

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS NUTRICIONAIS

**ESTADO NUTRICIONAL E PERFIL BIOQUÍMICO DE ZINCO E  
SELÊNIO EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE IGA.**

CAMILA GOMES KOMATSU

ARARAQUARA

2012

CAMILA GOMES KOMATSU

Estado Nutricional e Perfil Bioquímico de Zinco e Selênio em Pacientes  
com Deficiência de IgA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Nutricionais.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro.

ARARAQUARA

2012

### **Ficha Catalográfica**

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

K82e Komatsu, Camila Gomes  
Estado nutricional e perfil bioquímico de zinco e selênio em pacientes com deficiência de IgA / Camila Gomes Komatsu. – Araraquara, 2012  
60 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição  
Orientador: Anderson Marliere Navarro

1. Deficiência de IgA. 2. Zinco. 3. Selênio. 4. Estado nutricional. 5. Imunodeficiência. I. Navarro, Anderson Marliere, orient. II. Título.

**CAPES: 50700006**

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro

Orientador

---

Profa. Dra. Telma Maria Braga Costa

---

Profa. Dra. Flávia Queiroga Aranha de Almeida

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Andrade Chagas, que em seu curto tempo de vida contribuiu grandiosamente para a ciência da Nutrição, e deixou seus conhecimentos e a paixão pela ciência plantados no coração de todos os seus alunos.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por me dar luz e força todos os dias para estudar e ter sede de conhecimento.

Agradeço aos meus pais, por todo o apoio e suporte para meus estudos, e por serem meus maiores exemplos de dignidade, honestidade e garra.

Agradeço ao meu noivo, pela ajuda e compreensão nos momentos mais difíceis, e por me ensinar que as coisas são sempre mais fáceis do que parecem.

Agradeço à minha irmã, que mesmo de longe, está sempre torcendo e vibrando com todas as minhas conquistas.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro, pelos conhecimentos a mim passados, pela paciência e pela dedicação.

Agradeço ao Prof. Dr. Pêrsio Roxo Júnior, pelo aprendizado e pela disponibilidade em me auxiliar sempre que necessário.

Agradeço aos pacientes e seus responsáveis que participaram deste trabalho, que perderam algumas horas de seu dia para contribuírem com a ciência.

Agradeço às minhas colegas do mestrado Gisele, Fabiana e Taila, pela amizade construída e pelo companheirismo nos momentos em que não parecia haver nenhuma solução.

Agradeço à técnica do laboratório Paula Payão, que estava sempre disponível, mesmo que muito atarefada, para ensinar e compartilhar seus conhecimentos.

Agradeço à CAPES, pela bolsa concedida.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMPc – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico  
CMB – Circunferência muscular do braço  
DCT – Dobra cutânea tricipital  
DIgA – Deficiência de IgA  
DNA – Ácido Desoxirribonucleico  
DRI – *Dietary Reference Intake*  
EAR – *Estimated Average Requirements*  
ESID – Sociedade Européia para Imunodeficiências  
GPx – Glutathiona peroxidase  
HCFMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
IgA – Imunoglobulina A  
IgG – Imunoglobulina G  
IgM – Imunoglobulina M  
IL – Interleucina  
IMC – Índice de Massa Corporal  
INF- $\alpha$  - *Interferon alpha*  
INF- $\gamma$  – *Interferon gamma*  
LPS - Lipopolissacarídeos  
MAPKs – Proteínas Quinases ativadas por Mitógenos  
MHC – *Major Histocompatibility complex* (Complexo principal de histocompatibilidade)  
NAC – n-acetilcisteína  
NK – Células *Natural Killers*  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
PAGID – Grupo Pan-americano para Imunodeficiências  
PGE<sub>2</sub> – Prostaglandina E<sub>2</sub>  
PTPs – Proteína tirosina fosfatases  
RDA – *Recommended Dietary Allowance*  
TGF- $\beta$  – Fator de transformação do crescimento beta  
TLR-4 – *Toll Like Receptor 4*  
TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral *alpha*  
WHO – Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*)



## RESUMO

A deficiência da imunoglobulina A (IgA) é definida como níveis séricos de IgA menores que 7mg/dL na presença de níveis séricos normais de IgG e IgM em indivíduos com idade maior que 4 anos. Seus sintomas podem estar associados com doenças como alergias, auto-imunidade, neoplasias e infecções. Diversos nutrientes têm sido descritos por exercerem papel no sistema imunológico, entre eles os minerais zinco e selênio. A deficiência do zinco pode comprometer o sistema imunológico e aumentar a suscetibilidade para doenças graves. Há comprometimento tanto da imunidade inata quanto adaptativa, aumentando a suscetibilidade a infecções por vários patógenos. O selênio é essencial para o funcionamento eficiente de muitos aspectos do sistema imunológico em humanos, e suas funções provavelmente são derivadas das proteínas contendo selênio (selenoproteínas). O presente estudo teve por objetivo avaliar os perfis antropométrico, bioquímico, nutricional e o *status* de zinco e selênio de pacientes deficientes em IgA, bem como avaliar uma possível correlação entre os micronutrientes avaliados com o estado nutricional. Somente 1 indivíduo apresentou déficit nutricional em relação à antropometria. O consumo de zinco se mostrou adequado em quase toda a amostra (75% das crianças, adolescentes e adultos), assim como ocorreu com o selênio (87,5% de todos os indivíduos), o que condiz com os níveis plasmáticos dos minerais (com níveis adequados de selênio em todos os participantes e de zinco em quase todos). Entretanto, os níveis eritrocitários mostram deficiência de ambos os oligoelementos. Apesar de a amostra estudada não apresentar déficit nutricional relativo à antropometria, há deficiência dos minerais analisados nos eritrócitos.

Palavras-chaves: deficiência de IgA, zinco, selênio, estado nutricional, imunodeficiência.

## **ABSTRACT**

The deficiency of immunoglobulin A (IgA) is defined as serum IgA levels lower than 7mg/dL in the presence of normal serum IgG and IgM levels in individuals older than four years. Your symptoms may be associated with diseases such as allergies, autoimmunity, cancer and infections. Several nutrients have been described by exercising role in the immune system, including the minerals zinc and selenium. The zinc deficiency can compromise the immune system and increase susceptibility to serious illnesses. Both innate and adaptive immunity are compromised, increasing susceptibility to infection by various pathogens. Selenium is essential for the efficient operation of many aspects of the immune system in humans, and their functions are probably derived from proteins containing selenium (selenoproteins). The present study aimed to evaluate the anthropometric, biochemical, and nutritional profiles and the status of zinc and selenium in IgA-deficient patients, and to evaluate a possible correlation between the micronutrients assessed nutritional status. Only one subject showed malnutrition in relation to anthropometry. The zinc intake was adequate in almost the entire sample (75% of children, adolescents and adults), as with selenium (87.5% of all individuals), which is consistent with the plasma levels of minerals (with adequate levels of selenium in all participants and zinc in almost all). However, levels of both trace elements were deficient in the erythrocyte. Although the sample has not shown nutritional deficit based on anthropometry, there is a deficiency of minerals analyzed in erythrocytes.

Keywords: IgA deficiency, zinc, selenium nutritional status, immunodeficiency.

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO I**

1 INTRODUÇÃO GERAL.....	12
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo Geral.....	14
2.2 Objetivos Específicos.....	14
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
3.1 Imunoglobulina A.....	15
3.2 Deficiência de IgA.....	16
3.2.1 Definição.....	16
3.2.2 Fisiopatologia.....	16
3.2.3 Prevalência.....	17
3.2.4 Manifestações clínicas.....	17
3.3 Nutrientes e sistema imunológico.....	18
3.3.1 Zinco.....	18
3.3.1.1 Deficiência de zinco.....	19
3.3.1.2 Papel no sistema imunológico.....	20
3.3.1.2.1 Zinco e imunidade inata.....	20
3.3.1.2.2 Zinco e imunidade adaptativa.....	22
3.3.2 Selênio.....	24
3.3.2.1 Deficiência de selênio.....	24
3.3.2.2 Papel no sistema imunológico.....	24
3.3.2.2.1 Selênio e imunidade inata.....	25
3.3.2.2.2 Selênio e imunidade adaptativa.....	27
4 REFERÊNCIAS.....	28

### **CAPÍTULO II – Estado Nutricional e Perfil de Zinco e Selênio de Pacientes com Deficiência de IgA.....**

RESUMO.....	33
1 INTRODUÇÃO.....	34
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	35
2.1 Avaliação Nutricional.....	36
2.1.1 Avaliação Dietética.....	36

2.1.2 Avaliação Antropométrica.....	36
2.1.3 Avaliação de Minerais.....	37
2.1.4 Avaliação Bioquímica.....	37
2.2 Análise Estatística.....	38
3 RESULTADOS.....	38
4 DISCUSSÃO.....	48
5 CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICES	
APÊNDICE 1 – Protocolo de avaliação clínico-nutricional.....	53
APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	58
ANEXO 1 – Cópia da aprovação do trabalho no Comitê de Ética em Pesquisa.....	60

## *Capítulo I*

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

A imunoglobulina A (IgA) é a mais abundante imunoglobulina encontrada em secreções externas, constituindo o principal mecanismo de defesa de mucosas (WOOF e KERR, 2006; CUNNINGHAM-RUNDLES, 2001; YEL, 2010), e sua concentração em secreções luminiais compreende mais de dois terços da produção total de IgA no organismo (YEL, 2010). Desempenha papel fundamental na proteção contra agentes infecciosos e na prevenção contra sensibilização a alérgenos (WOOF et al, 2006). A deficiência de IgA (DIgA) é definida como a diminuição ou ausência dos níveis de IgA sérica na presença de níveis séricos normais de IgG e IgM em indivíduos com idade maior de 4 anos, no qual outras causas de hipogamaglobulinemia tenham sido excluídas (YEL, 2010). Uma parcela significativa dos pacientes é assintomática, porém apresenta suscetibilidade aumentada para infecções recorrentes de vias aéreas superiores e inferiores, infecções gastrointestinais, doença inflamatória crônica intestinal, alergias, condições auto-imunes e neoplasias (YEL, 2010; DOMÍNGUEZ et al, 2012).

Um dos fatores que tem influência nas respostas imunológicas é a nutrição, sendo que a má-nutrição é a maior causa de imunodeficiências secundárias em todo o mundo. Nutrientes isolados, como o selênio e o zinco, tem influência importante nessas respostas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, há uma relação sinérgica entre a má-nutrição e infecção (KOUHKAN et al, 2004).

A deficiência do mineral zinco pode comprometer o sistema imunológico e aumentar a suscetibilidade para doenças graves (ISLAM et al, 2010), sendo que as principais consequências são retardo de crescimento, aumento de doenças infecciosas e prejuízo na função cognitiva (SALGUEIRO et al, 2002). Estudos realizados nos Estados Unidos, Brasil, Guatemala, México, Chile e Porto Rico mostraram que, independente de idade, sexo e raça, a ingestão média varia de 50 a 80% do recomendado pela RDA (*Recommended Dietary Allowances*) (SARNI et al, 2010). Há comprometimento tanto da imunidade inata quanto adaptativa, aumentando a suscetibilidade a infecções por vários patógenos (TUERK e FAZEL, 2009; SALGUEIRO et al, 2000; PRASAD, 2008; WONG et al, 2007).

Outro mineral, o selênio, é essencial para o funcionamento eficiente de muitos aspectos do sistema imunológico em humanos (KOLLER et al, 1986; ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003; HOFFMANN e BERRY, 2008). Por incorporar-se nas selenoproteínas, o selênio está envolvido na regulação do estresse oxidativo, *redox* e outros processos celulares em quase todos os tecidos e tipos celulares, inclusive naqueles envolvidos nas respostas imunológicas inatas e adaptativas (MAGGINI et al, 2007; HOFFMANN e BERRY, 2008). No Brasil, há indícios de baixa disponibilidade de selênio na dieta consumida pela

população de baixa renda do Estado de São Paulo e do Mato Grosso, enquanto que nos Estados Unidos, 99% da população têm concentrações séricas de selênio acima do necessário (CATANIA, BARROS, FERREIRA, 2009). De uma maneira geral, pouco se sabe sobre a ação molecular deste elemento, principalmente sobre as funções imunológicas. Provavelmente, muitas dessas funções são derivadas das proteínas contendo selênio (selenoproteínas) (SHRIMALI et al, 2008).

Considerando a importância dos minerais zinco e selênio em diversas funções do sistema imunológico, como redução da suscetibilidade para infecções, faz-se importante a avaliação destes micronutrientes em indivíduos com DII, uma vez que essa população frequentemente apresenta alterações gastrointestinais que podem ocasionar carência destes oligoelementos. Desta forma, conhecer o perfil bioquímico de selênio e zinco nessa população é importante para avaliar a necessidade de mudanças nas condutas dietéticas e/ou de possível suplementação desses minerais com o intuito de modular a resposta imunológica, especialmente no que diz respeito à suscetibilidade às infecções.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Caracterizar e avaliar o estado nutricional de indivíduos com DIgA, com base em parâmetros antropométricos, dietéticos e bioquímicos.

### 2.2 Objetivos Específicos

Classificar os indivíduos quanto ao estado nutricional baseado na antropometria.

Determinar o *status* de zinco e selênio nos indivíduos.

Caracterizar o consumo alimentar dos indivíduos.

Correlacionar o *status* dos micronutrientes com o estado nutricional, com o consumo alimentar e com a presença de infecções nos indivíduos.



### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Imunoglobulina A

A imunoglobulina A é a imunoglobulina mais abundante encontrada em secreções externas, constituindo o principal mecanismo de defesa de mucosas (WOOF e KERR, 2006; CUNNINGHAM-RUNDLES, 2001; YEL, 2010). Sua concentração em secreções luminiais compreende mais de dois terços da produção total de IgA no organismo (YEL, 2010). Desempenha papel fundamental na proteção contra agentes infecciosos e na prevenção contra sensibilização a alérgenos. De fato, o corpo gasta uma energia considerável para produzir IgA, tanto que a produção diária de IgA excede o total das outras classes de anticorpos juntas. Essa elevada taxa de produção sugere que, pelo menos do ponto de vista evolutivo, os benefícios fornecidos pela IgA na proteção imunológica deve ser considerável, para poder compensar a energia gasta pelo corpo (WOOF e KERR, 2006).

A IgA é encontrada tanto na forma monomérica quanto na polimérica, estando distribuída em duas subclasses: IgA1 e IgA2. A principal diferença entre elas é o fato de a IgA2 possuir uma região de articulação menor, o que pode propiciar a esse isotipo resistência maior às proteases bacterianas no lúmen gastrointestinal e no sistema respiratório, sendo, por isso, a principal subclasse encontrada em secreções (YEL, 2010; JACOB et al, 2008). A IgA1 é a subclasse predominante no soro, correspondendo a 90% (LATIFF e KERR, 2007).

A IgA em secreções, também denominada IgA secretória (IgA-s) exerce uma série de funções para proteger uma vasta área de superfície mucosa (aproximadamente 400m<sup>2</sup>), como o revestimento interno dos tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário. Dessa forma, a IgA-s é considerada a primeira e mais importante linha de defesa contra vários patógenos invasivos (WOOF e KERR, 2006; NIKFARJAM et al, 2004), através da neutralização de vírus, toxinas e bactérias aglutinantes, prevenindo a adesão destes patógenos às células epiteliais da mucosa (CUNNINGHAM-RUNDLES et al, 2001; NIKFARJAM et al, 2004). Bactérias endógenas ao trato gastrointestinal, cavidade oral e tratos respiratório e genital são revestidas com IgA-s, e assim, a aderência ao epitélio e a penetração da bactéria são limitadas, ficando nas superfícies de mucosas (YEL, 2010).

Apesar de a IgA-s apresentar várias funções conhecidas, o papel da IgA sérica é incerto. Células plasmáticas produtoras de IgA sérica estão localizadas predominantemente na medula óssea e no baço. Receptores para a porção Fc da IgA são encontrados em monócitos e granulócitos, que, uma vez ativados, iniciam a fagocitose de bactérias e fungos (CUNNINGHAM-RUNDLES, 2001; YEL, 2010). IgA sérica também parece ter um papel na regulação de algumas funções imunológicas, como inibição da quimiotaxia de neutrófilos pela ligação com outras proteínas inibitórias ( $\alpha$ -1-antitripsina) e da formação de complexos (YEL, 2010).

## **3.2 Deficiência de IgA**

### **3.2.1 Definição**

A deficiência de IgA (DIgA) é definida como a diminuição ou ausência dos níveis de IgA sérica na presença de níveis séricos normais de IgG e IgM em indivíduos com idade maior de 4 anos, no qual outras causas de hipogamaglobulinemia tenham sido excluídas (YEL, 2010). O Grupo Pan-Americano de Imunodeficiências e a Sociedade Européia de Imunodeficiências caracterizam DIgA como níveis séricos desta imunoglobulina menores que 7mg/dl, níveis normais de IgG e IgM e resposta normal a antígenos vacinais em crianças com idade maior ou igual a 4 anos. Deficiência parcial de IgA é definida como níveis séricos de IgA menores que, pelo menos, 2 desvios-padrão abaixo da concentração média para cada faixa etária, mas com níveis normais de IgG e IgM. Crianças menores de 4 anos possuem imaturidade na produção de IgA, tornando difícil o diagnóstico nesta faixa etária (JACOB et al, 2008; JANZI et al, 2009).

### **3.2.2 Fisiopatologia**

A DIgA é causada por alterações nos genes que controlam a produção de IgA (WOOF e KERR, 2006). Presume-se que a deficiência de IgA resulte de uma falência da

diferenciação terminal de células B produtoras de IgA (YEL, 2010; LATIFF e KERR, 2007). O defeito parece envolver células-tronco, já que a DIgA pode ser transmitida através de transplante de medula óssea (YEL, 2010). A alteração principal é a escassez de plasmócitos gastrointestinais produtores de IgA e redução do número de células B produtoras de IgA na circulação periférica e predomínio de células jovens produtoras de IgM e IgD (CUNNINGHAM-RUNDLES, 2001; YEL, 2010).

### 3.2.3 Prevalência

A prevalência da DIgA é muito diferente entre os diferentes grupos étnicos, sendo maior em caucasianos e possivelmente não encontrada em alguns grupos asiáticos (WOOF e KERR, 2006). Em brancos sua frequência é estimada em 1:600 indivíduos, e em diferentes grupos étnicos a prevalência varia de 1:155 a 1:18550 (WANG e HAMMARSTRÖM, 2012). É considerada como a imunodeficiência primária mais frequente, sendo que no Brasil a incidência é de 1:965 indivíduos (YEL, 2010).

### 3.2.4 Manifestações clínicas

Há um amplo espectro dos achados clínicos na DIgA, sendo que parcela significativa dos pacientes são assintomáticos. Entretanto, alguns pacientes, especialmente quando apresentam associação com outras imunodeficiências, como deficiência de IgG2 ou de anticorpos específicos anti-polissacárides, apresentam maior suscetibilidade para infecções recorrentes de vias aéreas superiores e inferiores, infecções gastrointestinais, doença inflamatória crônica intestinal, alergias, condições auto-imunes e neoplasias (YEL, 2010; DOMÍNGUEZ et al, 2012). Um trabalho recente feito na Turquia verificou que as condições clínicas mais comuns em 118 crianças com deficiência de IgA foram doenças infecciosas (83,9%), alergias (43,2%) e doenças auto-imunes (17%) (AYTEKIN et al, 2012).

As infecções gastrointestinais mais frequentes são causadas especialmente por *Giardia lamblia* (WOOF e KERR, 2006; CUNNINGHAM-RUNDLES, 2001; JACOB et al, 2008), *Campylobacter* sp, *Clostridium* sp, *Salmonella* sp e rotavírus (WOOF e KERR, 2006).

Doenças auto-imunes são frequentes co-morbidades associadas à DIgA, com presença de auto-anticorpos, mesmo na ausência de manifestações clínicas de auto-imunidade. As principais doenças associadas com DIgA são hipotireoidismo auto-imune, doença celíaca, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, púrpura de Henoch-Schöenlein, diabetes melitus, hepatite crônica ativa, anemia hemolítica e trombocitopenia (JACOB et al, 2008). Alergias como asma, dermatite atópica e alergia alimentar também são comuns em pacientes com DIgA (MORIMOTO e ROUTES, 2008).

A razão pela qual parcela significativa dos pacientes com DIgA são assintomáticos ainda é pouco conhecida. Há evidências da existência de mecanismos imunológicos compensatórios, contribuindo para que esses indivíduos permaneçam saudáveis (LATIFF e KERR, 2007).

### **3.3 Nutrientes e o Sistema Imunológico**

A nutrição é uma determinante crítica das respostas imunológicas e a má-nutrição é a maior causa de imunodeficiências secundárias em todo o mundo. Deficiência de nutrientes isolados também altera as respostas imunológicas, sendo que o selênio e o zinco têm influência importante nas mesmas (KOUHKAN et al, 2004).

A nutrição é um fator importante para a defesa do hospedeiro contra infecções. Deficiências de nutrientes podem prejudicar a resistência às infecções, e essas também possuem efeitos adversos sobre o estado nutricional ((KOUHKAN et al, 2004; MAGGINI et al, 2007). A importância desses efeitos depende do estado nutricional prévio do indivíduo, da natureza e duração da infecção e da dieta durante o período de recuperação. A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere que a infecção e a má-nutrição possuem relação sinérgica (KOUHKAN et al, 2004).

#### **3.3.1 Zinco**

A importância do zinco no desenvolvimento de um organismo vivo foi primeiramente relatada em 1869, quando foi demonstrado ser um elemento fundamental para o

crescimento do *Aspergillus niger*. Porém, somente após meados do século 20 é que sua importância para o crescimento e desenvolvimento dos mamíferos foi reconhecida. É um oligoelemento essencial na constituição de grande número de proteínas estruturais, processos enzimáticos e fatores de transcrição (TUERK e FAZEL, 2009).

Possui importantes funções no crescimento, desenvolvimento e função imunológica, participando da estrutura de enzimas antioxidantes, entre elas a cobre-zinco-superóxido dismutase. Como há estreita relação entre estresse oxidativo e sistema imunológico, a ingestão adequada de zinco pode influenciar em processos infecciosos advindos de produção exacerbada de radicais livres (SARNI et al, 2010).

### **3.3.1.1 Deficiência de zinco**

A deficiência de zinco é uma das insuficiências de micronutrientes mais comuns em crianças menores de 5 anos de idade em países em desenvolvimento (SALGUEIRO et al, 2002; TIELSCH et al, 2007), sendo a quinta causa de mortalidade e morbidade nesses países (HAASE e RINK, 2009), onde a dieta possui menor disponibilidade de zinco (SALGUEIRO et al, 2002). É frequente em lactentes e está associada com comprometimento imunológico e maior suscetibilidade para doenças graves (ISLAM et al, 2010). As consequências dessa deficiência em crianças são retardo de crescimento, aumento de doenças infecciosas e prejuízo na função cognitiva (SALGUEIRO et al, 2002).

Nos últimos anos a deficiência de zinco tornou-se um problema nutricional mundial, uma vez que afeta tanto países em desenvolvimento como desenvolvidos. Nos Estados Unidos, Brasil, Guatemala, México, Chile e Porto Rico, independente de idade, sexo e raça, a ingestão média varia de 50 a 80% do recomendado pela RDA (*Recommended Dietary Allowances*). A baixa ingestão pode estar relacionada à falta de acesso à carne vermelha, que possui maior biodisponibilidade de zinco (SARNI et al, 2010). A recomendação da ingestão de zinco proposta pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (*National Research Council of United States*) para lactentes é de 5mg/dia e para crianças de 1 a 10 anos de 10mg/dia (SALGUEIRO et al, 2000).

### 3.3.1.2 Papel no Sistema Imunológico

O zinco é reconhecido por exercer papel central e único no sistema imunológico. Vários trabalhos demonstraram que sua deficiência afeta tanto a imunidade inata como adaptativa, aumentando a suscetibilidade a infecções por vários patógenos (TUERK e FAZEL, 2009; SALGUEIRO et al, 2000; PRASAD, 2008; WONG et al, 2007). Seus efeitos na imunidade são dependentes da concentração do zinco (YAMASAKI et al, 2007). Evidências indicam que níveis subótimos de zinco causam grande impacto sobre o sistema imunológico, sendo muito maior que em outros tecidos e órgãos (FRAKER et al, 2000).

A deficiência de zinco pode causar perda cumulativa de maturação das células T e B, o que conseqüentemente leva à linfopenia. As funções das células *Natural Killer* (NK) e das fagocitárias são prejudicadas pela deficiência de zinco. Ensaio clínico envolvendo crianças de países em desenvolvimento ou de comunidades rurais mostraram que a suplementação de zinco reduziu a incidência e a severidade de gastroenterites e infecções do trato respiratório superior (WONG et al, 2007; MEYDANI et al, 2007).

Evidências clínicas e experimentais mostraram involução do timo, que pode ser mediada em parte pelos glicocorticóides, uma vez que a deficiência do zinco aumenta as concentrações sanguíneas dessas substâncias. Com relação aos mediadores solúveis da imunidade, deficiência de zinco reduz a produção ou atividade biológica de várias citocinas como: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, INF- $\gamma$ , INF- $\alpha$  e TNF- $\alpha$  (SALGUEIRO et al, 2000).

#### 3.3.1.2.1 Zinco e Imunidade Inata

##### **Monócitos/macrófagos e células dendríticas**

Os monócitos/macrófagos e as células dendríticas recrutam e apresentam o antígeno para as células T, liberando citocinas para regular a resposta imunológica. Um potente ativador de ambas as células é o lipopolissacarídeo (LPS), presente na membrana de patógenos e reconhecido pelo receptor *toll-like-4* (TLR-4). A sinalização do TLR-4 leva à

secreção de citocinas pró-inflamatórias por monócitos e maturação e apresentação de antígenos em células dendríticas e macrófagos (HAASE e RINK, 2009).

O zinco possui efeito duplo na secreção de citocinas induzidas pelo TLR-4 nos monócitos. A sinalização intracelular promovida pelo zinco pode ser observada dentro de menos de dois minutos após a estimulação com LPS. Ela está envolvida na ativação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) pelo TLR-4. A ativação pelo MAPK é um evento comum em muitos tipos celulares. A quinase controlada pela sinalização extracelular de MAPK mostrou ser ativada através de tratamento com zinco dos fibroblastos, neurônios, células de neuroblastoma e oligodendrócitos, como resultado da liberação de zinco pelo peroxidonitrito (HAASE e RINK, 2009).

Esse fato sugere que o zinco pode agir como molécula sinalizadora intracelular. Entretanto, a diminuição de zinco livre mediada pelo TLR-4 é dependente de mudanças no perfil da expressão de transportadores de zinco. Portanto, permanece desconhecido se o zinco atua como segundo mensageiro intracelular, como o cálcio e AMPc (adenosina monofosfato cíclica) (YAMASAKI et al, 2007).

### **Granulócitos e mastócitos**

Os receptores Fc das imunoglobulinas permitem que diferentes células imunológicas utilizem anticorpos para eliminação dos patógenos. Nos granulócitos, esse mecanismo está envolvido na fagocitose, processo prejudicado na deficiência de zinco.

Os grânulos dos mastócitos são ricos em zinco (HAASE e RINK, 2009). A estimulação do receptor FC induz ao aumento de zinco livre dentro dos mastócitos, mostrando que o Zn pode ser necessário na ativação dessas células em respostas alérgicas (NISHIDA et al, 2009).

### **Células NK**

As células NK reconhecem as células infectadas ou transformadas através da “perda de expressão do próprio” (*missing self*), ou seja, diminuição ou ausência da expressão de

moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe I. O MHC classe I se complexa com os patógenos endógenos. O zinco parece induzir a multimerização dos receptores de células NK, alterando sua ligação a moléculas de MHC classe I na superfície das células alvo. Além disso, a suplementação com zinco promove o desenvolvimento de células NK CD34+ a partir de células-tronco hematopoiéticas e aumenta a concentração de *interferon-γ* ativador de células NK (HAASE e RINK, 2009).

Aparentemente, há relação entre as principais vias de sinalização de células NK com o zinco. Diversos receptores são necessários para o ajuste da atividade das células NK, e muitos deles possuem sítios de fosforilação em tirosina que pode tanto ativar quanto inativar funções da célula NK. Os íons de zinco podem inibir proteínas tirosina fosfatases (PTPs), onde o zinco interage com o domínio catalítico altamente conservado. Um ataque nucleofílico do resíduo de cisteína cataliticamente ativa é uma característica comum de PTPs e MKPS, outro alvo de zinco. Várias PTPs são inibidas por baixas concentrações de zinco (BRAUTIGAN e BORNSTEIN, 1981; HAASE e RINK, 2009).

Observações *in vitro* durante deficiência de zinco indicam uma reduzida atividade lítica das células NK, que é restaurada após suplementação com o mineral (FERNANDES et al, 1979; HAASE e RINK, 2009).

### **3.3.1.2.2 Zinco e Imunidade Adaptativa**

Linfócitos B e T carregam receptores específicos para reconhecerem estruturas-alvo específicas. A homeostase de zinco alterada *in vivo* afeta a linfopoiese e a função dessas células, e as múltiplas interações do zinco com vias de sinalização relevantes sugerem seu efeito sobre a transdução de sinal celular como causa molecular básica (HAASE e RINK, 2009).

### **Células T**

Dentre os diversos componentes da imunidade comprometidos pela deficiência de zinco, os linfócitos T são os mais suscetíveis. Há diminuição do número de células T do



timo, comprometimento na resposta proliferativa e decréscimo na função das células T-*helper* e T citotóxicas. Por outro lado, há exacerbação da resposta Th2, contribuindo ainda mais para o aumento da suscetibilidade às infecções (TUERK e FAZEL, 2009; PRASAD, 2008).

Conhecer totalmente os efeitos do zinco nas células T é impossível, pois o número de vias sinalizadoras relacionadas ao zinco é muito grande. Há muitas observações sobre o *status* de zinco e função da célula T, mas ainda não se sabe se este efeito é direto nas células T ou é mediado pelas citocinas de outras células do sistema imunológico. Assim, o zinco pode ter múltiplas e opostas funções, sendo influenciado por sua concentração e pela interação com múltiplos fatores ambientais ainda não identificados (HAASE e RINK, 2009).

## **Células B**

Os linfócitos B e seus precursores (principalmente células pré-B e B imaturas) são reduzidos em número absoluto na deficiência de zinco, o que pode ser decorrente da indução da apoptose nessas células. Levando em consideração que o número de células T também é reduzido durante a deficiência de zinco e que a maioria dos antígenos é dependente de células T, é provável que, na deficiência de zinco, o organismo seja incapaz de responder com a produção de anticorpos em resposta aos neoantígenos (HAASE e RINK, 2009).

A linfopoiese e o desenvolvimento de células pré-B são bastante afetados pela privação de zinco *in vivo*. Em diversos pontos no desenvolvimento de linfócitos, uma seleção rigorosa garante funcionalidade e evita auto-reatividade, eliminando a maioria das células recém-formadas por apoptose. A deficiência de zinco aumenta a taxa de apoptose e leva à depleção de células B. Além de um efeito sobre o metabolismo de glicocorticóides, o zinco tem influência em vários aspectos da transdução do sinal apoptótico, regulando diretamente a atividade de enzimas da cascata da apoptose. Por exemplo, a endonuclease cálcio-dependente que medeia a fragmentação do DNA, é inibida pelo zinco. Outro importante grupo de enzimas na apoptose é o das caspases, que formam uma cascata para transformar os sinais apoptóticos iniciais em enzimas efetoras que medeiam a destruição organizada de células características para morte celular programada. Neste processo, procaspases inativas são ativadas pela clivagem proteolítica. Concentrações micromolares de

zinco podem inibir algumas dessas caspases (HAASE e RINK, 2009; STENNICKE e SALVESEN, 1997).

### **3.3.2 Selênio**

O selênio foi reconhecido como elemento essencial para o homem recentemente, pelo *National Research Council*, em 1980. É essencial para o funcionamento eficiente de muitos aspectos do sistema imunológico em humanos (KOLLER et al, 1986; ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003; HOFFMANN e BERRY, 2008). Por incorporar-se nas selenoproteínas, o selênio está envolvido na regulação do estresse oxidativo, *redox* e outros processos celulares em quase todos os tecidos e tipos celulares, inclusive naqueles envolvidos nas respostas imunológicas inatas e adaptativas (MAGGINI et al, 2007; HOFFMANN e BERRY, 2008).

#### **3.3.2.1 Deficiência de Selênio**

No Brasil, há indícios de baixa disponibilidade de selênio na dieta consumida pela população de baixa renda do Estado de São Paulo e do Mato Grosso, enquanto que nos Estados Unidos 99% da população têm concentrações séricas de selênio acima do necessário (CATANIA, BARROS, FERREIRA, 2009).

#### **3.3.2.2 Papel no Sistema Imunológico**

Vários benefícios têm sido atribuídos ao selênio, incluindo prevenção do câncer, desordens metabólicas e inflamatórias e inibição da expressão viral. De uma maneira geral, pouco se sabe sobre a ação molecular deste mineral, principalmente sobre as funções imunológicas. Provavelmente, muitas dessas funções são derivadas das proteínas contendo selênio (selenoproteínas) (SHRIMALI et al, 2008).

O selênio tem papel no equilíbrio do estado *redox* da célula e na remoção de espécies reativas de oxigênio, o que contribui para seu efeito anti-inflamatório (FIELD, JOHNSON, SCHLEY, 2002). Seu poder antioxidante é possivelmente mediado pelas glutatona peroxidases (GPx) e sua ação acontece no espaço extracelular e no citosol, em associação com membranas celulares e especificamente no trato gastrointestinal, sendo que todos têm potencial para influenciar processos imunológicos (ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003).

Assim como as GPx, as selenoenzimas formam famílias de três tioredoxina redutases e três iodotironina deiodinase. Isso confere ao selênio funções essenciais em muitas funções metabólicas das células (principalmente fatores de transcrição), no metabolismo dos hormônios da tireóide, na remoção de vírus e na destruição de células neoplásicas (ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003; PETRIE, KLASSEN, KAY, 1989).

Em relação às respostas imunológicas, uma selenoproteína específica foi identificada em células T, apesar de sua função exata ainda não ser conhecida. Por conta das selenoproteínas, o selênio pode influenciar várias áreas do funcionamento celular, por suas atividades antioxidantes, pelo metabolismo dos hormônios da tireóide e pela regulação da atividade *redox* de proteínas. Todos esses efeitos no metabolismo podem ser associados com processos mais específicos que afetarão o sistema imunológico. Assim, a influência do selênio no sistema imunológico é multifatorial, onde circunstâncias específicas determinam quais sistemas são afetados (ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003).

#### **3.3.2.2.1 Selênio e Imunidade Inata**

##### **Monócitos/macrófagos**

Dietas com restrição de selênio em ratos estimulam aumento da produção de macrófagos, da PGE<sub>2</sub> e do fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Essas citocinas podem ser reguladores importantes para a citotoxicidade dos macrófagos. Suplementação dietética com selênio em camundongos resultou em aumento significativo da citotoxicidade de tumores por macrófagos. Esse efeito pode não ser específico para estas células, uma

vez que a suplementação deste mineral também aumentou a atividade citotóxica de linfócitos ativados (ERICKSON, MEDINA, HUBBARD, 2000).

Além disso, a síntese do leucotrieno B4 por macrófagos, essencial para a quimiotaxia de neutrófilos, é prejudicada pela deficiência do mineral (ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003).

### **Neutrófilos**

Uma das associações mais estudadas entre selênio e sistema imunológico é o efeito do mineral na função de neutrófilos. Os neutrófilos produzem derivados reativos do oxigênio para eliminar os microorganismos, e a deficiência de selênio parece alterar alguns aspectos de suas funções. Neutrófilos de ratos, camundongos e gado deficientes em selênio são capazes de fagocitar patógenos *in vitro*, porém menos capazes de destruí-los quando comparados com animais com níveis adequados de selênio. Essa alteração tem sido associada com diminuição da atividade da glutatona peroxidase (GPx) nos neutrófilos, enzima relacionada com a produção dos derivados reativos de oxigênio (ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003). Ainda *in vitro*, também foi visto que o selênio aumenta as funções fagocíticas e bactericidas de neutrófilos humanos (ERICKSON, MEDINA, HUBBARD, 2000).

A função dos neutrófilos *in vivo* também deve ser modulada por outros fatores, incluindo o hormônio da tireóide, cuja produção é prejudicada com a deficiência de selênio. O hipotireoidismo possui efeitos adversos nas funções imunológicas, geralmente prejudicando a habilidade dos neutrófilos em responder a um desafio ou a organismos externos (ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003).

### **Células *Natural Killer***

O aumento do consumo de selênio na dieta aumenta a atividade das células NK e da proteína receptora de IL-2 na superfície de células NK de camundongos (ERICKSON, MEDINA, HUBBARD, 2000).

Ainda em camundongos, a suplementação de selênio incrementou a atividade citotóxica de células NK esplênicas e de linfócitos T sobre células peritoniais exudativas após injeção intraperitoneal de células tumorais alogênicas. Os níveis de selênio também têm sido relacionados com resistência bacteriana e infecções parasitárias em vários sistemas (PETRIE, KLASSEN, KAY, 1989).

Outro trabalho também com camundongos dividiu os animais em 2 grupos, sendo um com níveis adequados de selênio e outro com níveis insuficientes do mineral, ambos expostos à *Listeria monocytogenes*. O grupo deficiente em selênio apresentou atividade citolítica das células NK diminuída em relação ao grupo com níveis adequados do elemento (WANG et al, 2009).

### **3.3.2.2 Selênio e Imunidade Adaptativa**

#### **Células T**

A privação de selênio em camundongos leva à redução da expressão de marcadores de células T no músculo, bem como da proliferação dessas células. As selenoproteínas parecem ter papel crucial na proliferação das células T em resposta à estimulação de seus receptores. O antioxidante n-acetil-cisteína (NAC) pode compensar a deficiência das selenoproteínas nas células T, o que sugere a ação antioxidante das selenoproteínas (SHRIMALI et al, 2008).

#### **Células B**

Os linfócitos deficientes em selênio são menos capazes de se proliferarem em resposta aos mitógenos, o que pode ser melhorado com a suplementação do mineral. O sistema humoral também é afetado pela deficiência de selênio, sendo que os níveis de IgG e IgM são diminuídos em humanos e de IgG, IgM e IgA em ratos (ARTHUR, MCKENZIE, BECKETT, 2003). Estudos têm sido realizados com animais deficientes em selênio, sugerindo que sua repleção tem efeitos favoráveis na síntese de anticorpos e ação contra microorganismos (ARVILOMMI et al, 1983).

#### 4 REFERÊNCIAS

- ARTHUR, J.R.; MCKENZIE, R.C.; BECKETT, G.J. Selenium in the immune system. *J Nutr*; 133:1457S-1459S, 2003.
- ARVILOMMI H, POIKONEN, K; JOKINEN, I.; MUUKKONEN, O.; RÄSÄNEN, L.; FOREMAN, J.; HUTTUNEN, J.K. Selenium and immune functions in humans. *Infect Immun*; 41(1):185-9, 1983.
- AYTEKIN, C.; TUYGUN, N.; GOKCE, S.; DOGU, F.; IKINCIÖGULLARI, A. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol*; 32(5):961-6, 2012.
- BRAUTIGAN, D.L.; BORNSTEIN, P.; GALLIS, B. Phosphotyrosyl-protein phosphatase. Specific inhibition by Zn. *J Biol Chem*; 256(13):6519-22, 1981.
- CATANIA, A.S.; BARROS, C.R.; FERREIRA, S.RG. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 53(5):550-559, 2009.
- CUNNINGHAM-RUNDLES, C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol*; 21(5):303-9, 2001.
- DOMÍNGUEZ, O.; GINER, M.T.; ALSINA, L.; MARTÍN, M.A.; LOZANO, J.; PLAZA, A.M. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr (Barc)*; Epub ahead of print, 2012.
- ERICKSON, K.L.; MEDINA, E.A.; HUBBARD, N.E. Micronutrients and innate immunity. *J Infect Dis*; 182Suppl1:S5-10, 2000.
- FERNANDES, G.; NAIR, M.; ONOE, K.; TANAKA, T.; FLOYD, R.; GOOD, R.A. Impairment of cell-mediated immunity functions by dietary zinc deficiency in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 76(1):457-61, 1979.
- FIELD, C.J.; JOHNSON, I.R.; SCHLEY, P.D. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol*; 71(1):16-32, 2002.
- FRAKER, P.J.; KING, L.E.; LAAKKO, T.; VOLLMER, T.L.. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr*; 130:1399S-1406S, 2000.
- HAASE, H.; RINK, L. Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. *Annu Rev Nutr*; 29:133-52, 2009.
- HOFFMANN, P.R.; BERRY, M.J. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res*; 52(11):1273-80, 2008.
- ISLAM, M.N.; CHOWDHURY, M.A.; SIDDIKA, M.; QURISHI, S.B.; BHUIYAN, M.K.; HOGUE, M.M.; AKHTER, S. Effect of oral zinc supplementation on the growth of preterm infants. *Indian Pediatr*; 47(10):845-9, 2010.

JACOB, C.M.; PASTORINO, A.C.; FAHL, K.; CARNEIRO-SAMPAIO, M.; MONTEIRO, R.C. Autoimmunity in IgA deficiency: revising the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*; 28 Suppl 1:S56-61, 2008.

JANZI, M.; KULL, I.; SJÖBERG, R.; WAN, J.; MELÉN, E.; BAYAT, N.; OSTBLOM, E.; PAN-HAMMARSTRÖM, Q.; NILSSON, P.; HAMMARSTRÖM, L. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol*; 133(1):78-85, 2009.

KOLLER, L.D.; EXON, J.H.; TALCOTT, P.A.; OSBORNE, C.A.; HENNINGSEN, G.M. Immune response in rats supplemented with selenium. *Clin Exp Immunol*; 63(3):570-6, 1986.

KOUHKAN, A.; POURPAK, Z.; MOIN, M.; DOROSTY, A.R.; SAFARALIZADEH, R.; TEIMORIAN, S.; FARHOUDI, A.; AGHAMOHAMMADI, A.; MESDAGHI, M.; KAZEMNEJAD, A. A study of malnutrition in Iranian patients with primary antibody deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol*; 3(4):189-196, 2004.

LATIFF, A.H.; KERR, M.A. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem*, 44(Pt2):131-9, 2007.

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. *Br J Nutr*; 98Suppl1:S29-35, 2007.

MEYDANI, S.N.; BARNETT, J.B.; DALLAL, G.E.; FINE, B.C.; JACQUES, P.F.; LEKA, L.S.; HAMER, D.H. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr*; 86(4):1167-1173, 2007.

MORIMOTO, Y.; ROUTES, J.M. Immunodeficiency overview. *Prim Care*, 35(1):159-73, 2008.

NIKFARJAM, J.; POURPAK, Z.; SHAHRABI, M.; NIKFARJAM, L.; KOUHKAN, A.; MOAZENI, M.; AGHAMOHAMMADI, A. Oral manifestations in selective IgA deficiency. *Int J Dent Hyg*; 2(1):19-25, 2004.

NISHIDA, K.; HASEGAWA, A.; NAKAE, S.; OBOKI, K.; SAITO, H.; YAMASAKI, S.; HIRANO, T. Zinc transporter *Znt5/Slc30a5* is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction but not the immediate-type reaction. *J Exp Med*; 206(6):1351-64, 2009.

PETRIE, H.T.; KLASSEN, L.W.; KAY, H.D. Selenium and the immune response: 1. Modulation of alloreactive human lymphocyte functions in vitro. *J Leukoc Biol*; 45(3):207-14, 1989.

PRASAD, A.S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med*; 14(5-6):353-7, 2008

SALGUEIRO, M.J., ZUBILLAGA, M., LYSIONEK, A.E.; SARAIBIAM.I., CARO, R., PAOLI, T., HAGER, A, WEILL, R., BOCCIO, J. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutr Res*; 20(5):737-755, 2000.

SALGUEIRO, M.J., ZUBILLAGA, M., LYSIONEK, A.E; CARO, R.A.; WEILL, R.; BOCCIO, J.R. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition*; 18(6):510-9, 2002.

SARNI, R.O.S.; SOUZA, F.I.S.; COCCO, R.R.; MALLOZI M.C.; SOLÉ, D. Micronutrientes e sistema imunológico. *Rev. bras. alerg. imunopatol*; 33(1): 8-13, 2010.

SHRIMALI, R.K.; IRONS, R.D.; CARLSON, B.A.; SANO, Y.; GLADYSHEV, V.N.; PARK, J.M.; HATFIELD, D.L. Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. *J Biol Chem*; 283(29):20181-5, 2008.

STENNICKE, H.R.; SALVESEN, G.S. Biochemical characteristics of caspases -3, -6, -7, and -8. *J Biol Chem*; 272(41):25719-23, 1997.

TIELSCH, J.M.; KHATRY, S.K.; STOLTZFUS, R.J.; KATZ, J.; LECLERG, S.C.; ADHIKARI, R.; MULLANY, L.C.; BLACK, R.; SHRESTA, S. Effect of daily zinc supplementation on child mortality in southern Nepal: a community-based, cluster randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*; 370(9594):1230-9, 2007.

TUERK, M.J.; FAZEL, N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*; 25(2):136-43, 2009.

WANG, C.; WANG, H.; LUO, J.; HU, Y.; WEI, L.; DUAN, M.; HE, H. Selenium deficiency impairs host innate immune response and induces susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection. *BMC Immunol*; 10:55, 2009.

WANG, N.; HAMMARSTRÖM, L. IgA deficiency: what is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 12(6):602-8, 2012.

WONG, H.R.; SHANLEY, T.P.; SAKTHIVEL, B.; CVIJANOVICH, N.; LIN, R.; ALLEN, G.L.; THOMAS, N.J.; DOCTOR, A.; KALYANARAMAN, M.; TOFIL, N.M.; PENFIL, S.; MONACO, M.; TAGAVILLA, M.A.; ODOMS, K.; DUNSMORE, K.; BARNES, M.; ARONOW, B.J. Genome level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol Genomics*; 30(2):146-155, 2007.

WOOF, M.; KERR, M.A. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol*; 208:270-282, 2006.

YAMASAKI, S.; SAKATA-SOGAWA, K.; HASEGAWA, A.; SUZUKI, T.; KABU, K.; SATO, E.; KUROSAKI, T.; YAMASHITA, S.; TOKUNAGA, M.; NISHIDA, K.; HIRANO, T. Zinc is a novel intracellular second messenger. *J Cell Biol*; 177(4):637-645, 2007.

YEL L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*; 30(1):10-6, 2010.



## *Capítulo II*

ESTADO NUTRICIONAL E PERFIL DE ZINCO E SELÊNIO DE PACIENTES COM  
DEFICIÊNCIA DE IGA

**Autores:** Camila Gomes Komatsu<sup>1</sup>, Fernando Barbosa Júnior<sup>2</sup>, Pêrsio Roxo<sup>3</sup>, Anderson Marliere Navarro<sup>4</sup>

**Afiliação:**

<sup>1</sup>Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista – UNESP.

<sup>2</sup>Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP.

<sup>3</sup>Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

<sup>4</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

**Autor correspondente:** Camila Gomes Komatsu. Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900. Monte Alegre, 14049-900. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Telefone-fax: (55) (16) 3602 2466. camila\_komatsu@yahoo.com.br

Artigo submetido à Revista *Biological Trace Element Research*.

Qualis B1

## Resumo

**Objetivo:** caracterizar e avaliar o estado nutricional de indivíduos com deficiência de IgA, com base em parâmetros antropométricos, dietéticos e bioquímicos e no *status* de zinco e selênio. **Delineamento do estudo:** Trata-se de um estudo descritivo, no qual participaram 16 indivíduos entre crianças, adolescentes e adultos. Realizou-se avaliação antropométrica, dietética, bioquímica e coleta de sangue para dosagem de zinco e selênio plasmáticos e eritrocitários. **Resultados:** Somente 1 indivíduo apresentou déficit nutricional em relação à antropometria. O consumo de zinco se mostrou adequado em quase toda a amostra (75% das crianças, adolescentes e adultos), assim como ocorreu com o selênio (87,5% de todos os indivíduos), o que condiz com os níveis plasmáticos dos minerais (com níveis adequados de selênio em todos os participantes e de zinco em quase todos). Entretanto, os níveis eritrocitários mostram deficiência de ambos os oligoelementos. **Conclusão:** Apesar de a amostra estudada não apresentar déficit nutricional relativo à antropometria, há deficiência dos minerais analisados nos eritrócitos.

Palavras-chaves: deficiência de IgA, zinco, selênio, estado nutricional, imunodeficiência.

## 1. INTRODUÇÃO

A imunoglobulina A (IgA) é mais abundante imunoglobulina encontrada em secreções externas, constituindo o principal mecanismo de defesa de mucosas [1-3]. Desempenha papel fundamental na proteção contra agentes infecciosos e na prevenção contra sensibilização a alérgenos. [1].

Sua deficiência (DIgA) é definida como níveis reduzidos (menores que 7mg/dL) ou ausência dos níveis de IgA sérica na presença de níveis séricos normais de IgG e IgM em indivíduos com idade maior de 4 anos, no qual outras causas de hipogamaglobulinemia tenham sido excluídas. Deficiência parcial de IgA é definida como níveis séricos de IgA menores que, pelo menos, 2 desvios-padrão abaixo da concentração média para cada faixa etária, mas com níveis normais de IgG e IgM. Crianças menores de 4 anos possuem imaturidade na produção de IgA, tornando difícil o diagnóstico nesta faixa etária [3].

Uma parcela significativa dos pacientes é assintomática, porém alguns pacientes apresentam suscetibilidade aumentada para infecções recorrentes de vias aéreas superiores e inferiores, infecções gastrointestinais, doença inflamatória crônica intestinal, alergias, doenças auto-imunes e neoplasias [3,4].

A nutrição influencia nas respostas imunológicas, sendo que a má-nutrição é a maior causa de imunodeficiências secundárias em todo o mundo. Nutrientes isolados, como o selênio e o zinco, tem influência importante nessas respostas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, há uma relação sinérgica entre a má-nutrição e infecção [5].

A deficiência do zinco pode comprometer o sistema imunológico e aumentar a suscetibilidade para doenças graves [6], sendo que as principais consequências são retardo de crescimento, aumento de doenças infecciosas e prejuízo na função cognitiva [7]. Há indícios que nos Estados Unidos, Brasil, Guatemala, México, Chile e Porto Rico, independente de idade, sexo e raça, a ingestão média varia de 50 a 80% do recomendado pela RDA (*Recommended Dietary Allowances*) [8]. Há comprometimento tanto da imunidade inata quanto adaptativa, aumentando a suscetibilidade a infecções por vários patógenos [9-12].

O mineral selênio é essencial para o funcionamento eficiente de muitos aspectos do sistema imunológico em humanos [13-15]. Por incorporar-se nas selenoproteínas, o selênio está envolvido na regulação do estresse oxidativo e outros processos celulares em quase todos os tecidos e tipos celulares, inclusive naqueles envolvidos nas respostas imunológicas inatas e adaptativas [15,16]. No Brasil, há evidências de baixa disponibilidade de selênio na

dieta consumida pela população de baixa renda do Estado de São Paulo e do Mato Grosso, enquanto que nos Estados Unidos, 99% da população têm concentrações séricas de selênio acima do necessário [17]. Embora pouco se saiba sobre as ações deste elemento sobre a imunidade, provavelmente muitas dessas funções são derivadas das proteínas contendo selênio (selenoproteínas) [18].

Considerando-se a importância dos minerais zinco e selênio em diversas funções do sistema imunológico, como redução da suscetibilidade para infecções, faz-se importante a avaliação destes micronutrientes em indivíduos com DIgA, uma vez que essa população frequentemente apresenta alterações gastrointestinais que podem ocasionar carência destes oligoelementos. Desta forma, conhecer o perfil bioquímico de selênio e zinco nessa população é importante para avaliar a necessidade de modificação nas condutas dietéticas e/ou de possível suplementação desses minerais com o intuito de modular a resposta imunológica, especialmente no que diz respeito à suscetibilidade às infecções.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

Participaram do estudo 16 indivíduos, de ambos os sexos e idade entre 4 e 25 anos, com diagnóstico confirmado de DIgA e deficiência parcial de IgA, de acordo com a definição utilizada pelo Grupo Pan-americano para Imunodeficiências (PAGID) e pela Sociedade Européia para Imunodeficiências (ESID) [2,3], acompanhados no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCRP) - USP. As dosagens de imunoglobulinas foram realizadas por nefelometria automatizada e foram repetidas 3 vezes, com intervalo mínimo de 2 meses entre elas.

Foram excluídos indivíduos menores de 4 anos de idade, gestantes, pacientes com deficiência transitória de IgA, deficiência de IgA secundária a uso de drogas ou a infecções, pacientes com outras imunodeficiências primárias ou secundárias (síndrome da imunodeficiência adquirida), pacientes em uso de drogas imunossupressoras ou de suplemento que possa alterar a homeostase de zinco ou selênio e os pacientes que se recusaram ou não foi possível a coleta (total de 10 pacientes de toda a amostra).

Trata-se de um estudo descritivo, onde todos os indivíduos estudados foram avaliados por meio de protocolo pré-estabelecido envolvendo aspectos clínico-nutricionais e bioquímicos. (Apêndice 1)

Para distribuição da faixa etária, foi utilizada a definição preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), onde crianças são os indivíduos até 10 anos de idade, a adolescência compreende o período acima de 10 e abaixo de 20 anos [19].

Os indivíduos participantes e/ou seus responsáveis legais foram informados em detalhes quanto aos procedimentos que foram submetidos. Eles ou seus responsáveis legais assinaram documento de anuência da participação e concordância da realização do estudo conforme a Resolução nº 196/96 sobre “Pesquisa Envolvendo Seres Humanos”, do Conselho de Saúde do Ministério de Saúde. (Apêndice 2)

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP (Processo HCRP no 14444/2010). (Anexo 1)

## **2.1 Avaliação Nutricional**

### **2.1.1 Avaliação Dietética**

Foi aplicado o registro alimentar, de 3 dias. Os impressos foram entregues aos participantes do estudo, ou aos seus responsáveis, os quais os levaram para casa e preencheram com a descrição dos alimentos ingeridos e respectivas quantidades em medidas caseiras. O registro foi entregue posteriormente no momento da próxima consulta de rotina no Ambulatório. Para estimar os nutrientes consumidos utilizou-se o Programa de Apoio à Nutrição da Universidade Paulista de São Paulo “Nut Win” e a Tabela de Brasileira de Composição de Alimentos da Universidade de Campinas (TACO - UNICAMP), os quais foram analisados de acordo com o grau de adequação alimentar, de acordo com as recomendações de *References Daily Intake* (DRIs).

### **2.1.2 Avaliação Antropométrica**

Foram mensuradas as seguintes medidas corporais: peso, estatura, dobras cutâneas tricipital, bicipital, subescapular e supra-ílica, e a circunferência do braço para posterior cálculo da circunferência muscular do braço. O diagnóstico nutricional foi baseado nas classificações de IMC/idade para crianças e adolescentes [19] e IMC para adultos [20]. A circunferência muscular do braço (CMB) e a dobra cutânea tricipital (DCT) foram classificadas de acordo com FRISANCHO [21]. A CMB representa a reserva de tecido muscular sem considerar a massa óssea, e sua medida foi comparada ao padrão estabelecido. Sua % de adequação foi calculada relacionando-se a medida obtida com a

do percentil 50. A % de adequação da DCT também é um indicador do estado nutricional, podendo indicar desde desnutrição grave (<70%) até obesidade (>120%).

As medidas foram padronizadas de acordo com LOHMAN [22].

### **2.1.3 Avaliação de minerais**

Os minerais zinco e selênio foram avaliados no plasma e no eritrócito dos indivíduos. Para essas análises bioquímicas foram realizadas coletas de sangue periférico em tubos “livres de metais”, SST II Advance da marca BD Vacutainer® de 5mL, após 12 horas de jejum, no período da manhã. As coletas ocorreram na Unidade de Pesquisa clínica do HC-FMRP. Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas utilizando o aparelho de centrifuga Universal 320 Hettich® por 10 minutos, a 23°C e a 3500 rotações/minuto (rpm). Os plasmas obtidos foram armazenados em freezer a -80°C e -20°C respectivamente até a realização das análises. Para separação dos eritrócitos, a massa eritrocitária obtida do sangue total foi lavada três vezes com 5mL de solução fisiológica, homogeneizada lentamente por inversão e centrifugada por 10 minutos a 4°C. Os eritrócitos foram cuidadosamente extraídos com pipeta.

A determinação da concentração dos minerais, no plasma e no eritrócito, foi realizada por meio do espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado, equipado com uma célula de reação (DRC-ICP modelo ELAN DRC II, PERKIN ELMER Sciex, Norwalk, CT, EUA), operando com argônio de alta pureza (99,999%, Praxair, Brasil). Cada amostra foi diluída em tubos Falcon® de polipropileno de 15 mL (Becton Dickison) na proporção de 1: 50 com uma solução contendo Triton X-100 0,01%(v/v), HNO<sub>3</sub> 0,5% (v/v) e 10 µg/L<sup>-1</sup> Rh do padrão interno Rh. Os padrões de calibração analíticos foram preparados numa concentração variando entre 0 e 50 µg/L, no mesmo diluente.

O controle de qualidade para as análises foi assegurado por meio da análise de materiais de referência do Instituto nacional de Saúde Pública do Quebec, Canadá. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

### **2.1.4 Avaliação Bioquímica**

Para avaliação bioquímica foram analisados os seguintes parâmetros:

- Proteínas totais e frações

- Hemograma completo

Os exames foram realizados no Laboratório Central do HCFMRP-USP e coletados na rotina da referida instituição. As proteínas totais e frações foram analisadas no equipamento Konelab, da Wiener-lab<sup>®</sup>, e o hemograma completo no ABX Pentra DX 120, da HORIBA<sup>®</sup>.

## **2.2 Análise Estatística**

Para analisar a existência de possíveis associações entre as variáveis de interesse, foi considerado primeiramente testes para avaliar a normalidade dos dados no caso de variáveis contínuas (teste de Shapiro Wilk e Kolmogorov Smirnov). Quando não rejeitada a suposição de normalidade, foram utilizadas técnicas paramétricas (coeficiente de correlação de Pearson) e quando não houve a normalidade, foram utilizadas técnicas não paramétricas (coeficiente de correlação de Spearman).

O nível de significância para os testes foi estabelecido em  $\alpha = 0,05$ . A análise estatística foi realizada com o uso dos pacotes estatísticos SPSS e R.

## **3. RESULTADOS**

Os 16 participantes foram caracterizados quanto ao sexo, idade e ocorrência de infecções nos últimos 12 meses, sendo que participaram mais indivíduos do sexo masculino (56%), com predominância de adolescentes (50%). Todos apresentaram uma ou mais infecção nos últimos 12 meses, sendo a sinusite a mais comum (Tabela 1).



Tabela 1 Caracterização de 16 indivíduos com deficiência de IgA

<b>Variáveis</b>	<b>[n (%)]</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	9 (56,25)
Feminino	7 (43,75)
<b>Distribuição etária</b>	
Criança	4 (25)
Adolescente	8 (50)
Adulto	4 (25)
<b>Idade</b>	
Crianças	8 ± 1,15
Adolescentes	13,6 ± 2,45
Adultos	22,5 ± 2,08
<b>Ocorrência de Infecções nos últimos 12 meses</b>	
Otite média aguda	3 (18,75)
Sinusite	8 (50)
Diarréia	5 (31,25)
Pneumonia	2 (12,50)
Outras	7 (43,75)

O consumo alimentar dos nutrientes está expresso em média e desvio-padrão na tabela 2. Pode-se observar que a ingestão dos macronutrientes encontra-se dentro do recomendado pelas DRIs.

Tabela 2 Ingestão de energia, macronutrientes, zinco e selênio em indivíduos com Deficiência de IgA

	Crianças	Adolescentes	Adultos
Energia (kcal/dia)	1533,25±338,64	1852,53±865,10	2304,06±379,96
DRI* (kcal/dia)	1759,52±171,54	2272,60±588,47	3193,87±634,26
Proteína (g/dia)	65,41±20,48	74,78±21,96	100,11±22,59
DRI (g/dia)	20,7±4,55	37,97±11,43	58,18±8,27
Proteína (%)	16,79±1,93	16,58±4,65	16,62±1,88
DRI (%)	10-35	10-35	10-35
Carboidratos (%)	57,24±4,92	57,62±5,90	61,33±7,20
DRI (%)	45-65	45-65	45-65
Lipídios (%)	26,86±3,07	26,01±1,18	22,52±5,58
DRI (%)	25-35	25-35	20-35
Zinco (mg/dia)	8,17±2,72	9,84±3,17	11,31±2,60
DRI (mg/dia)	4-7 (EAR)	7-8,5 (EAR)	6,8-9,4 (EAR)
Selênio (µg/dia)	64,54±26,11	69,66±21,41	96,72±14,35
DRI (µg/dia)	23-35 (EAR)	35-45 (EAR)	45 (EAR)

\*DRI: *Dietary Reference Intake*

Em relação ao zinco, 25% (n=1) das crianças, dos adolescentes (n=2) e dos adultos (n=1) não ingeriram quantidades adequadas do mineral, e 1 adulto (25%) está na região de incerteza (Tabela 3) .

Tabela 3 Ingestão de Zinco por indivíduos com Deficiência de IgA, distribuídos por probabilidade de adequação ou inadequação

Grupos	Inadequação (%)		Região de Incerteza		Adequação (%)		
	85	70	50	98	95	85	70
Crianças (n)	-	1	-	1	-	1	2
Crianças (%)	-	6,25	-	6,25	-	6,25	12,5
Adolescentes (n)	1	1	-	1	1	1	2
Adolescentes (%)	6,25	6,25	-	6,25	6,25	6,25	12,5
Adultos (n)	-	1	1	-	1	1	-
Adultos (%)	-	6,25	6,25	-	6,25	6,25	-

Já a ingestão de selênio não foi adequada em 12,5% dos adolescentes (n=1), sendo que todos os outros participantes estavam com o consumo adequado (Tabela 4).

Tabela 4 Ingestão de Selênio por indivíduos com Deficiência de IgA, distribuídos por probabilidade de adequação ou inadequação

Grupos	Inadequação Mi* < EAR** EAR < Mi < RDA	Adequação Mi > RDA***
Crianças (n)	-	4
Crianças (%)	-	100
Adolescentes (n)	1	7
Adolescentes (%)	12,5	87,5
Adultos (n)	-	4
Adultos (%)	-	100

\*Mi: média de ingestão; \*\*EAR: *Estimated Average Requirements*; \*\*\* RDA: *Recommended Dietary Allowance*

As crianças apresentaram-se, em sua maioria (75%) com o IMC adequado para a idade, sendo que somente 1 indivíduo (25%) apresentou-se abaixo do ideal (Tabela 5). Os adolescentes 25% encontram-se com sobrepeso e 12,5% com obesidade e para os adultos, todos tinham excesso de peso.

Tabela 5 Diagnóstico Nutricional de indivíduos com Deficiência de IgA

Diagnóstico Nutricional	Grupos		
	Crianças	Adolescentes	Adultos
	n (%)	n (%)	n (%)
Déficit	1 (25)	-	-
Adequado	3 (75)	5 (62,5)	-
Sobrepeso	-	2 (25)	2 (50)
Obesidade	-	1 (12,5)	2 (50)

Em relação à % de adequação da CMB, a grande maioria dos pacientes (97,17% nas crianças, 98,27% nos adolescentes e 102,96% nos adultos) apresenta-se adequada, e à % de adequação da DCT, as crianças mostraram-se adequadas em sua maioria, e os adolescentes e os adultos estariam classificados obesos caso fosse considerado somente este parâmetro (152,23 e 189,21%, respectivamente).

Os indivíduos tiveram seus níveis sanguíneos dos minerais zinco (Tabela 6) e selênio (Tabela 7) avaliados no plasma e no eritrócito:

Tabela 6 Concentrações de Zinco no plasma ( $\mu\text{g/dL}$ ) e no eritrócito ( $\mu\text{g/mL}$ ) de indivíduos com deficiência de IgA

Concentração de Zinco	Grupos					
	Crianças		Adolescentes		Adultos	
	Plasma	Eritrócito	Plasma	Eritrócito	Plasma	Eritrócito
Recomendação*	70 a 110	10 a 14	70 a 110	10 a 14	70 a 110	10 a 14
Média	195,33	8,17	189,09	8,92	225,08	11,26
Abaixo da normalidade	0	100%	0	75%	0	25%
Normalidade	100%	0	100%	25%	100%	75%

\*[24,28]

Todos os indivíduos apresentaram níveis de zinco plasmático normais, diferente dos valores encontrados nos eritrócitos, que estavam diminuídos. Neste caso, todas as crianças, 75% dos adolescentes e 25% dos adultos apresentaram níveis abaixo da normalidade. A Figura 1 apresenta as variações das concentrações dos valores de zinco no plasma ( $\mu\text{g/dL}$ ) e a Figura 2 no eritrócito ( $\mu\text{g/mL}$ ), encontrados nos participantes do estudo.

Na amostra avaliada, foi possível observar uma correlação moderada entre os níveis de zinco plasmático e eritrocitário ( $r^2=0,547$  e  $p=0,028$ ).

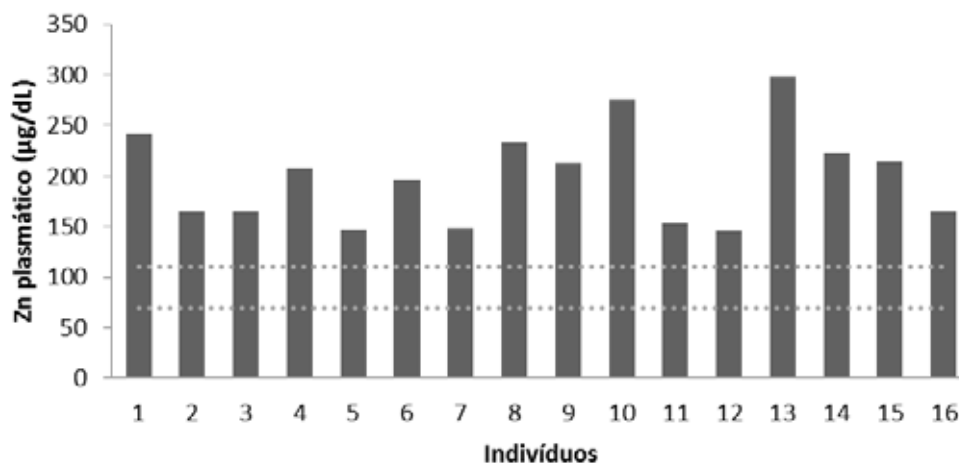


Figura 1 – Concentração de zinco plasmático dos diferentes indivíduos com deficiência de IgA.

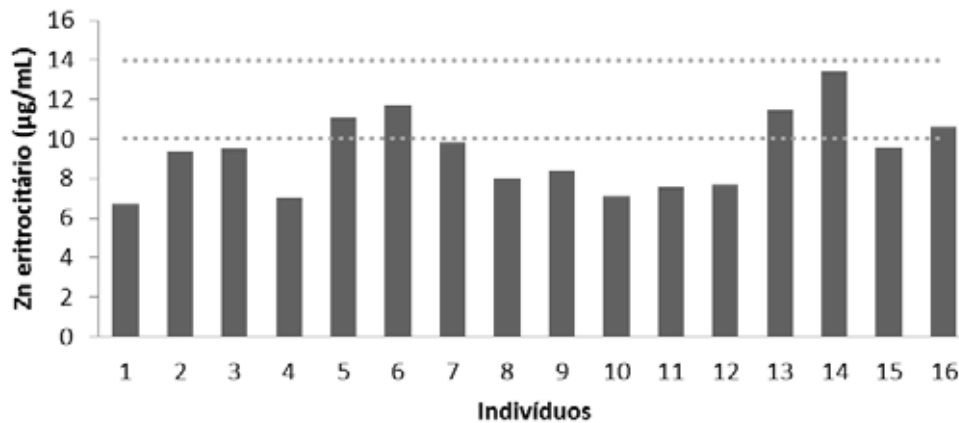


Figura 2 – Concentração de zinco eritrocitário para os diferentes indivíduos com deficiência de IgA.

Entretanto, não foi encontrada correlação entre os níveis de zinco, tanto no plasma quanto no eritrócito, e o IMC, o estado nutricional e com a ingestão do mineral.

Resultado semelhante ocorreu com o mineral selênio, onde os níveis plasmáticos apresentaram-se mais altos que os níveis eritrocitários, sendo que este último estava abaixo da normalidade em 100% dos indivíduos (Tabela 7).

Tabela 7 Concentrações de Selênio no plasma (µg/L) e no eritrócito (µg/L) de indivíduos com deficiência de IgA

Concentração de Selênio	Grupos					
	Crianças		Adolescentes		Adultos	
	Plasma	Eritrócito	Plasma	Eritrócito	Plasma	Eritrócito
Recomendação*	84 – 100	>90	84 – 100	>90	84 – 100	>90
Média	95,86	66,70	81,03	61,43	111,96	68,57
Abaixo da normalidade	50%	100%	75%	100%	0	100%
Acima da normalidade	50%	0	25%	0	100%	0

\*[26,27]

Comparando-se as figuras 3 e 4, é possível visualizar as variações nos níveis plasmáticos ( $\mu\text{g/L}$ ) e eritrocitários ( $\mu\text{g/L}$ ) de selênio, respectivamente, em todos os indivíduos que participaram do estudo.

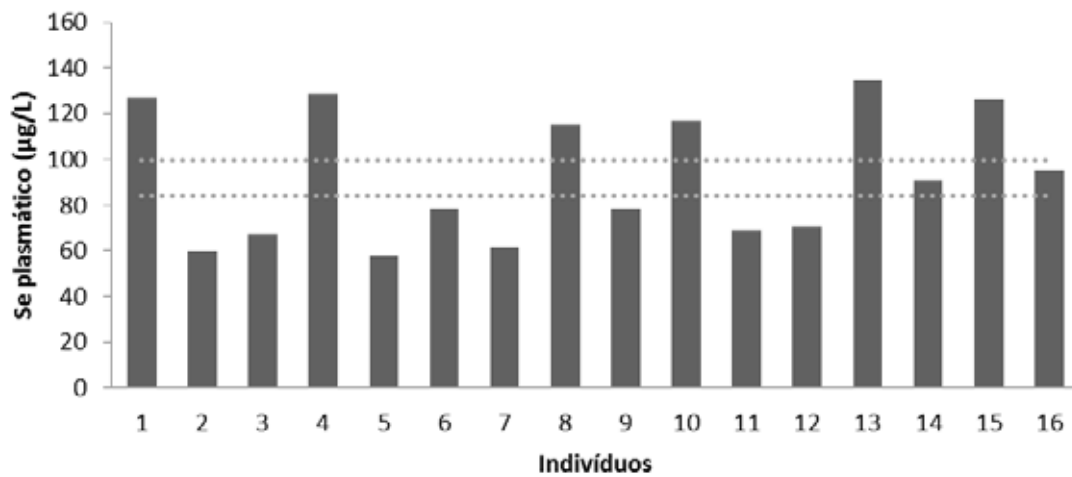


Figura 3 – Concentração de selênio plasmático para os diferentes indivíduos com deficiência de IgA.

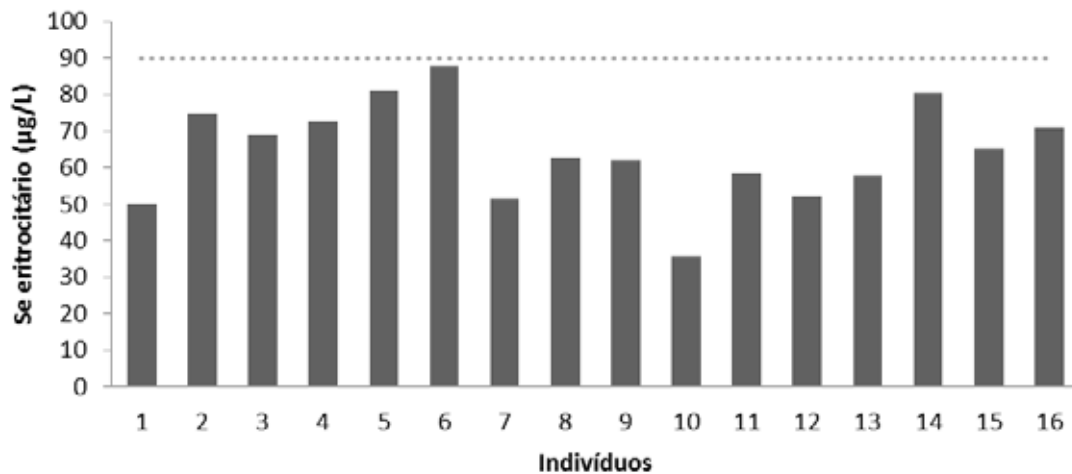


Figura 4 – Concentração de selênio eritrocitário ( $\mu\text{g/L}$ ) para os diferentes indivíduos com deficiência de IgA.



Assim como ocorreu com o zinco, não foi encontrada correlação entre os níveis de selênio e as demais variáveis.

Os resultados do hemograma, leucograma, albumina e proteínas totais estão descritos na Tabela 8. Com relação à albumina, todos os participantes encontraram-se dentro do valor de referência. Outro indicador bioquímico relevante neste trabalho é a contagem total de leucócitos, uma vez que avalia a competência imunológica, e apenas 1 (6,25%) indivíduo apresentou depleção leve de linfócitos, estando todos os outros dentro da normalidade (Tabela 8).

Tabela 8 Níveis séricos médios dos parâmetros laboratoriais de indivíduos com deficiência de IgA

Parâmetros laboratoriais	Grupos					
	Crianças		Adolescentes		Adultos	
	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP
Hemoglobina (g/dL)	13,28	0,83	12,94	0,52	16,23	2,09
Hematócrito (%)	40,50	2,65	38,88	1,36	48,75	6,50
VCM ( $\mu\text{mm}^3$ )	79,75	10,53	87,75	6,09	90,75	5,68
HCM (pg)	26,28	3,59	29,15	1,93	30,40	1,79
Leucócitos (células $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	8,42	4,36	7,72	2,62	7,82	0,95
Linfócitos totais (células $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	23,5	9,57	25,50	7,8	21,25	8,54
Proteínas totais (g/dL)	7,35	0,29	7,55	0,41	7,16	0,73
Albumina (g/dL)	4,27	0,44	4,21	0,40	4,13	0,51
CTL (células $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	2,35	0,97	2,54	0,77	2,14	0,84

IgA: Imunoglobulina A; n: número; %: porcentagem;  $\bar{x}$ : média; DP: desvio padrão; VCM: Volume médio corpuscular; HCM: Hemoglobina corpuscular média; CTL: Contagem total de linfócitos.

#### 4. DISCUSSÃO

Na amostra estudada, os indivíduos não apresentaram déficit nutricional, apesar de apresentarem uma deficiência imunológica, sendo que somente um indivíduo apresentou-se abaixo do esperado em um único parâmetro (IMC/idade). Isso também pode ser evidenciado na avaliação bioquímica, onde a grande maioria apresenta níveis adequados. Todos os indivíduos apresentaram níveis adequados de albumina, o que é positivo, pois a albumina pode ser considerada um indicador do estado nutricional, principalmente de desnutrição proteica. Ao alcance de nosso conhecimento, este é o único estudo que avalia o estado nutricional e o *status* de zinco e selênio exclusivamente em pacientes com deficiência de IgA.

Em um recente estudo realizado em 17 pacientes portadores de outro tipo de imunodeficiência (imunodeficiência comum variável), 17,65% dos indivíduos estavam em déficit nutricional, e 82,35% dentro da faixa de normalidade ou com sobrepeso [23]. Essa diferença no número de indivíduos com deficiência nutricional pode ser explicado pelo fato de a imunodeficiência comum variável ser muito mais grave quando comparada com a deficiência de IgA. Já Kouhkan e colaboradores [5] encontraram resultados diferentes, sendo que somente 2,6% dos pacientes com diversos tipos de imunodeficiências primárias, entre elas a deficiência de IgA, apresentaram obesidade, e 21,1% déficit nutricional, de acordo com o IMC. Ao levantarmos dados de crianças e adolescentes com imunodeficiência secundária (portadores de HIV), é possível verificar que há prejuízo nutricional, quando comparados com indivíduos sem qualquer tipo de imunodeficiência, como verificado em alguns trabalhos [24,25]. Já com os adultos, Mariz e colaboradores [26] mostram uma semelhança com o encontrado neste trabalho, com maior ocorrência de sobrepeso e obesidade.

Analisando o consumo alimentar, pode ser verificado que a ingestão de zinco foi adequada na grande maioria dos indivíduos, pois somente 4 indivíduos estavam na região abaixo do recomendado. Entretanto, quando os níveis de zinco foram analisados nos eritrócitos, foi evidenciado uma deficiência do mineral em 100% das crianças, 75% dos adolescentes e 25% dos adultos. Em um estudo [23] realizado em indivíduos com imunodeficiência comum variável, tanto os níveis de zinco sérico quanto os eritrocitários estavam baixos, quando comparados ao controle. Também avaliando o nível sérico, a maioria (86,8%) dos pacientes com diversos tipos de imunodeficiências primárias estudados em um trabalho [5] apresentaram níveis adequados de zinco.

A diferença na adequação do zinco plasmático e eritrocitário pode ser explicada pelas alterações que os níveis plasmáticos sofrem de acordo com diversas condições fisiológicas. Apesar de ser o biomarcador mais utilizado do estado nutricional relativo ao zinco, possui baixa especificidade e sensibilidade [27], e possui uma dinâmica rápida, sofrendo influência de mudanças recentes na alimentação. Já o zinco eritrocitário não reflete essas mudanças, sendo um parâmetro do mineral de prazo mais longo [28]. Provavelmente por este motivo, todos os indivíduos deste estudo apresentaram níveis adequados tanto da ingestão de zinco quanto de seus níveis plasmáticos.

Com o mineral selênio, os resultados dos níveis plasmáticos e eritrocitários foram ainda mais discrepantes, sendo que 100% dos indivíduos estavam com níveis plasmáticos adequados e níveis eritrocitários inadequados. Possivelmente, o fato de a ingestão alimentar de selênio ter sido adequada na maioria dos indivíduos (93,75%), considerando as crianças, adultos e adolescentes, fez com que os níveis plasmáticos estivessem adequados em toda a amostra. Quando o selênio sérico foi avaliado em crianças com imunodeficiências primárias diversas [5], foi verificada deficiência em 37,5% dos indivíduos participantes.

Assim como ocorre com o zinco, acredita-se que o selênio plasmático seja um bom indicador de estado nutricional relativo ao selênio a curto prazo, enquanto que os níveis eritrocitários indicam o *status* do mineral a longo prazo [29].

Quando o selênio e o zinco, ambos plasmáticos e eritrocitários, foram avaliados em adultos vegetarianos, também pode ser verificado que os níveis dos minerais no plasma também foram maiores em comparação com os níveis dos eritrócitos [30].

## **5. CONCLUSÃO**

Na amostra estudada, apesar de os indivíduos apresentarem uma imunodeficiência, esta não está sendo causadora de déficit nutricional em relação à antropometria.

Entretanto, o estado nutricional relativo aos minerais zinco e selênio parece estar inadequado, mesmo que seus níveis no plasma estejam dentro da faixa de normalidade, pois há deficiência eritrocitária.

## REFERÊNCIAS

1. Woof M, Kerr MA (2006) The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol* 208:270-282.
2. Cunningham-Rundles, C (2001) Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 21(5):303-9.
3. Yel L (2010) Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 30(1):10-6.
4. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, et al (2012) Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr (Barc)* 76(5):261-7.
5. Kouhkan A, Pourpak Z, Moin M, et al (2004) A study of malnutrition in Iranian patients with primary antibody deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 3(4):189-196.
6. Islam MN, Chowdhury M, Siddika M et al (2010) Effect of oral zinc supplementation on the growth of preterm infants. *Indian Pediatr* 47(10):845-9.
7. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek A et al (2002) The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition* 18(6):510-9.
8. Sarni ROS, Souza FIS, Cocco RR et al (2010) Micronutrientes e sistema imunológico. *Rev. Bras. Alerg. Immunopatol* 33(1): 8-13.
9. Tuerk MJ, Fazel N (2009) Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 25(2):136-43.
10. Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A et al (2000) Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutr Res* 20(5):737-755.
11. Prasad AS (2008) Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 14(5-6):353-7.
12. Wong HR, Shanley TP, Sakthivel B et al (2007) Genome level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol Genomics* 30(2):146-155.
13. Koller LD, Exon JH, Talcott PA et al (1986) Immune response in rats supplemented with selenium. *Clin Exp Immunol* 63(3):570-6.
14. Arthur JR, Mckenzie RC, Beckett GJ (2003) Selenium in the immune system. *J Nutr* 133:1457S-1459S.
15. Hoffmann PR, Berry MJ (2008) The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res* 52(11):1273-80.

16. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S et al (2007) Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr* 98Suppl1:S29-35.
17. Catania AS, Barros CR, Ferreira SRG (2009) Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 53(5):550-559.
18. Shrimali RK, Irons RD, Carlson BA et al (2008) Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 283(29):20181-5.
19. WHO (World Health Organization [homepage on the Internet]. The WHO Child Growth Standards. WHO, 2007. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/en/index.html>.
20. WHO (World Health Organization) (2007) BMI Classification. <http://apps.who.int/bmi/index>.
21. Frisancho AR (1990) Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan.
22. Lohman GL, Roche AF, Martorell R (1988) Antropometric Standardization Reference. Human Kinetics Books, pp 177.
23. Dos Santos-valente EC, Da Silva R, De Moraes-Pinto MI et al (2012) Assessment of nutritional status: vitamin A and zinc in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 22(6):427-31.
24. Chiabi A, Lebelo J, Kobela M et al (2012) The frequency and magnitude of growth failure in a group of HIV-infected children in Cameroon. *Pan Afr Med J* 11:15.
25. Miller TI, Borkowsky W, DiMeglio LA et al (2012) Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. *HIV Med* 13(5):264-75.
26. Mariz Cde A, Albuquerque Mde F, Ximenes Ra et al (2011) Body mass index in individuals with HIV infection and factors associated with thinness and overweight/obesity. *Cad Saude Publica* 27(10):1997-2008.
27. Saliba LF, Tramonte VLCG, Faccin GL (2006) Zinco no plasma e eritrócito de atletas profissionais de uma equipe feminina brasileira de voleibol. *Rev. Nutr* 19(5):581-90.
28. Mafra D, Cozzolino SMF (2004) Importância do zinco na nutrição humana. *Rev. Nutr* 17(1):79-87.
29. Millán AE, Florea D, Sáez Pérez L et al (2012) Deficient selenium status of a healthy adult Spanish population. *Nutr Hosp* 27(2):524-8.

30. De Bortoli MC, Cozzolino SM (2009) Zinc and selenium nutritional status in vegetarians. *Biol Trace Elem Res* 127(3):228-33.

**APÊNDICE 1**

***Protocolo de Avaliação Clínico – Nutricional***

**Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto (USP)**

Data da Avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**01 – Dados Pessoais**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Nome do responsável legal: \_\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ nº: \_\_\_\_\_

Complemento: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Procedência: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

**02 - Avaliação Clínica**

02.01. Diagnóstico clínico: \_\_\_\_\_

02.02. Medicamentos em uso: \_\_\_\_\_

02.03. Antecedentes pessoais patológicos: \_\_\_\_\_

02.04. Antecedentes familiares: \_\_\_\_\_

02.05. Infecções nos últimos 12 meses:

Infecção	Sim	Não
Otite média aguda		
Sinusite		
Diarréia		
Pneumonia		
Outras (quais)		

**03 - Interrogatório Nutricional Complementar**

<b>Consulta</b>	
Data	
Alergia alimentar	
Hábito intestinal	
Ingestão hídrica	
Náuseas	
Vômito	
Apetite	
Tabagismo	
Etilismo	
Tipo de gordura	
Quantidade de gordura ou óleo/mês	
Atividade física	

#### 04 - Inquérito Alimentar

##### 4.1 – Registro de três dias

Data:

Refeição	Horário	Local	Alimento	Quantidade

##### 4.2 - Recordatório Alimentar

Refeição	Data	Alimento	Quantidade	Gramas
----------	------	----------	------------	--------



Desjejum	Local: Horário:			
Lanche	Local: Horário:			
Almoço	Local: Horário:			
Lanche	Local: Horário:			
Jantar	Local: Horário:			
Ceia	Local: Horário:			

#### 05 - Avaliação Antropométrica

<b>Consulta</b>	
Peso usual (Kg)	
Peso atual (Kg)	
Estatura (m)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	
Circunferência do braço (cm)	
CMB (cm)	
PCT (mm)	

PCB (mm)	
PCSE (mm)	
PCSI (mm)	
$\Sigma P$ (mm)	
Porcentagem de gordura (%)	
Diagnóstico nutricional	

#### 06 - Exames Laboratoriais

<b>Consulta</b>	
Data	
IgG (mg/dl)	
IgM (mg/dl)	
IgA (mg/dl)	
Hemoglobina	
Hematócrito	
VCM	
HCM	
Leucócitos	
Linfócitos	
Proteínas totais	
Albumina	
Globulina	

Selênio plasmático	
Selênio eritrocitário	
Zinco plasmático	
Zinco eritrocitário	

## APÊNDICE 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **“Estado Nutricional e Perfil Bioquímico de Zinco e Selênio em Pacientes com Deficiência de IgA”**

Gostaríamos de convidar seu (sua) filho(a) ou criança/adolescente pela qual é responsável legal para participação voluntária neste projeto de pesquisa, que visa avaliar o estado nutricional e a dosagem de alguns nutrientes importantes para as defesas do organismo contra infecções em pacientes com deficiência de IgA.

Para esta avaliação, serão colhidos de 5 a 10 ml de sangue uma única vez, utilizando-se material descartável, respeitando-se todas as condições de assepsia. O uso deste material não implicará riscos adicionais para a criança, nem exigirá que se submeta a procedimentos adicionais ou injeção de medicações. O sangue colhido será identificado e devidamente armazenado em laboratório apropriado até sua utilização.

Os responsáveis pelas crianças terão direito de saber os resultados dos exames de seus filhos e aqueles com resultados alterados serão devidamente encaminhados para tratamento.

Para avaliação do consumo alimentar da criança/adolescente, será aplicado um questionário onde será perguntado todos os alimentos consumidos no dia anterior. Também será entregue um formulário onde o responsável deverá anotar todos os alimentos consumidos pela criança por 3 dias não consecutivos, escolhendo-se dois dias durante a semana e um dia do final de semana. Esse questionário deverá ser entregue na próxima vez em que a criança retornar para consulta de rotina no ambulatório.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em congressos e publicados em revistas médicas.

Concordando com a participação no estudo, torna-se necessário esclarecer que você, a criança e os pesquisadores envolvidos não terão benefícios ou direitos financeiros sobre os resultados decorrentes da pesquisa.

Você tem total liberdade em não concordar com a participação no estudo ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou prejuízo ao seu cuidado.

Todas as informações coletadas no estudo serão mantidas em segredo absoluto.

Você receberá uma cópia deste documento e o original ficará arquivado com o pesquisador responsável.

Caso haja dúvidas ou questionamentos sobre este termo, por gentileza entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

O principal investigador é o Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro, que pode ser encontrado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, situado no Campus da USP ou pelos telefones 36022466.

Eu, \_\_\_\_\_, li as informações contidas neste termo e concordo com a participação de \_\_\_\_\_, pelo(a) qual sou o(a) responsável legal, no estudo **“Estado Nutricional e Perfil Bioquímico de Zinco e Selênio em Pacientes com Deficiência de IgA”**. Também autorizo a coleta de dados do prontuário, se for necessário. Ficaram claros quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de manutenção de segredo das informações e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação não envolve despesas e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízo para o meu cuidado ou seguimento e da criança/adolescente.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Nome e visto do paciente: \_\_\_\_\_

Nome e assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Endereço:

\_\_\_\_\_

Nome e assinatura do pesquisador responsável:

\_\_\_\_\_

Pesquisadores responsáveis:

Camila Gomes Komatsu: (16) 33727455 / 91886427

Anderson Marliere Navarro: (16) 36022466

Pérsio Roxo Júnior: (16) 36022478

## ANEXO 1

## CÓPIA DA APROVAÇÃO DO TRABALHO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Ribeirão Preto, 11 de maio de 2011

Ofício nº 1599/2011  
CEP/MGV

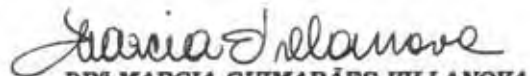
**Prezados Senhores,**

O trabalho intitulado **“ESTADO NUTRICIONAL E PERFIL BIOQUÍMICO DE ZINCO E SELÊNIO EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE IgA”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 323ª Reunião Ordinária realizada em 09/05/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 14444/2010.

*Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.*

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

  
**DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
Coordenadora do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores  
**CAMILA GOMES KOMATSU**  
**PROF. DR. ANDERSON MARLIERE NAVARRO (Orientador)**  
Depto. de Clínica Médica