

# *Terapia Adjuvante em Pacientes Pediátricos: Como Prevenir Infecções das Vias Aéreas Superiores com Suplementos Nutricionais*

---

*Linda A. Lindsay*

## **Introdução**

Este capítulo irá discutir a história do óleo de fígado de bacalhau, ácidos graxos essenciais e polissaturados, radicais livres, vitaminas A e D, nossas pesquisas e conclusões. Em nossa pesquisa clínica, utilizamos o óleo de fígado de bacalhau de pureza adequada e sabor aceitável, bem como suplementos minerais e polivitamínicos com selênio e outros metais raros em crianças. Estas substâncias nutricionais tiveram efeitos benéficos tanto na inflamação quanto na imunidade. A inflamação está implicada na fisiopatologia de muitos distúrbios diferentes, incluindo asma, doença arterial coronariana, artrite reumatóide, doenças inflamatórias da bexiga, doença de Alzheimer, obesidade e degeneração macular <sup>1</sup>.

## **História do óleo de fígado de bacalhau**

Historicamente o óleo de fígado de bacalhau foi utilizado para tratar raquitismo em crianças e ‘dores antigas’ em adultos. Ele foi utilizado em comunidades de pescadores antes de ser reconhecido como um medicamento válido pelos médicos. Nos Estados Unidos, de 1920 até 1940, muitas crianças recebiam 1-3 colheres de sopa de óleo de fígado de bacalhau por dia, no suco de laranja. Este regime tinha início nas crianças com apenas alguns meses de idade. Durante a Segunda Guerra Mundial, enfermeiras inglesas forneciam óleo de fígado de bacalhau às crianças nas escolas. Atualmente ele é recomendado pelo Conselho Nutricional Norueguês como uma ótima fonte de vitamina D, já que também contém ácidos graxos ômega-3 de cadeias longas. Na Inglaterra, anúncios contemporâneos do óleo de fígado de bacalhau declaram que ele ajuda a manter a resistência natural do corpo a infecções tais como tosses e resfriados.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem limites rigorosos para a quantidade de equivalentes tóxicos (por peso) que são permitidos por dia para os bifenil-policlorinatos e dioxina. Portanto, enquanto a maior parte dos óleos de fígado de bacalhau comercializada é adequada para adultos e crianças acima dos cinco anos de idade, nós encontramos apenas duas marcas, manufaturadas na Noruega, com padrões farmacêuticos que são aceitáveis para bebês e crianças pequenas.

Nos Estados Unidos, os pediatras reconhecem que o óleo de fígado de bacalhau pode causar toxicidade pelo excesso da vitamina A<sup>2</sup>. Entretanto, as formulações com altas concentrações de óleo de fígado de bacalhau que são associadas à intoxicação pela vitamina A não são comercializadas nos Estados Unidos há muitos anos. Os pediatras nos Estados Unidos também estão cientes sobre a

pneumonia por aspiração de lípidos<sup>3</sup>; mas isto não tem sido descrito desde a era pré-antibiótica, quando crianças pequenas doentes eram tratadas com muitos óleos diferentes, os quais elas algumas vezes aspiravam.

Devemos lembrar que o óleo de fígado de bacalhau tem ácidos graxos ômega-3 assim como vitaminas A e D. Óleos de peixe, que provém do corpo do peixe, tem ácidos graxos ômega-3, mas óleo de peixe não contém vitaminas.

### **Ácidos graxos**

Os ácidos graxos ômega são conhecidos pela posição de sua primeira ligação dupla, contando-se do radical final metila. Entretanto, em um ácido graxo ômega-3 (ou n-3), a primeira dupla ligação começa no terceiro carbono do radical final metila; em um ácido graxo ômega-6 (ou n-6), a primeira dupla ligação começa no sexto carbono a partir do radical final metila; e um ácido graxo ômega-9, a primeira dupla ligação começa no nono carbono a partir do radical final metila da molécula<sup>4-5</sup>.

Durante a evolução humana, a razão dos ácidos graxos ômega-6 para ômega-3 na dieta, era em torno de um. Entretanto, com a dieta ocidental atual, esta razão aumentou para 10:1 ou até para 20:1. **Os ácidos graxos ômega-6 aumentam os fatores químicos inflamatórios do corpo, enquanto os ácidos graxos ômega-3 aumentam as substâncias anti-inflamatórias. Portanto, a dieta ocidental atual é uma dieta inflamatória.** Ela tem altos teores de gordura, especialmente as gorduras ‘trans’ e gorduras saturadas; e também tem baixas taxas de vitaminas C e E<sup>6</sup>. Uma gordura saturada não tem ligações duplas. Em uma gordura ‘trans’, os hidrogênios estão dos lados opostos à ligação dupla. Em uma gordura ‘cis’, os hidrogênios estão do mesmo lado da dupla ligação, tornando a molécula curva. Gorduras saturadas e gorduras ‘trans’ não são consideradas saudáveis. Os ácidos graxos poli insaturados apresentam muitas duplas ligações.

O corpo humano não pode converter ácidos graxos ômega-6 em ácidos graxos ômega-3 e vice-versa. Os ácidos graxos essenciais (que tem 18 carbonos) são o ácido linoléico (ômega-6) e o ácido alfa linoléico (ômega-3). Uma vez que eles são fornecidos, o organismo pode alongar os ácidos graxos e adicionar ligações duplas adicionais. Entretanto, o corpo não é muito eficiente em produzir cadeias longas de ácidos graxos ômega-3 que são encontrados nos óleos de peixe e no óleo de fígado de bacalhau.

### **Radicais livres**

Um radical livre é uma substância química altamente reativa com um elétron não pareado em sua órbita externa. **Os radicais livres podem danificar moléculas com ligações duplas, tais como os ácidos graxos poliinsaturados de longas cadeias. Eles também podem danificar proteínas e o DNA.** As enzimas corporais dos radicais livres ajudam na prevenção destes danos pelos radicais livres. Algumas dessas enzimas contêm traços de metais como componentes intrínsecos da enzima. Exemplos incluem glutatona peroxidase, que contém **selênio**. Duas formas diferentes de superóxido dismutase que contém também **cobre e zinco**. Uma pessoa que tem **deficiência de selênio não consegue produzir quantidades adequadas de glutatona peroxidase.**

**Algumas vitaminas têm propriedades antioxidantes. Estas incluem a vitamina**

**E e a vitamina A, que são ambas gorduras solúveis. A vitamina C, outra vitamina antioxidante, é solúvel na água.**

### **Vitamina A**

A vitamina A já é reconhecida há muito tempo como uma vitamina ‘anti-infecção’<sup>7</sup>. A vitamina A é essencial para manter a integridade e a função do epitélio. Em países em desenvolvimento a vitamina A é utilizada para prevenir as complicações do sarampo. As deficiências graves de vitamina A levam à metaplasia, na qual o epitélio dos brônquios e das vias urinárias / bexiga transforma-se em epitélio escamoso estratificado. **A vitamina A é essencial para os olhos.** Deficiências graves levam à cegueira; em países em desenvolvimento, em hospitais, as taxas de crianças com cegueira por deficiência grave de vitamina A é de 15-25%. Deficiência moderada de vitamina A causa cegueira noturna e manchas de Bitot.

### **Vitamina D**

**A vitamina D é conhecida como a ‘vitamina dos raios do sol’,** pois os raios ultravioletas B produzem vitamina D na pele. Níveis inadequados de vitamina D são comuns nos Estados Unidos devido ao estilo de vida confinado dentro de casa, bem como evitar a exposição ao sol para prevenir alguns tipos de câncer de pele. Entretanto, a exposição ao sol e a vitamina D melhoram a saúde dos ossos, a saúde mental e a saúde do coração; eles também amenizam alguns problemas de pele, previnem alguns tipos de câncer, e estão relacionados a uma diminuição de algumas doenças autoimunes. A 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] é a medida do conteúdo da vitamina D no corpo. Nos rins, a 25(OH)D é hidroxilada novamente à sua forma 1,25 hidroxivitamina D, o hormônio ativo circulante que é importante para o metabolismo do cálcio e para a saúde dos ossos e dos músculos. Novas pesquisas têm demonstrado que muitos tecidos do corpo podem produzir a 1,25 hidroxivitamina D para uso próprio; incluindo-se as células da próstata, células das mamas, células do cólon, e células imunitárias<sup>8</sup>.

As pesquisas com a vitamina D em adultos são um campo bastante ativo e controverso. O nível plasmático ou sérico de 25(OH)D considerado aceitável e saudável é mais alto que há alguns anos, fato este também controverso. Além disso, os níveis podem variar de acordo com o teste utilizado. A deficiência de vitamina D está associada ao raquitismo em crianças em fase de crescimento e osteomalácia em adultos. Nenhum deles está usualmente presente com níveis de 25(OH)D acima de 10ng/mL (25nmol/L). Em adultos, como resultado destas novas pesquisas sobre condições crônicas e vitamina D, um nível sérico abaixo de 20ng/mL (50nmol/L) é, agora, considerado como deficiência, enquanto níveis de 21 a 29ng/mL (52 a 72nmol/L) são agora considerados insuficientes.

**O raquitismo está associado à pneumonia,** ambos em países em desenvolvimento e na literatura histórica dos Estados Unidos<sup>9</sup>. **O óleo de fígado de bacalhau e o sol são historicamente utilizados para o tratamento de tuberculose** e há um interesse renovado na relação entre os níveis de vitamina D com a gravidade da tuberculose. Também há interesse na relação de variações genéticas dos receptores de vitamina D com a tuberculose, asma e AIDS. **Além disso, a vitamina D tem sido relacionada à asma resistente aos esteróides.**

Estudos recentes documentaram que a vitamina D é essencial para a produção de

peptídeos antimicrobianos endógenos<sup>10-12</sup>. Ainda, a diminuição sazonal dos níveis da 25(OH)D no inverno tem sido relacionadas a epidemias do vírus influenza A<sup>13</sup>, que pode ser importante na patogênese da otite média aguda durante o período das gripes (pelo vírus influenza)<sup>14</sup>. De acordo com revisão de Holick<sup>8</sup>, estudos *in vitro* demonstraram que quando os níveis séricos de 25(OH)D caem para menos que 20ng/mL (50nmol/L), os monócitos e macrófagos não conseguem iniciar a resposta imune inata ao *Mycobacterium tuberculosis*<sup>10</sup>.

### Nossa pesquisa

Nosso grupo é interessado no papel das substâncias nutricionais que influenciam os sistemas imunológico, inflamatório e anti-oxidante. Obtivemos resultados promissores com o uso clínico de óleo de fígado de bacalhau (que contém ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa, assim como vitaminas A e D), outras vitaminas e de metais raros, na prevenção de infecções das vias aéreas superiores em crianças pequenas<sup>1, 15-17</sup>. Em nosso estudo inicial, observamos que as crianças pequenas, a maioria delas submetidas a cirurgias de timpanotomia para colocação de tubos de ventilação tinham **níveis sanguíneos baixos de:**

- ácidos eicosapentanoícos (um ácido graxo **ômega-3** anti-inflamatório) quando comparadas aos adultos;
- **vitamina A** (a ‘vitamina anti-infecção’);
- **selênio** (metal que é um componente intrínseco da glutathione peroxidase, que diminui a reação de espécies de oxigênio – radicais livres).

Em um estudo novo<sup>18</sup> (porém pequeno) sobre os níveis plasmáticos a 25(OH)D em crianças pequenas submetidas à timpanotomia para colocação de tubos de ventilação, metade de nossos pacientes estudados tinha níveis de 25(OH)D menores que 20ng/mL (50nmol/L), agora considerado deficiência em adultos, e os outros 31% (5/16) tinham níveis de 21-29ng/mL (52 a 72nmol/L), média agora considerada insuficiente em adultos. Conforme discutido por Holick<sup>8</sup>, um nível de 20ng/mL (50nmol/L) está associado a uma resposta *in vitro* inadequada ao *Mycobacterium tuberculosis*. Os níveis de vitamina D associados à imunidade aos patógenos comuns causadores de infecções do trato respiratório superior em crianças pequenas ainda não foi definido.

### Conclusões

Acreditamos que **o óleo de fígado de bacalhau**, de pureza e gosto adequados, **é clinicamente aceitável e útil**, especialmente **quando combinado a suplementos multivitamínicos/minerais que contenham selênio** ou outros metais raros. Estas substâncias são relevantes em pesquisas correntes em infecções, vitamina D, biofilmes, inflamação e docosanóides.

### Há poucas contra-indicações para o uso desses suplementos.

Em nossos estudos, excluímos:

- a) bebês e crianças com alergia a peixe;
- b) crianças com risco de aspiração (incluindo distúrbios de alimentação, fenda palatina / labial, ou quadros convulsivos);
- c) crianças com risco de superdosagem de vitaminas A e D (particularmente naquelas com dieta não usual especialmente alta de vitaminas A e D);
- d) crianças com história de baixo peso ao nascimento.

Nosso menor limite de idade foi de seis meses. Para fornecer os suplementos às crianças menores, os pais eram orientados a esmagar e misturar os comprimidos de multivitaminas / minerais e o óleo de fígado de bacalhau em pequenas quantidades de comida, como iogurte ou creme de maçã. Para uso clínico nos Estados Unidos, algumas questões que ainda permanecem são quem paga pelos suplementos, quem ensina os pais a utilizá-los e onde as famílias podem obtê-los.

Vivemos num período de resistência bacteriana crescente aos antibióticos e a emergência de novos patógenos. Portanto, esperamos ajudar a estimular e renovar o interesse no importante tópico da nutrição e resistência a infecções e acreditamos que sejam oportunas novas pesquisas sobre a relação da infecção com a 25(OH)D e outros fatores nutricionais.

### Referências bibliográficas

1. Linday LA. Nutritional supplements and upper respiratory tract illnesses in young children living in the United States. In: Bendich A, Deckelbaum RJ, eds. Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals, Third Edition. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2005:521-549.
2. Caffey J. Chronic poisoning due to excess of vitamin A. *Pediatrics* 1950;5:672-688.
3. Pierson JW. Pneumonia due to the aspiration of lipoids. *JAMA* 1932;99:1163-1165.
4. Erasmus U. *Fats that Heal, Fats that Kill*. Burnaby Canada: Alive Books, 1993.
5. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54:438-63.
6. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002;56:365-79.
7. Semba RD. Vitamin A as “anti-infective” therapy, 1920-1940. *J Nutr* 1999;129:783-91.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
9. Eliot M. The New Haven demonstration of community control of rickets. *The Public Health Journal* 1926;17:114-116.
10. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
11. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Faseb J* 2005;19:1067-77.
12. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
13. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40.

14. American Academy of Pediatrics. Policy Statement: Committee on Infectious Diseases: Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002;110:1246-52.
15. Linday LA, Dolitsky JN, Shindledecker RD, Pippenger CE. Lemon-flavored cod liver oil and a multivitamin-mineral supplement for the secondary prevention of otitis media in young children: pilot research. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:642-52.
16. Linday LA, Dolitsky JN, Shindledecker RD. Nutritional supplements as adjunctive therapy for children with chronic/recurrent sinusitis: pilot research. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:785-93.
17. Linday LA, Shindledecker RD, Tapia-Mendoza J, Dolitsky JN. Effect of daily cod liver oil and a multivitamin-mineral supplement with selenium on upper respiratory tract pediatric visits by young, inner-city, Latino children: Randomized pediatric sites. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:891-901.
18. Linday LA, Shindledecker RD, Dolitsky JN, Chen TC, Holick MF. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in young children undergoing placement of tympanostomy tubes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008:in press.

Para informações adicionais: [www.drlinday.com](http://www.drlinday.com)