideais para esse tipo de estudo.

Montenegro (2010) também descreve um perfil alimentar inadequado nos pacientes com hanseníase, principalmente para o consumo de verduras, legumes e frutas quando comparado com as recomendações do Guia Alimentar da População Brasileira. Em um estudo na Índia, o consumo alimentar foi avaliado em pacientes já curados da hanseníase, nesse grupo, foi identificado consumo inadequado dos nutrientes, principalmente para os micronutrientes como vitaminas do complexo B, cálcio e ferro. O consumo alimentar desequilibrado encontrado nos dois estudos pode ser justificado pelo hábito alimentar inadequado e pela falta de conscientização sobre a importância nutricional. (OH, 1997).

A alta frequência de inadequação das vitaminas A, E e C e do mineral zinco é um dado preocupante, principalmente para o grupo dos pacientes, uma vez que esses nutrientes

apresentam um importante papel na regulação de diversos componentes da resposta imune, tanto da imunidade inata, como na imunidade adquirida mediada por células e por anticorpos (STEPHENSEN, 2001; VILLAMOR, 2005; MEYDANI, 1998).

O consumo inadequado de vitamina D por 100% da população é um dado bastante significativo. Já é bem estabelecida a função da vitamina D no metabolismo do cálcio e na mineralização óssea, além da regulação do sistema imune. Alguns mecanismos imunomodulatórios tem sido alvo de pesquisas atuais, sendo demonstrado o efeito desta em células do sistema imune como macrófagos, linfócitos e células *natural killer* (NK). A  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  regula a expressão de C1P27B1, catelicidina e IL-1 em macrófagos e neutrófilos infectados, os quais têm efeito antimicrobiano, exercendo um papel importante na defesa do hospedeiro contra as infecções causadas por patógenos intracelulares (CHOCANO-BEDOYA, 2009). Diversos estudos atuais têm demonstrado o papel da imunidade inata no controle de patógenos intracelulares (MEDZHITOV, 2007; HOEBE, 2004).

Sabe-se que uma das principais fontes da vitamina D é a exposição solar, os alimentos fontes desta vitamina parece ser responsável por apenas 20% das necessidades corporais, porém essa fonte alternativa será mais importante para os grupos de risco como os idosos, negros e os indivíduos que apresentam uma menor exposição solar (MARQUES, 2010). Mesmo em países tropicais como o Brasil, onde a radiação solar é constante durante todo o ano, a deficiência de vitamina D tem sido diagnosticada e associada a doenças imunológicas e inflamatórias (BANDEIRA, 2006). Os baixos níveis séricos de vitamina D podem estar relacionados com alguns fatores, como, menor exposição ao sol, aumento do sedentarismo, maior frequência de polimorfismo baixo produtor nos genes do VDR, efeitos colaterais de medicamentos, além de fatores nutricionais (MARQUES, 2010). O nível adequado da vitamina D para garantir o bom funcionamento do sistema imune ainda não está estabelecido, mas acredita-se que esses níveis devem ser diferenciados dos níveis para prevenir a deficiência de vitamina D ou a homeostase do cálcio (MARQUES, 2010). De fato, vários estudos ainda são necessários para determinar os riscos e benefícios da suplementação desta vitamina, mas medidas simples como a intervenção no consumo alimentar e educação nutricional devem ser priorizadas na nossa prática clínica para os portadores da hanseníase e os indivíduos que convivem com estes.

Desta forma, o consumo regular de frutas, vegetais e alimentos funcionais que apresentam em sua composição fibras, fitoquímicos, nutrientes antioxidantes e

imunomoduladores é associado com a manutenção da saúde e com a redução do risco do aparecimento de doenças (WAITZBERG, 2006), sendo então importante a modificação do padrão alimentar da população estudada. Além disso, as frutas e vegetais têm baixa densidade energética em relação ao volume do alimento consumido, o que favorece a manutenção do peso adequado, o peso corporal adequado também contribui para uma melhor resposta imunológica (FIGUEIREDO, 2008; MOULIN, 2009), uma vez que a restrição calórica melhora a resposta de células T, atividade de células *NK* e capacidade de células mononucleares para produzir citocinas pró-inflamatórias (revisado em DIXIT, 2008).

Com o objetivo de avaliar a capacidade de todos os antioxidantes do soro (endógenos e dietéticos) analisamos a CAOT, com a finalidade de tornar essa avaliação mais completa foi também avaliado a SOD. Os pacientes apresentaram uma maior CAOT, porém não houve diferença estatística entre os grupos nos níveis de SOD. Em estudos com pacientes com asma, também foi relatado um aumento da capacidade antioxidante, avaliada pela CAT, SOD e GPxs, nos pacientes em relação ao grupo controle (NADEEM, 2002). Por outro lado, pacientes com tuberculose apresentam capacidade antioxidante menor que os controles saudáveis, (TAHA, 2010, REDDY, 2004; GOLUBOVIĆ, 2010). Apesar da semelhança imunológica entre as duas doenças as manifestações clínicas da tuberculose e hanseníase são distintas. Enquanto que na infecção pelo *M. tuberculosis* há uma resposta inflamatória intensa com manifestações sistêmicas e lesões teciduais mais exuberantes, na infecção pelo *M. leprae* chama a atenção o curso arrastado e com poucas manifestações inflamatórias. O aumento da CAOT observado na hanseníase pode justificar esse controle da inflamação observado na doença. Devido às alterações encontradas na capacidade antioxidante exógena e endógena nesta doença, realizamos a razão entre os nutrientes pró-oxidantes (Fe e lipídios) com a CAOT entre os dois grupos. Verificamos que a razão da CAOT dos pacientes se sobrepõe aos nutrientes pró-oxidantes de forma significativa (Fe/CAOT;  $p=0,003$  e Lipídios/CAOT;  $p=0,0001$ ) em relação aos controles. Dietas ricas em gordura e ferro têm sido reportadas por aumentar o estresse oxidativo em vários tecidos (CUI, 2012; SIQUEIRA, 2006), na presença do estresse oxidativo temos a produção de substâncias bactericidas como as ERO e ERN que são importantes para o controle da infecção. Então, acreditamos que o equilíbrio entre o status antioxidante/oxidante deve ser a melhor situação para o controle eficiente da resposta imunológica.

Devido os resultados da razão Ferro/CAOT e Lipídios/CAOT acreditamos que os nossos pacientes estejam apresentando desequilíbrio entre o status antioxidante/oxidante que seria importante para a destruição do patógeno e melhor controle da resposta inflamatória (CUI, 2012; SIQUEIRA, 2006).

A SOD é uma importante enzima utilizada para avaliar a capacidade antioxidante, ela é rapidamente produzida para neutralizar o radical livre superóxido, durante o estresse oxidativo (MATÉS, 1999). Uma das principais células produtoras de SOD são neutrófilos, células do sistema imune conhecidos por ser a primeira linha de defesa contra micobactérias (LOWE, 2012). Na avaliação da SOD não houve diferença significativa entre os valores dos pacientes e dos controles (Média: 4,22 U/ml e 3,32 U/ml), respectivamente. O comportamento da enzima SOD em outras doenças crônicas e inflamatórias é semelhante com o resultado aqui encontrado. Em pacientes com tuberculose antes do tratamento os valores da SOD foram menores que nos controles saudáveis (REDDY, 2004; GOLUBOVIĆ, 2010). Esse mesmo resultado foi encontrado em crianças com asma sem tratamento quando comparado com outras crianças saudáveis (SACKESSEN, 2008). A vitamina E apresentou correlação positiva e significativa com a SOD ( $r=0,41$  e  $p=0,04$ ), em estudos experimentais e *in vivo* o aumento dos níveis da SOD e da GPxs foram associados com a suplementação de vitamina E (IRANLOYE, 2011; AL-MALKI, 2012; SHINDE, 2011).

Sumarizando, a população estudada, independente da doença, apresenta déficit nutricional. O excesso de peso e o consumo inadequado de alimentos prejudicam a resposta imunológica do organismo, compromete o equilíbrio do status antioxidante/oxidante e a resposta inflamatória. Apesar destes achados estarem presentes tanto nos controles como nos pacientes com hanseníase, nos indivíduos com a doença, este desequilíbrio pode afetar a evolução clínica da doença, em relação à resposta ao tratamento, aparecimento de manifestações inflamatórias como as reações hansênicas e lesão neurológica (UEDA, 2009; ZANONI, 2002). No entanto, o principal resultado deste trabalho é um aumento da CAOT, o qual sobrepujou os consumos de substância com efeito oxidante, como o ferro e lipídios. Este resultado não é observado em outras doenças causadas por agentes intracelulares como na tuberculose, sendo improvável que seja devido a uma reação à inflamação tecidual, desde que na tuberculose há muito mais inflamação e sintomas sistêmicos do que na hanseníase. Assim, é possível que a *M. leprae* tenha algum papel na ativação da CAOT, que evitaria os mecanismos de sua destruição pelos fagócitos, desde que este bacilo é muito bem adaptado à espécie humana e produz uma doença mais silenciosa do que a *M. tuberculosis*.



Concluir que o déficit alimentar de vitamina D esteja associado à aquisição da doença não é pertinente, pois este também aparece nos controles. Como estes controles residem nas mesmas casas dos pacientes esses achados podem ser explicados por estes partilharem os mesmos hábitos alimentares. No entanto, como a vitamina D tem diversos efeitos antimicrobianos e reguladores da resposta imune, tanto os pacientes como os controles têm maior risco de adquirir a doença. O baixo consumo de vitamina D, somado a aspectos genéticos, pode explicar a distribuição familiar da doença (revisado em MELENDEZ, 2006). Considerando a importância e simplicidade da interferência nutricional no controle dos déficits nutricionais, estudos com intervenções dietoterápicas podem ser realizados nesta doença, a fim de confirmar na prática clínica a importância dos nutrientes no controle da hanseníase.

## 9. Conclusão

1. A população de pacientes e controles apresenta excesso de peso. Ao comparar os valores da prega cutânea tricipital com a circunferência muscular do braço, a primeira apresentou valores maiores. A prega cutânea tricipital apresentou correlação positiva com peso e com o índice de massa corporal. Enquanto que a circunferência muscular do braço apresentou correlação negativa com a ingestão de lipídios. Estes dados sugerem que o excesso de peso seja proveniente de tecido adiposo e não muscular consequente à má nutrição.
2. Em relação ao consumo dietético a maioria dos indivíduos apresentou consumo inadequado ( $< \text{EAR}$ ) para vitamina D, A, E. Vale ressaltar que 100% da população apresentou consumo inadequado de vitamina D. Não houve diferença no consumo alimentar entre os dois grupos estudados.
3. Na avaliação dos dados sanguíneos a CAOT foi maior nos pacientes do que nos controles. Essa capacidade antioxidante aumentada pode interferir no clearance do *M. leprae*. Considerando a capacidade oxidante do ferro e dos lipídios, a CAOT dos pacientes sobrepujou os consumos desses nutrientes, pois os pacientes apresentaram uma relação entre o ferro e a CAOT e lipídios e CAOT inferior às dos controles.

## 10. Referências Bibliográficas

ABBAS. A. K; LICHTMAN, A.H; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 273-77, 2008.

ACUÑA, K; CRUZ,T. Avaliação do Estado Nutricional de Adultos e Idosos e Situação nutricional da População Brasileira. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 48, n. 3, p. 345-61, 2004.

ALBERT, B; et al. Biologia molecular da célula. 4ª ed, Porto Alegre: Artmed, p. 1363-4, 2004.

AL-MALKI, A.L; MOSELHY, S. Protective effect of vitamin E and epicatechin against nicotine-induced oxidative stress in rats. Toxicol Ind Health, v. 26, n. 1, p. 74-7, 2012.

ALTER, A; ALCAIS, A; ABEL, L; SCHURR, E. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. Hum Genet, v. 123, n. 3, p. 227-35, 2008.

AMES, B.N; SHIGENAGA, M.K; HAGEN, TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative disease of aging. Proc Natl Acad Sci, v. 90, n. 17, p. 7915-22,1993.

ANDERSON, R; OOSTHUIZEN, R; MARITZ, R; THERON, A; VAN RENSBURG, A.J. The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers. Am J Clin Nutr, v. 33, n. 1, p. 71-6,1980.

ARANHA, F.Q; et al. O Papel da vitamina C sobre as alterações orgânicas no idoso. Rev. Nutr, v. 13, n. 2, p. 89-97, 2000.

AZZINI, E; POLITO, A; FUMAGALLI, A; INTORRE, F; VENNERIA, E. Mediterranean Diet Effect: an Italian Picture. Nutrition Journal v. 10, n, 125, p. 1-8, 2011.

BANDEIRA, F; GRIZ, L; DREYER, P; EUFRAZINO, C; et al. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. Arq Bras Endocrinol Metab v. 50, n. 4, p. 640-46, 2006.

BARBOSA, K.B.F; COSTA, N.M.B; ALFENAS, R.C.G; PAULA, S.O; MININ, V.P.R; BRESSAN, J. Oxidative stress: assessment of biomarkers. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr*, v. 33, n. 2, p. 111-28, 2008.

BARBOSA, E; MOREIRA, E.A.M; FAINTUCH, J; PEREIRA, M.J.L. Suplementação de antioxidantes: enfoque em queimados. Rev. Nutr, v. 6, n. 20, p. 693-702, 2007.

BIERE, J.G; TOLLIVER, T.J; CATIGNANI, L.G. Simultaneous determination of  $\alpha$ -tocopherol and retinol im plasma or rel cells by high pressure liquid chromatography. Am. J. Clin. Nutr, v. 32, p. 2143-9, 1979.

BOGDAN, C; ROLLINGHOFF, M; DIEFENBACH, A. Nitric Oxide in Leishmaniasis. Fang KLUWER academic/Plenum Publishers. v.17, p.361-77, 1999.

BRITTON W.J; LOCKWOOD D.N. Leprosy. The Lancet, v. 363, n. 9416, p. 1209-19, 2004.

CALDER, P.C; KEW, S. The immune system: a target for functional foods? *British Journal of Nutrition*, v. 88, n. S2, p. 165-176, 2002.

CALDER, P.C; JACKSON A.A. Under-nutrition, infection and immune function. *Nutr Res Rev*, v. 13, n. 1, p. 3-29, 2000.

CARNEIRO, M.F; RHODEN, C.R; AMANTÉA, S.L; BARBOSA, F.Jr. Low concentrations of selenium and zinc in nails are associated with childhood asthma. *Biol Trace Elem Res*, v. 144, n. 1-3, p. 244-52, 2011.

CARVALHO, L.P; et al. Differential immune regulation of activated T cells between cutaneous and mucosal leishmaniasis as a model for pathogenesis. *Parasite Immunol*, v. 29, n.5, p. 251-8, 2007.

CAVALCANTE, A.A.M; PEIORE, S.E; FRANCESCHINI, S.C.C. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. *Rev. Bras. Saúde Matern Infant*, v. 4, n. 3, p. 229-40, 2004.

CHANDRA, R.K; KUMARI, S. Nutrition and Immunity: An overview. *J. Nutr*, v. 124, n. 8, p. 1433-5, 1994.

CHOCANO-BEDOYA, P; RONNENBERG, A.L. Vitamin D and tuberculosis. *Nutrition Reviews*. v.67, n. 5, p. 289-93, 2009.

COURA, J.R. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 149-58, 2005.

CUI, J; XIAO, Y; SHI, Y.H; WANG, B; LE, G.W. Lipoic acid attenuates high-fat-diet-induced oxidative stress and B-cell-related immune depression. *Nutrition*, v. 28, n.3, p. 275-80, 2012.

DAWSON, H.D; LI, N.Q; DECICCIO, K.L; NIBERT, J.A; ROSS, A.C. Chronic marginal vitamin A status reduces natural killer cell number and activity and function in aging Lewis rats. *J Nutr*, v. 129, n. 8, p. 1510-7, 1999.

DIFFEY, B; VAZ, M; SOARES M.J, JACOB, A.J.W; PIERS, L.S. The effect of leprosy-induced deformity on the nutritional status of index cases and their household members in rural South India: a socio-economic perspective. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 54, n.8, p. 643-9, 2000.

DIXIT, V.D. Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span. *J Leukoc Biol*, v. 84, n. 4, p. 1-11, 2008.

FAIRWEATHER-TAIT, S.J; BAO, Y; BROADLEY, M.R; COLLINGS, R; FORD, D; HESKETH, J.E; HURST, R. Selenium in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 14, n. 7, p. 1337-1383, 2011.

FIGUEIREDO, I.C.R; JAIME, P.C; MONTEIRO, C.A. Fatores associados ao consumo de frutas, legumes e verduras em adultos da cidade de São Paulo. *Rev. Saúde Pública*; v. 42, n. 5, p. 777-85, 2008.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*, v. 34, n. 11, p. 2540-5, 1981.

GARY, L.L; DONALD, A.W; NEIL, B; MARC, K.D. HPLC Method for 25-Hydroxyvitamin D Measurement: Comparison with Contemporary Assays. *Clinical Chemistry*, v. 52, n.6, p. 1120-6, 2006.

GIBNEY, K.B; et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*, v. 46, n. 1, p. 443-6, 2008.

GIBSON, R. S. Principles of nutritional assessment. Oxford University Press, New York, 2<sup>a</sup> ed. p. 477-508, 2005.

GIBSON, R. S. Food consumption of individuals. In: Principles of nutritional assessment. Oxford University Press, New York, 1<sup>a</sup> ed. p.37-54, 1990.

GOLUBOVIĆ, S; STANKOVIĆ, I; RISTIĆ, L; COSIĆ, V; DORDEVIĆ, I; RADOVIĆ, M. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis. *Med Pregl*, v. 63, n. 7-8, p. 450-3, 2010.

HOEBE, K; JANSSEN, E; BEUTLER, B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol*, v. 5, n. 10, p. 971- 4, 2004.

INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary reference intakes. Washigton, DC: National Academic Press, p. 543, 2006.

INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washigton, DC: National Academic Press; 2010.

IRANLOYE, B.O; OLUDARE, G.O. Garlic and vitamin E provides antioxidant defence in tissues of female rats treated with nicotine. *Niger J Physiol Sci*, v. 23, n.1, p. 103-7, 2011.

JYOTHI, P; RIYAZ, N; NANDAKUMAR, G; BINITHA, M.P. A study of oxidative stress in paucibacillary and multibacillary leprosy. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol*, v. 74, n.1, p. 74-80, 2008.

KEYS, A; FIDANZA, F; KCARVONEN, M.J; KIMURA, N; TAYLOR, H.L. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis*, v. 25, n. 6, p. 329-43, 1972.

KHANDAPANI ,T; MISHRA, B.K. Health Problems and Nutritional Status of Selected Leprosy Victims of Burla Town, Orissa, India. *Current Research Journal of Social Sciences* v. 2, n. 6, p. 350-7, 2010.

KOURY, J.C; DONANGELO, C.M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. *Rev. Nutr. Campinas*, v. 16, n. 4, p. 433-441, 2003.

LEITE, H.P; SARNI, R.S. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Rev Bras Nutr Clin*, v. 18, n. 2, p. 87-94, 2003.

LIMA, E.S; ROLAND, I.A; MAROJA, M.F; MARCON, J.L. Vitamin A and lipid peroxidation in patients in with different forms of leprosy. *Rev. Inst. Med. Trop*, v. 49, n. 4, p. 211-4, 2007.

LIU, P.T; et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, v. 311, n. 5768, p. 1770-3, 2006.

LOPES, A.C.S; et al. Consumo de nutrientes em adultos e idosos em estudo de base populacional: Projeto Bambuí. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 1201-9, 2005.

LOWE, D.M; REDFORD, P.S; WILKINSON, R.J; O'GARRA, A; MARTINEAU, A.R. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe? *Trends Immunol*, v. 33, n. 1, p. 14-25, 2012.

LU'O'NG, K.V; NGUYÊN, L.T. Role of the Vitamin D in Leprosy. *Am J Med Sci*, 2012.

MAGGINI, S; WINTERGERST, E.S; BEVERIDGE, S; HORNIG, D.H. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Rev. British journal of nutrition*, v. 98, n. S1, p. 29-35, 2007.

MARQUES, C.D.L; DANTAS, A.T; FRAGOSO, T.S; DUARTE, A.L.B.P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.

MARTINEAU, A.R; et al. IFN- $\gamma$ - and TNF- independent vitamin D-inducible human suppression of Mycobacteria: The role of cathelicidin LL-37. *The Journal of Immunology*, v. 178, n. 11, p. 7190-8, 2007.

MATÉS, J.M; GOMEZ, C.P; CASTRO, I.N. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clinical Biochemistry*, v. 32, n. 8, p. 595-603, 1999.

MCLAREN, D; FRIGG, M. Manual de ver y vivir sobre los trastornos por deficiencia de vitamina A (VADD). Washington: OPAS/OMS; 1999.

MEDZHITOV, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, v. 449, n. 7164, p. 819-826, 2007.

MELÉNDEZ, E; FUENTES, J; RODRÍGUEZ, G. Lepra Conyugal. *Rev. salud pública*, v. 8, n. 1, p. 24-32, 2006.

Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php>>. Acesso em 5. Jun. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças infecciosas e parasitárias. Guia de Bolso. 7ª edição, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude>>. Acesso em 21. Set. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), Brasília, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil. Brasília; 2008.

Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional>>. Acesso em 10 de março, 2011.

MORA, J.R; IWATA, M; ANDRIAN, U.H.V. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol*, v. 8, n. 9, p. 685-698, 2008.

MONTENEGRO, R.M.N; ZANDONADE, E; MOLINA, M.D.C.B; MOREIRA, M. Avaliação nutricional e alimentar de pacientes portadores de hanseníase tratados em unidades de saúde da grande Vitória, Estado do Espírito Santo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 44, n. 2, p. 228-31, 2011.

MOULIN, C.M; MARGUTI, I; PERON, J.P.S; RIZZO, LV; HALPERN, A. Impact of adiposity on immunological parameters. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n. 2, p. 183-189, 2009.

MULLIN, G.E; DOBS, A. Vitamin D and Its Role in Cancer and Immunity: A Prescription for Sunlight. *Nutrition in Clinical Practice*, v. 22, n. 3, p. 305-22, 2007.

MURRAY,R.K; GRANNER,D.K; MAYES,P.A; RODWELL,V.W. Harper: bioquímica. 9ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.

NADEEM, A; SUNIL, K.C; ANBRIN, M; HANUMANTHRAO, G.R. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J. Allergy clin immunol*, v. 111, n. 1, 2002.

NÈVE, J. Selenium in Nutrition and Therapeutics. *Principles of Medical Biology*, v. 8, n. 50, p. 985-994, 1997.

NNOAHAM, K.E; CLARKE, A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, v.37, n. 1, p. 113-9, 2008.

NSAGHA, D.S; et al. Elimination of leprosy as a public health problem by 2000 AD: an epidemiological perspective. *Pan Afr Med J*, v. 9, n. 4, 2011.

OH,Se-Y; PAIK, H.Y; JU, D. Dietary Habits, Food Intake and Functional Outcomes in Those with a History of Hansen's Disease in Korea. *International Journal of Leprosy*, v. 66, n.1, p. 34-42, 1997.

PALACE, V.P; KHAPER, N; QIN, Q; SINGAL, P.Q. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 26, n. 5-6, p. 746-61, 1999.

PRASAD, A.S. Effects of zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med*; v. 13, n. 1, p. 1-20, 2000.

PRASAD, A.S. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*; v. 182, n. 1, p. 62–68, 2000.

RAMAKRISHNAN, K; et al. Selenium levels in persons with HIV/tuberculosis in India, Madurai City. *Clin Lab*, v.58, n. 1-2, p. 165-8, 2012.

RAMALHO, A.R; FLORES, H; SAUNDERS, C. Hipovitaminose A no Brasil: um problema de saúde pública. *Rev Panam Salud Publica* v. 12, n. 2, 2002.

REDDY, Y.N; MURTHY, S.V; KRISHNA, D.R; PRABHAKAR, M.C. Role of free radicals and antioxidants in tuberculosis patients. *Indian J Tuberc*, v. 51, n. 4, p. 213-18, 2004.

REYES, G.C; SÁNCHEZ, I.R; CALZADA-MENDOZA, C.C; OLIVARES-CORICHI, I.M. Disfunción endotelial y estrés oxidativo. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, v. 14, n. 4, p. 233-36, 2006.

ROY, S.F; SAHA, B; HAZRA, S.K; MASCIE-TAYLOR, C.G; HILL, AV. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J Infect Dis*, v. 179, n. 1. p.187-91, 1999.

SACKESSEN, C; et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, v. 122, n. 1, p.78-85, 2008.

SANTIAGO, B.R; et al. Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infection and Immunity*, v. 76, n. 3, p. 935-41, 2008.

SCOLLARD D.M. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev*, v. 79, n. 3, p. 242-53, 2008.

SCOLLARD, D.M. Leprosy is (still) here, but recognition is often delayed. *South Med J*, v. 101, n. 6, p.583, 2008.

SCOLLARD, D.M; ADAMS, L.B; GILLES, T.P; KRAHENBUHL, J.L; TRUMAN, R.W; WILLIAMS D.L. The continuing challenges of leprosy. *Clinical microbiology reviews*, v. 19, n. 2, p. 338-81, 2006.

SELVARA, J.P; CHANDRA, G; JAWAHAR, M.S; RANI, M.V; RAJESHWARI, D.N; ARAYANAN, P.R. Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of Bsm I, Apa I, Taq I, and Fok I Polymorphisms on macrophage phagocytosis and lympho proliferative response to *Mycobacterium tuberculosis* antigen in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol*, v.24, n.5, p. 523-32, 2004.

SHINDE, S.N; DHADKE, V.N; SURYAKAR; A.N. Evaluation of Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus and Follow-up Along with Vitamin E Supplementation. *Indian J Clin Biochem*, v. 26, n. 1, p. 74-7, 2011.

SIMON, M; SCHERLOCK, J. DUTHIE, M.S; DE JESUS, A.R. Clinical, immunological, and genetic aspects in leprosy. *Drug Development Research*, v.72, n. 6, p. 509-27, 2011.



SIQUEIRA, E.M.A; ALMEIDA, S.G; ARRUDA, S. Papel adverso do ferro no organismo. *Comum Ciênc Saúde*, v. 17, n. 3, p. 229-36, 2006.

SHAPIRA, Y; LEVIN, N.A; SHOENFELD, Y. Mycobacterium tuberculosis, autoimmunity, and vitamin D. *Clinic Rev Allerg Immunol*, v. 38, n. 2-3, p. 169-77, 2009.

STEPHENSEN, C.B. Vitamin A, infection, and immunity. *Annu Rev Nutr*, v. 21, p. 167-92, 2001.

TAHA, D.A; THANOON, I.A.J. Antioxidant Status, C-Reactive Protein and Iron Status in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *J. SQU Med*, v. 10, n. 3, p. 361-69, 2010.

UEDA, N; et al. Correlation between neurological dysfunction with vitamin E deficiency and gastrectomy. *J Neurol Sci*, v. 287, n. 1-2, p. 216-20, 2009.

VAN, L.M; WEST, C.E; VAN DER MEER, J.W; WIERINGA, F.T; SEMBA, R.D. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur J Clin Nutr*, v. 59, n. 4, p. 526-32, 2005.

VASCONCELOS, S.M.L; et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim. Nova*; v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.

VILLAMOR, E; FAWZI, W.W. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with nutritional outcome. *Clin Microbiol Rev*, v. 18, n. 3, p. 446-64, 2005.

WAITZBERG, D.L. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

WANASEN, N; MACLEOD, C.L; ELLIES, L.G; SOONG, L. L-arginine and cationic amino acid transporter 2B regulate growth and survival of Leishmania amazonensis amastigotes in macrophages. *Infect Immun*, v. 75, n.6, p. 2802-10, 2007.

WANG, X; CHERYL, A; MARK, B. Retinoic acid enhances the production of IL-10 while reducing the synthesis of IL-12 and TNF- $\alpha$  from LPS-stimulated monocytes/macrophages. *J of Clinical Immunology*, v. 27, n. 2, p. 193-200, 2007.

WIERINGA, F.T; DIJKHUIZEN, M.A; WEST, C.E; VAN DER VEN-JONGEKRIJG, J; VANDERMEER, J.W. Reduced production of immunoregulatory cytokines in vitamin A- and zinc-deficient Indonesian infants. *Eur. J. Clin.Nutr*, v. 58, n. 11, p. 1498-504, 2004.

WINTERGERST, E.S; MAGGINI, S; HORNIG, D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*, v. 51, n. 4, p. 301-23, 2007.

WINTERGERST, E.S; MAGGINI, S; HORNIG, D.H. Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions. *Ann Nutr Metab*, v. 50, n. 2, p. 85-94, 2006.

WOLFGANG, M. The Function of Zinc Metallothionein: A Link between Cellular Zinc and Redox State. J. Nutr, v. 130, n. 5, p. 1455-58, 2000.

WOOD, R.J. Assessment of marginal zinc status in humans. J Nutr, v. 130, n. 5, p. 1350-54, 2000.

World Health Organization (WHO). Disponível em: <<http://www.who.int/lep/en/>>. Acesso em 5. Jun.2009.

World Health Organization (WHO). Global prevalence of vitamin A deficiency <sup>3</sup>/<sub>4</sub> micronutrient deficiencies information system. Workingpaper no 2. Geneva: WHO; 1995.

ZASLOFF, M. Fighting infections with vitamin D. Nat Med, v. 12, n. 4, p. 388-90, 2006.

ZABOTTO, C. B. et al. Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos: utensílios e Porções. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição – Ministério da Saúde -Secretaria de Programas Especiais. Goiânia: UFG, p. 74, 1996.

ZANONI, J.N; FREITAS, P; MIRANDA NETO, M.H. Neuropatias periféricas associadas ao diabetes: contribuições da vitamina e para o seu tratamento e prevenção. Arq ciência saúde UNIPAR, v. 6, n. 3, p. 141-4, 2002.

## APÊNDICEA. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### CONSENTIMENTO INFORMADO PARA O ESTUDO DO ESTADO NUTRICIONAL EM HANSENÍASE

NOME DO PROJETO: AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ASPECTOS NUTRICIONAIS NA HANSENÍASE

Registro.HU: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

**Investigador Principal:** Cecília Maria Passos Vázquez, nutricionista e mestrand. Tel: (79) 9995-7999.

#### Convite e Objetivo:

Você é convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo entender se o seu estado nutricional pode contribuir com o surgimento ou dificuldade no tratamento da Hanseníase e Leishmaniose. Este estudo incluirá 40 pessoas ou todos os pacientes novos com confirmação desta. Caso decida participar do estudo você será solicitado(a) assinar este formulário de consentimento.

**Participação voluntária:** A sua participação é voluntária. Você pode decidir não participar do estudo em qualquer momento, sem perder os benefícios dos cuidados médicos prestados e de seu tratamento. Caso, após aceite participar, resolva descontinuar sua participação, isto será feito sem qualquer prejuízo para você. Participando ou não do estudo você receberá o medicamento utilizado para o tratamento da Hanseníase.

**Finalidade do estudo:** Este estudo vai entender se a sua alimentação contribuiu para o surgimento ou a piora desta doença. Para isto estudaremos o seu sangue dosando a capacidade antioxidante, iremos também realizar uma avaliação nutricional no qual vamos aferir sua altura, peso, circunferência do braço e prega tricipital e por último iremos aplicar um questionário referente à sua alimentação (recordatório de 24 horas), este último questionário será aplicado 2 a 3 vezes durante a pesquisa.

**Procedimentos:** Caso você concorde em participar do estudo, você doará 5 ml de sangue para a pesquisa do estado nutricional.

**Duração do estudo:** Após a assinatura do termo de consentimento sua participação no estudo é de 2 anos, a contar do primeiro dia de tratamento, caso você tenha Hanseníase ou Leishmaniose. Periodicamente, você será examinado para determinar a cura da doença ou necessidade de utilização de novo tratamento, que também lhe será fornecido gratuitamente.

**Confidencialidade:** Qualquer informação obtida durante este estudo só será do conhecimento da equipe médica e do órgão que protege o indivíduo em pesquisas (Comitê de ética do Hospital Universitário) Você e qualquer participante desse estudo não será identificado por nome nas publicações dos resultados do estudo. Apenas os representantes do Comitê de Ética em Pesquisa poderão ver sua ficha clínica.

**Análises de riscos e benefícios:** A retirada de seu sangue e de um pedaço da ferida são feitos se você tiver ferida, ainda antes do tratamento, para confirmar o diagnóstico da doença. Dor leve na retirada de sangue devido à punção com agulha pode ocorrer. Em casos raros a retirada de sangue provoca sangramento ou mancha roxa na pele. Como anestesia local é utilizada, a retirada de um pedaço da ferida não é acompanhada de dor. O tratamento que você receberá é igual ao que todos os pacientes receberão participando ou não do estudo. A participação lhe trará como benefício um acompanhamento clínico mais freqüente. Você deve retornar às consultas médicas regularmente de acordo com marcação de seu cartão do Ambulatório do HU

**Custos:** Você não terá custos com o tratamento. Você não receberá pagamento por sua participação neste estudo.

**Esclarecimentos:** Caso você precise de atendimento médico durante o estudo, você pode contactar um dos seguintes Médicos pelo telefone (79)3237-7353: Dra. Amélia Ribeiro de Jesus ou Dr. Roque Almeida.

**Consentimento:** Se você leu o consentimento informado ou este lhe foi explicado e você concorda em participar do estudo, favor assinar o nome abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário para guardar.

Assinatura do participante

---

Data

---

Hora

Assinatura do pesquisador

## Data

---

Hora

Assinatura da testemunha

---

## Data

---

Hora

## **APÊNDICE B. Orientação para Realização e Preenchimento do Recordatório de 24 Horas.**

### **MANUAL DO ENTREVISTADOR – RECORDATÓRIO DE 24 HORAS**

O método recordatório de 24 horas é uma ferramenta utilizada através de entrevista pessoal no qual o indivíduo informa detalhadamente todos os alimentos que foram consumidos no dia anterior à entrevista, com quantidades, horários e locais de realização das refeições. O sucesso deste método está na dependência da capacidade de memória e cooperação do entrevistado, bem como da habilidade do entrevistador em estabelecer um bom diálogo com o entrevistado. O seguimento da metodologia proposta proporcionará respostas precisas e não tendenciosas.

**1º Passo:** Perguntar para o entrevistado:

“A Sra. (Sr.) pode me informar, por favor, tudo o que comeu ou bebeu ontem, o dia todo, começando pelo primeiro alimento ou bebida consumido”?

Transcreva tudo o que for dito, sem se preocupar ainda com quantidades. Não diga nada e não interrompa a pessoa entrevistada.

**2º Passo:** “A Sra. (Sr.) pode me informar o horário (mais ou menos) e o lugar de realização das refeições?”

Anote os horários e lugar informado e com quem estava sendo realizada cada refeição.

**3º Passo:** Retorne à descrição dos alimentos e pergunte sobre as quantidades em medidas caseiras de cada alimento ou preparação que tenham sido consumidos.

**“Quanto você comeu deste alimento”?**

- a) No caso de alimento como frutas, pães, biscoitos e ovos, perguntar quantas unidades foi consumido. Exemplo: 1 fatia de pão de forma, 1 pão francês, 1 banana prata, 1 maçã, 1 biscoito recheado, etc.
- b) Se for possível, registre a marca comercial e a variedade dos alimentos (banana prata, maçã).
- c) No caso específico de alimentos compostos, por exemplo: café com leite, vitaminas, mingaus, sopas. Pergunte os ingredientes da preparação, as quantidades e medidas utilizadas na composição.

- d) Para alimentos como carnes (bovina, frango, peixe, porco, fígado) utilizar unidades como: fatia (pequena, média, grande), pedaço (pequeno, médio, grande), posta (pequena, média, grande).
- e) Registre se a preparação da carne foi cozida, assada, grelhada, frita, milanesa, etc.
- f) No caso de verduras e legumes. Perguntar os ingredientes da salada.
- g) Preparações habituais como arroz, feijão e macarrão utilizar as medidas caseiras de referência (colher de sopa, colher de servir, concha, pegador de macarrão).
- h) Não fazer perguntas tendenciosas. Exemplo: Você tomou café da manhã? Você come pouco?

Estando o entrevistador dentro do domicílio, em caso de dúvidas em relação às medidas caseiras, poderá solicitar à apresentação do utensílio.

A equipe deverá ter pelo menos 03 horas de treinamento com profissional nutricionista. O treinamento deverá incluir apresentação de kit básico de medidas caseiras e álbum fotográfico para auxiliar na padronização da informação coletada.

## **APÊNDICE C. Orientação para Realização da Antropometria**

### **MANUAL DO ANTROPOMETRISTA**

Para realizar a antropometria é importante conversar e explicar aos pacientes como será realizado cada procedimento.

#### **Para Realização do Peso**

**1º Passo** – Calibrar e, em seguida, travar a balança.

**2º Passo** – Solicitar que o paciente retire os calçados, acessórios e objetos que estejam nos bolsos.

**3º Passo** – Solicitar que ele suba no centro da plataforma da balança travada, em posição firme e com os braços estendidos ao longo do corpo.

**4º Passo** – Destruar a balança e deslocar os pesos até que a agulha coincida com o fiel, indicando haver atingido o peso do paciente.

**5º Passo** – Verificar a leitura do peso com cautela e atenção, a frente da balança.

**6º Passo** – Após verificar que a agulha coincide com o fiel a balança deverá ser travada.

**7º Passo** – Realizar a leitura em seguida.

**8º Passo** – Anotar o peso no formulário.

#### **Para Realização da Altura**

**1º Passo** – Posicionar o paciente, com a cabeça livre de adereços, no centro da base do estadiômetro. Mantê-lo de pé, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, com a cabeça erguida olhando para um ponto fixo na altura dos olhos (linha do horizonte).

**2º Passo** – Os ossos internos dos calcanhares devem se tocar, bem como a parte interna dos joelhos. Unir os pés, fazendo um ângulo reto com as pernas e favorecendo o equilíbrio do indivíduo em posição bem ereta.

**3º Passo** – Abaixar o esquadro móvel do equipamento, fixando-o contra a cabeça com pressão para comprimir o cabelo. Solicitar que o paciente desça da base do estadiômetro.

**5º Passo** – Realizar a leitura da estatura sem soltar a parte móvel do equipamento.

**6º Passo** – Anotar o resultado no formulário.

### **Para Realização da Circunferência braquial**

**1º Passo** – Posicionar o paciente com os braços relaxados ao lado do corpo.

**2º Passo** – Marcar e medir o ponto médio entre o acrômio e o olecrânio.

**3º Passo** – Realizar a leitura com o auxílio de uma fita métrica inelástica.

**4º Passo** – Anotar o resultado no formulário.

### **Para Realização da Dobra Cutânea Tricipital**

A dobra cutânea tricipital será realizada por meio da utilização de um adipômetro (Langer). As medidas deverão ser realizadas no braço não dominante com o paciente de pé, em posição relaxada.

#### **Dobra Cutânea Tricipital**

**1º Passo** – Posicionar o paciente de costas para o examinador, com o braço relaxado ao lado do corpo.

**2º Passo** – Marcar e medir o ponto médio entre o acrômio e o olecrânio.

**3º Passo** – Com os dedos polegar e indicador da mão direita, o examinador deve subelevar o tecido subcutâneo acima do músculo tríceps, de maneira que não contemple o músculo.

**4º Passo** – Realizar a medição da dobra no braço não dominante relaxado e caído lateralmente.

**5º Passo** – Segurar a dobra cutânea e realizar a leitura com o auxílio do adipômetro, no milímetro mais próximo.

**6º Passo** – Realizar a leitura e anotar o resultado no formulário.

Observação: Para aumentar a precisão das medidas e a confiabilidade dos dados recomenda-se que sejam realizadas três medidas, calculando-se posteriormente, a média dos valores obtidos.



**Referências Bibliográficas:**

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância alimentar e nutricional – Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informações em serviços de saúde. Publicação da CGPAN do Ministério da Saúde e OPAS, com a parceria da Fiocruz e do Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

FISBERG, R. M.; SLATER, B.; MARTINI, L. A. Métodos de Inquéritos Alimentares. In: FISBERG, R. M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D. M. L.; MARTINI, L. A. Inquéritos Alimentares: métodos e bases científicas. 1.ed. São Paulo: Manole, p.2-7, 2005.

GIBSON, R.S. Food consumption of individuals. In: Principles of nutritional assessment. Oxford University Press, p.37-54, 1990.

SLATER, B.; MARCHIONI, D. L.; FISBERG, R. M. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. Rev. De Saúde Pública. São Paulo: v. 38, n. 4, p. 599-605, 2004.

VASCONCELOS, A. G. V. Avaliação nutricional de coletividades. Santa Catarina: Editora da UFSC. 146 p. 1993.

VASCONCELOS, S. M. L. Manual de Avaliação nutricional de enfermos nas diversas etapas da vida. Alagoas: Edufal. 149 p. 2003.

ZABOTTO, C. B. et al. Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos: utensílios e Porções. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição – Ministério da Saúde -Secretaria de Programas Especiais. Goiânia: UFG, 1996. 74 p.

## APÊNDICE D - Questionário da Avaliação do Estado Nutricional

### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nº do Estudo: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Data da Consulta: ----/----/-----

Início do tratamento: ----/----/-----

Uso de medicamento/suplementos: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Forma clínica ☐ HV ☐ HT ☐ HD ☐ HI ☐ não determinada

### II – MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS e Dados Sanguíneos

PARÂMETROS	RESULTADO	RESULTADO	RESULTADO	MÉDIA TOTAL
PESO ATUAL (kg)				
ALTURA (cm)				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
CB (cm)				
PCT (mm)				
CMB (cm)				
CAOT (Mmol)				
SOD (U/mL)				

## APÊNDICE E - Recordatório de 24 Horas

Preencher detalhadamente o que o participante consumiu no dia de ontem. Não esquecer de especificar horário, local e quantidade de alimentos consumidos (em medidas caseiras, por exemplo, 3 colheres de sopa de arroz; 1 copo de requeijão de leite desnatado; 2 fatias finas de queijo minas; 1 prato fundo de salada, etc.)

Nº do estudo: \_\_\_\_\_ Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dia da semana e data do recordatório \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

REFEIÇÃO	ALIMENTOS	QUANTIDADE	OBSERVAÇÃO
<b>Desjejum</b>			
Horário: _____			
Local: _____			
<b>Colação</b>			
Horário: _____			
Local: _____			
<b>Almoço</b>			
Horário: _____			
Local: _____			
<b>Lanche</b>			
Horário: _____			
Local: _____			
<b>Jantar</b>			
Horário: _____			
Local: _____			
<b>Ceia</b>			
Horário: _____			
Local: _____			