

Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil

An overview of studies on nutrition and neglected diseases in Brazil

Guilherme Loureiro Werneck¹

Maria Helena Hasselmann²

Thaise Gasser Gouvêa²

Abstract *The objective of this paper is to review the literature on the relationship between nutrition and neglected infectious disease in Brazilian populations, in particular Chagas' Disease, malaria, schistosomiasis and visceral leishmaniasis. The literature review was performed in January 2010 by searching the databases SciELO, LILACS and Medline. Two-hundred and ninety-three abstracts were retrieved, 66 of them were selected for full-text analysis and 43 were included in the review. This review reinforces the relevance of nutritional studies in public health for better understanding the aspects involved in the risk and prognosis of malaria, schistosomiasis, visceral leishmaniasis and Chagas' Disease. It was possible to detect an unbalance in the literature about the theme, with much more experimental studies than population-based studies. Although the first are essential for helping to understand the pathophysiological mechanisms underlying the association between nutritional deficits and those diseases, well designed population-based studies are fundamental for the translation of scientific research into effective actions for controlling neglected diseases.*

Key words *Nutrition, Malaria, Visceral leishmaniasis, Chagas' Disease, Schistosomiasis, Malnutrition*

Resumo *O objetivo deste artigo é revisar a literatura acerca da relação entre nutrição e doenças infecciosas negligenciadas em populações brasileiras, focalizando especificamente a doença de Chagas, a malária, a esquistossomose e a leishmaniose visceral. A revisão da literatura foi realizada em janeiro de 2010 a partir de um levantamento bibliográfico nas bases SciELO, LILACS e Medline. Foram captados 293 resumos; dentre estes, 66 foram selecionados para leitura de texto completo e 43 incluídos na revisão. A presente revisão salienta a relevância dos estudos nutricionais no campo da Saúde Coletiva para melhor compreensão dos aspectos envolvidos no risco e prognóstico de malária, esquistossomose, leishmaniose visceral e doença de Chagas. Evidencia-se também certo desbalanceamento na literatura sobre o tema, com muito mais estudos experimentais do que estudos em populações humanas. Ainda que os primeiros sejam essenciais para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à relação entre déficits nutricionais e estas doenças, estudos bem delineados em populações humanas são fundamentais para que o conhecimento científico se traduza em ações efetivas para o controle de doenças negligenciadas. Palavras-chave Nutrição, Malária, Leishmaniose visceral, Doença de Chagas, Esquistossomose, Desnutrição*

¹ Departamento de Epidemiologia, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rua São Francisco Xavier 524, 7º andar, bloco D, Maracanã. 20550-900 Rio de Janeiro RJ. guilherme.werneck@terra.com.br

² Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Introdução

As doenças negligenciadas, muitas vezes denominadas de doenças tropicais negligenciadas, correspondem a um grupo de doenças infecciosas que afeta predominantemente as populações mais pobres e vulneráveis e contribui para a perpetuação dos ciclos de pobreza, desigualdade e exclusão social, em razão principalmente de seu impacto na saúde infantil, na redução da produtividade da população trabalhadora e na promoção do estigma social^{1,2}.

Essas doenças são assim denominadas porque os investimentos em pesquisa geralmente não revertem em desenvolvimento e ampliação de acesso a novos medicamentos, testes diagnósticos, vacinas e outras tecnologias para sua prevenção e controle^{1,3}. O problema é particularmente grave em relação à disponibilidade de medicamentos, já que as atividades de pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas são principalmente orientadas pelo lucro, e o retorno financeiro exigido dificilmente seria alcançado no caso de doenças que atingem populações marginalizadas, de baixa renda e pouca influência política, localizadas, majoritariamente, nos países em desenvolvimento^{1,4,5}. Um aspecto adicional que contribui para a manutenção dessa situação diz respeito à baixa prioridade recebida por essas doenças no âmbito das políticas e dos serviços de saúde.

Há grande variedade de definições e visões sobre quais seriam essas doenças negligenciadas. Tais variações refletem o reconhecimento de diferenças regionais na carga de doença atribuída a cada enfermidade e também na abordagem do problema (ênfase em pesquisa e inovação ou em vigilância e controle dessas doenças). Dentre as doenças negligenciadas de maior interesse no cenário brasileiro, a Organização Mundial da Saúde (OMS) atualmente prioriza a esquistossomose, a dengue, a doença de Chagas, as leishmanioses, a hanseníase, a filariose linfática, a oncocercose, as helmintíases transmitidas pelo solo (p. ex.: ascariíase e ancilostomíase), o tracoma e a raiva^{4,6}. Já o prestigioso periódico científico *PLoS Neglected Tropical Diseases* inclui em seu escopo de interesse, ainda, as seguintes doenças de importância epidemiológica no Brasil: amebíase, giardíase, teníase, cisticercose, febre amarela, cólera, sífilis, paracoccidiodomicose, leptospirose, miíase e escabiose (<http://www.plosntds.org/>). No Brasil, em 2008, o Ministério da Saúde e o Ministério da Ciência e Tecnologia promoveram a segunda Oficina de Prioridades de Pesquisa em

Doenças Negligenciadas, elencando dengue, doença de Chagas, leishmanioses, hanseníase, malária, esquistossomose e tuberculose como as sete prioridades de atuação do programa em doenças negligenciadas¹.

O processo de determinação das doenças negligenciadas é complexo e envolve fatores que operam em vários níveis, desde os mais distais (p. ex.: políticas sociais e econômicas, contexto socioambiental e condições de vida) até os mais proximais (p. ex.: fatores genéticos e constitucionais)⁷. Para se compreenderem os diferentes padrões de ocorrência dessas doenças, é necessário considerar que nem todos os seus determinantes podem ser reduzidos a atributos locais ou individuais. Fatores que variam em níveis ecológicos mais abrangentes podem ser importantes determinantes das taxas de infecção em indivíduos e pequenas regiões. No entanto, as condições individuais para uma adequada resposta imune são essenciais para a proteção e resolução bem-sucedida da infecção. Como consequência, o efeito de características individuais, como estado nutricional, no risco de infecção e adoecimento pode variar de acordo com o ambiente em que o indivíduo está inserido. Neste sentido, fortalece-se a necessidade de desenvolvimento de estudo em contextos socioculturais específicos que utilizem abordagens integradas para avaliar o papel dos diferentes fatores associados ao risco de infecção e doença⁷.

O estado nutricional é um dos principais moduladores da resposta imune, sendo, por um lado, importante determinante do risco e do prognóstico de doenças infecciosas e, por outro, diretamente influenciado pela infecção⁸. Este padrão de interação sinérgico, em que um pior estado nutricional contribui negativamente para o desenvolvimento e a evolução da infecção, assim como a infecção leva a uma piora do estado nutricional, é um fenômeno crucial tanto para a compreensão da dinâmica populacional das infecções quanto para o estabelecimento de estratégias para o controle dessas doenças^{8,9}.

Os mecanismos biológicos de interação entre infecção e diversas deficiências nutricionais, tanto de macronutrientes (proteína, carboidratos e gordura) como de micronutrientes (eletrólitos, minerais e vitaminas), têm sido descritos em diversos estudos experimentais. Por exemplo, baixos níveis dietéticos de zinco afetam a resposta imune de animais à infecção pelos agentes da doença de Chagas e da esquistossomose (*Trypanosoma cruzi* e *Schistosoma mansoni*, respectivamente)^{10,11}. Além disso, a suplementação dietéti-

ca de zinco está associada com redução nos níveis sanguíneos de *Trypanosoma cruzi* durante a fase aguda da infecção em ratos¹². A desnutrição proteico-calórica, por sua vez, tem sido associada a uma diminuição da resposta imune em animais infectados pelo agente da leishmaniose visceral (*Leishmania chagasi* (syn. *L. infantum*)) e ao consequente aumento da carga parasitária nesses animais¹³.

Entretanto, as evidências empíricas sobre as relações entre as diferentes modalidades de déficits nutricionais e doenças negligenciadas obtidas por meio de estudos com populações humanas não são abundantes e, ainda por cima, tendem a ser publicadas em periódicos de diferentes áreas do conhecimento, o que torna árdua uma adequada síntese do conhecimento sobre o tema, particularmente aquele desenvolvido em nosso meio. Neste sentido, o objetivo deste artigo é revisar a literatura acerca da relação entre nutrição e doenças infecciosas negligenciadas em populações brasileiras, focalizando especificamente a doença de Chagas, a malária, a esquistossomose e a leishmaniose visceral.

Método

A revisão da literatura foi realizada a partir de um levantamento bibliográfico nas bases Scientific Electronic Library On-line (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). Na busca, utilizaram-se os termos (Chagas Disease OR Chagas Cardiomyopathy OR *Trypanosoma cruzi*) AND (nutrition OR Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutrition Disorders OR vitamins OR retinol OR ferritin OR anemia OR zinc OR iron OR albumin) AND (Brazil OR Brasil) para a localização da literatura acerca da nutrição e doença de Chagas. A mesma estratégia de busca, trocando somente os aspectos relativos a cada doença avaliada, foi utilizada para malária, esquistossomose e leishmaniose visceral. Os artigos publicados a partir de 1980 foram investigados, aceitando-se aqueles escritos em português, inglês e espanhol. A revisão foi atualizada em janeiro de 2010.

Os resumos identificados pela estratégia de busca bibliográfica aqui descrita foram analisados de forma independente por dois avaliadores. Nesta etapa buscou-se selecionar estudos originais de base empírica, realizados em populações humanas brasileiras, cujos resultados ex-

ploravam a relação entre aspectos nutricionais e as doenças infecciosas de interesse. Estudos que exploravam os mecanismos biológicos da relação entre nutrição e doença em modelos animais ou *in vitro* foram excluídos.

Em uma segunda etapa, os artigos selecionados na etapa anterior foram lidos na íntegra com a finalidade de selecionar os estudos que iriam compor esta revisão. Para este fim, utilizou-se uma ficha de extração de dados elaborada especificamente para este estudo e que permitia registrar informações bibliográficas (título, autores, ano e periódico de publicação) e específicas sobre o estudo (objetivos, métodos e resultados principais sobre o tema de interesse central desta revisão). As informações foram extraídas por um pesquisador e revisadas pelo coordenador da pesquisa. A extração dos dados de cada artigo envolveu seleção dos pontos julgados mais relevantes tendo em vista o objetivo da revisão e interpretações acerca do desenho de estudo que mais se adequaria para melhor descrever a abordagem utilizada, nem sempre obedecendo *ipsis litteris* ao que constava no artigo.

Nesse processo, foram excluídos aqueles artigos que não apresentavam, mesmo que secundariamente, resultados específicos sobre a relação entre aspectos nutricionais e as doenças estudadas, assim como revisões e artigos de opinião. Estudos eminentemente descritivos baseados apenas em populações de doentes ou infectados (estudos de série de casos) foram excluídos, a não ser que apresentassem algum tipo de resultado sobre a relação entre aspectos nutricionais e características dos casos (p. ex.: formas clínicas, carga parasitária). O mesmo se deu com estudos descritivos populacionais, a não ser que fornecessem comparações entre as medidas antropométricas da população de estudo em relação a estimativas de outras populações. Discordâncias na avaliação de ambas as etapas foram resolvidas por consenso.

Resultados

O Quadro 1 mostra detalhes dos procedimentos usados na busca bibliográfica e o número de artigos selecionados em cada etapa. Foram captados 293 resumos por meio da estratégia de busca bibliográfica implementada. Dentre estes, 66 foram selecionados para leitura de texto completo, 43 deles foram incluídos na revisão, 18 excluídos por diversas razões (p. ex.: revisões, estudos que não apresentavam resultados empíricos especí-

ficos sobre a relação entre aspectos nutricionais e as doenças analisadas, estudos eminentemente descritivos) e a cinco deles não se obteve acesso.

O Quadro 2 resume as principais características e resultados dos 11 estudos selecionados enfocando aspectos nutricionais e malária¹⁴⁻²⁴. Os desenhos de estudos empregados foram seccional (5), caso-controle (2) e estudo de série de casos (4). A quase totalidade (10) não envolveu seguimento dos participantes, e apenas um deles incorporou a dimensão temporal via inquéritos sequenciais. A temática da anemia foi dominante, aparecendo em dez artigos. Estudos envolvendo aspectos antropométricos e níveis séricos de vitamina A apareceram em um artigo cada. Os resultados enfatizaram a relação entre anemia e diversos aspectos da malária. A maior par-

te dos resultados aponta para uma relação direta entre anemia e alta parasitemia (ainda que um estudo tenha encontrado associação entre anemia e parasitemia subpatente), duração da doença, número de episódios de malária e demora no diagnóstico. Pior estado nutricional, avaliado pelo índice de massa corporal, esteve associado a infecção por *Plasmodium falciparum* em um estudo. Níveis séricos mais baixos de vitamina A estiveram associados com parasitemias mais altas e com o primeiro episódio de malária.

O Quadro 3 resume as principais características e resultados dos 14 estudos selecionados sobre aspectos nutricionais e leishmaniose visceral²⁵⁻³⁸. Os desenhos de estudos empregados foram seccional (1), caso-controle (6), coorte (5) e estudo de série de casos (2).

Quadro 1. Procedimentos utilizados na busca bibliográfica sobre aspectos nutricionais e doenças infecciosas negligenciadas.

| Doença | Estratégia de busca | Resumos captados (N) | Selecionados para leitura de texto completo (N) | Incluídos na revisão (N) |
|-----------------------|---|----------------------|---|--------------------------|
| Doença de Chagas | (Chagas Disease OR Chagas Cardiomyopathy OR Trypanosoma cruzi) AND (nutrition OR Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutrition Disorders OR vitamins OR retinol OR ferritin OR anemia OR zinc OR iron OR albumin) AND (Brazil OR Brasil) | 123 | 13 | 10 |
| Malária | (malaria OR Malaria, Vivax OR Malaria, Falciparum OR Malaria, Cerebral) AND (nutrition OR Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutrition Disorders OR vitamins OR retinol OR ferritin OR anemia OR zinc OR iron OR albumin) AND (Brazil OR Brasil) | 64 | 19 | 11 |
| Esquistossomose | (Schistosomiasis OR Schistosomiasis mansoni) AND (nutrition OR Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutrition Disorders OR vitamins OR retinol OR ferritin OR anemia OR zinc OR iron OR albumin) AND (Brazil OR Brasil) | 57 | 16 | 8 |
| Leishmaniose visceral | (visceral leishmaniasis OR leishmania chagasi) AND (nutrition OR Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutrition Disorders OR vitamins OR retinol OR ferritin OR anemia OR zinc OR iron OR albumin) AND (Brazil OR Brasil) | 49 | 18 | 14 |

Quadro 2. Estudos populacionais sobre nutrição e malária no Brasil (1980-2009).

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|--|--|---|---|---|--|
| Cardoso <i>et al.</i> , 1992 ¹⁴ | Tipo: Seccional Local: Candeias, RO Período: 08/1990 a 11/1990 | 1.068 indivíduos de todas as idades (14,1% da população total), selecionados por meio de amostragem aleatória de 9,6% dos domicílios do município. | Descrever a prevalência de anemia em indivíduos habitantes de uma área endêmica de malária e discutir o possível impacto da malária sobre a epidemiologia da anemia. | Faixa etária, sexo, história de malária prévia, diagnóstico de malária (pesquisa de plasmódio em gota espessa), diagnóstico de parasitose intestinal (parasitológico de fezes), diagnóstico de anemia com base na concentração de hemoglobina (Hb). | Em nenhuma faixa etária houve diferença significativa na prevalência de anemia entre indivíduos com ou sem passado malárico. Tendência de diminuição da prevalência de anemia na medida em que se distancia o último episódio malárico (significante entre >14 anos). |
| Santos <i>et al.</i> , 1995 ¹⁵ | Tipo: Seccional Local: Itaituba, PA Período: 1992 | 223 moradores de área garimpeira (74,3% da população estimada). | Conhecer as condições de vida e de saúde de uma comunidade garimpeira, especialmente as relações entre contaminação por mercúrio e outros agravos. | Identificação, condições de vida, história ocupacional, morbidade, hábitos alimentares, mercúrio total na urina, hemograma, diagnóstico de malária (pesquisa de plasmódio em gota espessa), diagnóstico de parasitose intestinal (parasitológico de fezes), soropositividade para malária, hepatite B e sífilis. | Entre todos os indivíduos que tiveram resultado para hemograma, 66,4% apresentaram anemia. Entre aqueles com malária, 64,2% estavam anêmicos. |
| Pereira <i>et al.</i> , 1995 ¹⁶ | Tipo: Caso-controle Local: Humaitá, AM Período: sem referência | 120 adultos com idade entre 17 e 72 anos, distribuídos em quatro grupos: 1) controle 1 (indivíduos sem história de malária, n=30); 2) controle 2 (indivíduos com história de malária mas sem manifestação clínica no momento do estudo, n=40); 3) caso 1 (indivíduos com malária por <i>Plasmodium vivax</i> , n=19); e 4) caso 2 (indivíduos com malária por <i>Plasmodium falciparum</i> , n=31). | Avaliar parâmetros nutricionais em indivíduos com malária por <i>Plasmodium falciparum</i> e/ou <i>Plasmodium vivax</i> e compará-los com os de indivíduos saudáveis com ou sem história prévia de malária, moradores de uma mesma área endêmica. | Sexo, idade, diagnóstico de malária (pesquisa de plasmódio em gota espessa), história prévia de malária, diagnóstico de parasitose intestinal (parasitológico de fezes), peso, altura, indicadores antropométricos (índice de massa corporal [IMC], circunferência do braço [CB], circunferência do músculo do braço [CMB], prega cutânea tricipital [PCT], prega cutânea subescapular [PCS]), dosagens de células sanguíneas (hematócrito [Hct], hemoglobina [Hb], volume globular [VG], leucograma), dosagens bioquímicas séricas (glicose, proteínas totais, lipídios, ureia, bilirrubinas). | Medidas antropométricas foram, em geral, piores no grupo com <i>P. falciparum</i> . Diferenças estatisticamente significantes entre esse grupo e todos os outros apenas em relação ao IMC. Em relação ao grupo controle 1 (sem história de malária), diferenças significantes foram encontradas para peso, PCS e CB. Resultados bioquímicos e de células sanguíneas foram, em geral, capazes de distinguir apenas os dois maiores grupos (casos e controles). Casos apresentaram significativa redução nos níveis de VG, Hct, Hb (apenas <i>P. falciparum</i>), leucócitos totais, proteína total, albumina, globulina, transferrina, triptofano (apenas <i>P. vivax</i>), colesterol e lipídios totais. Os com <i>P. falciparum</i> apresentaram níveis mais altos de triglicerídios. |

Quadro 2. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|--|---|---|---|--|---|
| Ventura <i>et al.</i> , 1999 ¹⁷ | Tipo: Série de casos Local: Belém, PA Período: 01/1995 a 11/1996 | Amostra aleatória de cem crianças e adolescentes (0-14 anos) com diagnóstico de malária por <i>Plasmodium vivax</i> atendidos no ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas. | Avaliar os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da malária por <i>Plasmodium vivax</i> em crianças e adolescentes. | Diagnóstico de malária <i>vivax</i> (pesquisa de plasmódio em gota espessa), identificação, local da infecção, história anterior de malária, estado nutricional (peso/altura, conforme o padrão de referência da Organização Mundial da Saúde), aleitamento natural, imunização, história da doença atual, evolução clínica, diagnóstico de anemia com base na concentração de hemoglobina (Hb), diagnóstico de parasitose intestinal (parasitológico de fezes). | Prevalência de desnutrição = 33%. Prevalência de anemia = 82,5%. Não foi verificada diferença significativa na prevalência de anemia e nas médias dos níveis de Hb entre os pacientes desnutridos e os eutróficos. Observou-se uma correlação negativa significativa entre o retardo do diagnóstico e os valores de Hb. Quanto maior demora no diagnóstico de malária, menores foram os níveis de Hb encontrados. |
| Noronha <i>et al.</i> , 2000 ¹⁸ | Tipo: Série de casos Local: Manaus, AM Período: 10/1997 a 12/1997 | Todas as crianças (N=61) com idade entre 0 e 14 anos com malária por <i>P. falciparum</i> atendidas no Instituto de Medicina Tropical do Amazonas, centro de referência para doenças infecciosas em Manaus, AM. | Avaliar as características clínicas da malária <i>falciparum</i> em crianças procedentes da Amazônia brasileira. | Diagnóstico de malária <i>falciparum</i> (pesquisa de plasmódio em gota espessa), sinais e sintomas, quantificação de leucócitos e plaquetas, dosagem de hematócrito (Hct), hemoglobina (Hb), glicose, ureia, creatinina, transaminases e bilirrubinas, diagnóstico de anemia com base na concentração de Hb. | Prevalência de anemia = 54,5%, sem evidências de anemia grave. Forte associação entre a presença de anemia e os maiores níveis de parasitemia, sendo mais frequente nas crianças com parasitemia acima de cinco mil parasitas/mm ³ . |
| Jarude <i>et al.</i> , 2003 ¹⁹ | Tipo: Série de casos Local: Rio Branco, AC Período: 01/1996 a 12/2001 | Todas as 445 grávidas com diagnóstico parasitológico de malária internadas na Maternidade e Clínica de Mulheres Bárbara Heliodora (Rio Branco, Acre). | Conhecer as características demográficas, epidemiológicas, clínico-laboratoriais e terapêuticas utilizadas em grávidas portadoras de malária. | Informações de registros médicos, laboratoriais e administrativos sobre diagnóstico parasitológico de malária <i>falciparum</i> ou <i>vivax</i> (pesquisa de plasmódio em gota espessa), idade, residência (rural ou urbana), período gestacional, sinais e sintomas e dosagem de hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct), glicose, creatinina, ureia, bilirrubinas, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e terapêutica. | Uma proporção significativamente mais alta de grávidas com malária <i>falciparum</i> apresentou redução nos níveis de Hb, Hct e glicose; e aumento nos níveis de creatinina, ureia e bilirrubinas, em comparação com aquelas com malária <i>vivax</i> . |

continua

Quadro 2. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|--|---|--|--|--|---|
| Melo <i>et al.</i> , 2004 ²⁰ | Tipo: Série de casos Local: Manaus, AM Período: 2000 a 2002 | 200 indivíduos com diagnóstico de malária (7 e 84 anos), acompanhados no ambulatório de malária da Fundação Nacional de Saúde em Manaus, AM. | Avaliar a associação entre níveis séricos de vitamina A e lesão ocular atribuível à malária não complicada. | Diagnóstico parasitológico de malária <i>falciparum</i> ou <i>vivax</i> (pesquisa de plasmódio em gota espessa ou pelo <i>quantitative buffy coat test</i> — QBC™), grau de parasitemia, história de episódios de malária, lesão ocular, concentração sérica de vitamina A. | Prevalência de hipovitaminose A (≤ 0.70 $\mu\text{mol/l}$) = 33% e prevalência de deficiência de vitamina A (≤ 0.35 $\mu\text{mol/l}$) = 4,2%. Deficiência de vitamina A esteve associada com parasitemia mais elevada e com o primeiro episódio de malária. Não houve associação entre deficiência de vitamina A e tipo de malária. |
| Ferreira <i>et al.</i> , 2007 ²¹ | Tipo: Seccional Local: Área rural da Amazônia, AC Período: 2004 | 398 indivíduos com idade entre 5 e 90 anos (96% dos residentes elegíveis). | Investigar a prevalência e fatores de risco para anemia e deficiência de ferro. | Dados sociodemográficos, diagnóstico de malária (gota espessa), história de malária (< 6 meses), diagnóstico de anemia, com base na dosagem de hemoglobina (Hb), e deficiência de ferro, com base nos níveis séricos de ferritina e receptor solúvel de transferrina, parasitose intestinal (parasitológico de fezes), deficiência de G6PD. | Episódio recente ou atual de malária esteve associado significativamente a maiores níveis séricos do receptor solúvel de transferrina. |
| Fernandes <i>et al.</i> , 2008 ²² | Tipo: Caso-controle Local: Belém e Paragominas, PA Período: 2001 a 2003 | Casos: 199 crianças, adolescentes e adultos com diagnóstico de malária (pesquisa de plasmódio em gota espessa) e tratados no Instituto Evandro Chagas e Hospital Municipal de Paragominas. Controles: 56 pessoas vivendo nas regiões estudadas, sem história prévia de malária e resultado negativo em gota espessa. | Avaliar a frequência da anemia por malária (leve, moderada e severa) em pacientes infectados por <i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> . Estudar o perfil plasmático de citocinas e autoanticorpos dos pacientes para identificar as associações potenciais entre estes fatores com os diferentes graus de anemia observados. | Dados demográficos, tipo de malária (<i>vivax</i> ou <i>falciparum</i>), nível de parasitemia, diagnóstico de anemia com base na concentração de hemoglobina (Hb), dosagem de citocinas e quimiocinas plasmáticas (TNF α , IFN γ , IL10, IL12, MIF e MCP-1), presença de anticorpos contra a membrana normal do eritrócito e anticardiolipina. | Prevalência de anemia = 36% (91,7% apresentaram anemia leve). Frequência de anemia foi similar entre os pacientes com malária <i>falciparum</i> e <i>vivax</i> . A frequência de anemia moderada foi maior no grupo com malária <i>vivax</i> do que no com malária <i>falciparum</i> . Não houve associação significativa entre grau de anemia e nível de parasitemia. O perfil de citocinas foi similar entre pacientes com malária <i>vivax</i> e <i>falciparum</i> , sendo elas mais elevadas em casos em relação aos controles (exceto IL12). |

continua

Quadro 2. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|---|---|---|--|---|
| Caicedo <i>et al.</i> , 2009 ²³ | Tipo: Seccional Local: Manaus, AM, e Tamuco (Colômbia) Período: 2004 e 2007 | 246 pacientes (18-45 anos) com diagnóstico de malária (pesquisa em gota espessa). 126 em Tamuco (2006-2007) e 120 em Manaus (2004-2006). Gestantes e pacientes com doenças associadas com anemia foram excluídos. | Estudar a relação entre variáveis hematológicas e tempo de doença, raça, exposição prévia à malária e espécie de parasito em pacientes com malária em duas áreas endêmicas no Brasil e na Colômbia. | Diagnóstico de malária e identificação de espécie (gota espessa), sexo, idade, raça, relato de episódios prévios de malária, residência urbana ou rural, dias de doença, tabagismo, nível de parasitemia, dosagem de hemoglobina (Hb), leucócitos, reticulócitos e amplitude da distribuição dos eritrócitos (RDW). | Decréscimo nos níveis médios de Hb com o aumento do tempo de doença, maior nível de parasitemia e maior número de episódios prévios de malária. Tendência ao aumento de RDW com o aumento da parasitemia. |
| Ladeia-Andrade <i>et al.</i> , 2009 ²⁴ | Tipo: Seccional repetido Local: Parque Nacional do Jaú, AM Período: 11/2002-01/2003 e 05/2003-06/2003 | 90,9% dos residentes (N=540) de diferentes comunidades e localidades participaram de pelo menos um dos cinco inquéritos realizados ao longo do período de estudo. Excluídos os residentes não permanentes e crianças < 3 meses. | Avaliar a prevalência e fatores de risco para malária (infecção e doença clínica) e associação entre infecção malárica subpatente e anemia. | Diagnóstico de malária e identificação de espécie (em gota espessa ou por reação em cadeia da polimerase – PCR), nível de parasitemia, anemia com base no volume globular, anticorpos IgG para <i>P. vivax</i> e <i>P. falciparum</i> , idade, sexo, local de moradia, parede no quarto de dormir, hora de despertar/dormir, sinais e sintomas relacionados à malária, presença de infecção subpatente, história de infecção malárica prévia confirmada. | Presença de parasitemia subpatente (identificação de infecção por PCR apenas) esteve significativamente associada a uma chance 92% mais alta de anemia. |

Nas duas séries de casos houve acompanhamento da evolução clínica dos pacientes, permitindo avaliar o efeito do tratamento na melhoria de indicadores laboratoriais de anemia e deficiência proteica. Em um estudo caso-controle e um estudo de série de casos, foi investigada a relação entre aspectos nutricionais e o prognóstico. Um deles evidenciou que anemia à admissão hospitalar estaria associada com evolução para o óbito, e o outro encontrou que a desnutrição moderada e grave, avaliada pelo indicador peso-para-idade (escores Z-2 desvios-padrão), foi um fator associado à maior letalidade. A maioria dos estudos buscou esclarecer o papel da desnutrição, avaliada via indicadores antropométricos, na probabilidade de infecção e de adoecer após ter sido infec-

tado. Os resultados mais robustos, avaliados em estudos de coorte, sustentam a hipótese de que a desnutrição é um importante fator de risco para desenvolvimento da forma clínica da doença após a infecção ter ocorrido. Os estudos de caráter transversal são consistentes com esses resultados.

Em relação à infecção, são poucos os resultados baseados em estudos de seguimento (apenas um), mostrando ausência de associação significativa entre desnutrição e incidência de infecção. A maior parte dos estudos de cunho transversal fornece resultados consistentes com esse achado, mas pelo menos um deles encontrou associação positiva entre desnutrição e chance de estar infectado. Em relação aos micronutrientes, os poucos estudos identificados demonstraram

níveis séricos menores de vitamina A e zinco e maiores de cobre nos pacientes com LV. Um es-

tudo verificou associação entre incidência de infecção e anemia.

Quadro 3. Estudos populacionais sobre nutrição e leishmaniose visceral (LV) no Brasil (1980-2009).

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|---|--|--|---|--|
| Evans <i>et al.</i> , 1985 ²⁵ | Tipo: Seguimento de série de casos Local: Fortaleza, CE Período: 1982 | Crianças (N=29, < 16 anos) com diagnóstico de LV admitidas no setor de pediatria do Hospital das Clínicas, Fortaleza, CE. | Avaliar as manifestações clínicas e evolução da LV entre crianças no Nordeste do Brasil. | Idade, sexo, local de moradia, perda de peso, febre, anemia, palidez, distensão abdominal, letargia, anorexia, hemorragia, edema, icterícia, tamanho do fígado e baço, duração da doença, parasitose intestinal registrada, hematócrito (Hct), plaquetas, leucócitos, proteínas (albumina e globulina). | À admissão, os casos apresentavam perda de peso (96%), Hct \leq 30% (90%), proteínas totais < 7g/dl (59%) e albumina \leq 2,5g/dl (63%). Após o tratamento, houve melhora substancial em todos os parâmetros bioquímicos: Hct \leq 30% (22%), proteínas totais < 7g/dl (19%) e albumina \leq 2,5g/dl (5%). |
| Badaró <i>et al.</i> , 1986 ²⁶ | Tipo: Coorte Local: Jacobina, BA Período: 1980-1984 | Todas as crianças \leq 15 anos moradoras em sete seções localizadas em favelas em torno do centro da cidade. Inicialmente foram identificadas 1.920 crianças (1980), mas a cada ano novas crianças eram incorporadas no estudo. Em média, foram 2.246 crianças observadas nas cinco fases do estudo. | Estudar epidemiologia, padrões clínicos e fatores de risco para LV. | Idade, índices antropométricos (altura-para-idade – A/I, peso-para-idade – P/I), diagnóstico parasitológico de LV, história de migração recente, localização da casa, história de infecções por <i>L. chagasi</i> , dados clínicos, parasitose intestinal (parasitológico de fezes), pesquisa de anticorpos anti- <i>Leishmania</i> e para <i>Trypanosoma cruzi</i> , intradermoreação de Montenegro. | Avaliação nutricional (1981 a 1983, entre \leq 8 anos). Para os com LV, a avaliação feita 2 a 12 meses antes do início dos sintomas. Indicador P/I: 56% das crianças eram desnutridas (45% grau leve, 11% moderado/grave – critério de Gomez). Já para as crianças que desenvolveram LV, 77% delas eram desnutridas (32% grau leve, 45% moderado/grave). Desnutrição foi um fator de risco para desenvolvimento de LV após infecção. |
| Harrison <i>et al.</i> , 1986 ²⁷ | Tipo: Caso-controle Local: Sobral, CE Período: 07/1980 a 03/1982 | Casos: 9 pacientes com LV confirmada parasitologicamente e atendidos no Hospital Santa Casa da Misericórdia em Sobral, CE. Controle 1: 30 assintomáticos residentes da mesma casa dos casos; Controle 2: 30 assintomáticos moradores na vizinhança dos casos, onde residia um menor de 18 anos. | Avaliar a associação entre desnutrição e LV. | Antropometria (aferida em 1982) – perímetro braquial (PB) e prega tricipital (PT). Área muscular (AM) = $(PB - \pi PT)^2 / 4\pi$ e área adiposa (AA) = $(PB)^2 / 4\pi - AM$. Pesquisa de anticorpos anti- <i>Leishmania</i> pelo método de imunofluorescência indireta (IFI), história de leishmaniose e doença de Chagas. | Análise pareada por sexo e idade (12 pares): o grupo de residentes na mesma moradia dos casos tinha AA em média 22% menor que os controles vizinhos. O efeito da VL no estado nutricional foi avaliado em análise pareada por sexo e idade, segundo faixa etária (0-4 e 12-20 anos). AA e AM foram significativamente menores entre os casos em relação a cada grupo controle (0-4 anos). |

continua

Quadro 3. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|--|---|--|---|---|--|
| Evans <i>et al.</i> , 1992 ²⁸ | Tipo: Coorte Local: área rural, cidade de Brotas, CE Período: 1987-1990 | Foram recrutadas 712 crianças (1-11 anos de idade, 99% do total). O seguimento se deu em mais cinco contatos, nos quais novas crianças poderiam ser recrutadas (critério de entrada: 10 meses a 11 anos). Total de 920 crianças recrutadas ao longo do estudo. O período de detecção de casos de LV estendeu-se por um ano após o último contato (em 06/1989). | Avaliar se nutrição, localização da moradia, condições familiares, história de LV prévia são fatores de risco para o desenvolvimento de doença clínica após infecção. | Domicílio: número e idade dos moradores, tempo de moradia na área, tipo e número de animais, casos prévios de LV, tipo de moradia, abastecimento de água, renda. Crianças: idade (I), vacinação, internação e doenças prévias (incluindo LV), peso (P) e altura (A), índices antropométricos (altura-para-idade – A/I, peso-para-idade – P/I, peso-para-altura – P/A), hematócrito (Hct), intradermorreação de Montenegro, anticorpos anti- <i>Leishmania</i> . | Entre os que soroconverteram, Hct no momento da soroconversão foi significativamente mais baixo entre casos incidentes de LV, em relação aos que permaneceram assintomáticos. Sem diferença entre assintomáticos e soronegativos. Antropometria: casos incidentes de LV tinham, em média, menores escores Z (A/I, P/A e P/I) em relação aos assintomáticos, soronegativos e com história de LV (não significante). A média de escores Z (A/I) entre soronegativos foi significativamente mais alta do que os com história de LV. |
| Cunha <i>et al.</i> , 1995 ²⁹ | Tipo: Seccional Local: Monte Gordo, BA Período: 06-07/1991 | A totalidade dos 243 residentes na área foi entrevistada, mas dados antropométricos foram obtidos para 59 (81,9%) crianças <10 anos de idade. | Conhecer a situação de infecção e doença na área de estudo. | Sexo, idade, tamanho da residência, história migratória, situação socioeconômica, uso de mosquitoireto, presença de cães, febre, tosse, perda de peso, avaliação nutricional de <10 anos (peso, altura, altura-para-idade – A/I), anticorpos anti- <i>Leishmania</i> (humanos e cães), intradermorreação de Montenegro (IDRM). | Desnutrição (escore Z - A/I < -2) = 25%. Não houve associação entre desnutrição e soropositividade. 18% das crianças sem desnutrição apresentavam positividade na IDRM. 15% das desnutridas testadas (2/13) eram positivas à IDRM, tendo elas sido tratadas recentemente para LV. |
| Cunha <i>et al.</i> , 2001 ³⁰ | Tipo: Caso-controle Local: Porteirinha, MG Período: 1998 | Todas as crianças entre 3 e 9 anos (N=26) que compareceram ao posto de saúde durante o mês de julho de 1998. | Avaliar o consumo alimentar e retardo do crescimento de crianças positivas e negativas na intradermorreação de Montenegro. | Idade (I), sexo, peso, altura (A), circunferência do braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT), recordatório alimentar de 24 horas, quantidade de energia (em kcal/d) e proteína (em g/d) ingeridas diariamente, retardo de crescimento (A/I < 2 escore z), intradermorreação de Montenegro (IDRM). | As medidas antropométricas, o consumo alimentar recente e a ingestão de energia e proteína adequada foram similares entre os grupos positivos e negativos na IDRM. Maior percentual de retardo de crescimento no grupo IDRM-positivo (p=0,03). |

continua

Quadro 3. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|---|---|--|--|---|
| Luz <i>et al.</i> , 2001 ³¹ | Tipo: Caso-controle Local: Natal, RN Período: 07/1997 a 01/1999 | Casos: crianças (6 meses a 18 anos) com LV confirmada por meio do encontro de formas amastigotas em mielograma e admitidos em dois hospitais em Natal, RN (n=22). Controles: irmãos assintomáticos e pacientes (n= 9, 6 meses a 18 anos). | Comparar os níveis séricos de vitamina A de crianças com LV com os de um grupo controle. | Sexo, idade, febre prolongada, hepatoesplenomegalia, dosagem sérica de vitamina A (em µg/100ml). | Média do nível sérico de vitamina A nos casos foi menor que nos controles (21,38 µg/100ml vs 31,39 µg/100ml, respectivamente, p<0,01). |
| Caldas <i>et al.</i> , 2001 ³² | Tipo: Coorte Local: Raposa, MA Período: 07/1997 a 06/1998 | Crianças entre 0 a 5 anos (N=648), avaliadas em relação à incidência de infecção (~7 meses de seguimento). | Avaliar as características da infecção por <i>L. chagasi</i> e verificar se existe associação entre desnutrição e infecção assintomática por <i>L. chagasi</i> . | Idade, sexo, renda familiar, escolaridade dos pais, tipo de casa, recolhimento de lixo, destino de dejetos, presença de animais e do vetor, doenças na família e vizinhos (incluindo LV), local onde toma banho, brinca e faz necessidades fisiológicas, peso (P) e altura (A), índices antropométricos (altura-para-idade – A/I, peso-para-idade – P/I, peso-para-altura – P/A), anticorpos anti- <i>Leishmania</i> , intradermorreação de Montenegro (IDRM). | Não houve associação estatisticamente significativa entre desnutrição e prevalência de infecção por <i>L. chagasi</i> , aferida por pesquisa de anticorpos anti- <i>Leishmania</i> ou IDRM. |
| Caldas <i>et al.</i> , 2002 ³³ | Tipo: Coorte Local: Raposa, MA Período: 07/1997 a 06/1998 | Crianças entre 0 e 5 anos (N=648), avaliadas em relação à incidência de infecção (~7 meses de seguimento). | Identificar fatores de risco associados com infecção assintomática por <i>L. chagasi</i> . | Idade, sexo, renda familiar, escolaridade dos pais, tipo de casa, recolhimento de lixo, destino de dejetos, presença de animais e do vetor, doenças na família e vizinhos (incluindo LV), uso de inseticida no último ano, local onde toma banho, brinca e faz necessidades fisiológicas, peso (P), altura (A), desnutrição crônica (escore Z de altura-para-idade – A/I), anticorpos anti- <i>Leishmania</i> , intradermorreação de Montenegro (IDRM). | Prevalência de desnutrição crônica foi elevada (~25%), mas não se mostrou associada nem à prevalência, nem à incidência de infecção por <i>L. chagasi</i> . |

continua

Quadro 3. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|---|---|---|---|---|
| Werneck <i>et al.</i> , 2003 ³⁴ | Tipo: Caso-controle Local: Teresina, PI Período: Não especificado | Pacientes com LV foram recrutados ao longo de 18 meses no Hospital de Doenças Infecciosas de Teresina, PI. Casos: óbitos durante tratamento para LV (N=12). Controles: amostra aleatória de pacientes vivos ao final do tratamento (N=78). | Identificar fatores prognósticos para desenvolver uma regra de predição para uso no apoio às decisões clínicas. | Sexo, idade, duração da febre, perda de peso, diarreia, tosse, distensão abdominal, hemorragias, palidez, icterícia, dosagem de hematócrito (Htc) e leucócitos totais, histórico de transfusão sanguínea, presença de coinfeções, uso de antibióticos. | As variáveis associadas ao óbito, segundo análise de regressão logística multivariada, foram: anemia severa (Htc < 20%), febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia. Perda de peso não esteve significativamente associada ao óbito. |
| Weyenbergh <i>et al.</i> , 2004 ³⁵ | Tipo: Caso-controle Local: Corte da Pedra, Salvador, BA; Teresina, PI Período: Não especificado | Casos: 10 de LV (Salvador, Teresina) e 21 com leishmaniose cutânea ou mucocutânea (Corte da Pedra). Controles: 15 controles rurais (em geral parentes saudáveis dos casos de Corte da Pedra) e 10 alunos e técnicos de laboratório (controle urbano, Salvador). | Investigar se os níveis de zinco e cobre diferem entre as formas clínicas da leishmaniose e se estão relacionados à resposta imune. | Idade, sexo, dosagem de zinco e cobre plasmáticos, quantificação de linfoproliferação e dosagem de citocinas (IFN- γ , TGF- β 1, TNF- α , IL-5). | Nos pacientes com LV, a deficiência de zinco (zinco plasmático <0,65 μ g/mL) foi observada em 7 dos 10 pacientes. Níveis de zinco plasmático foram significativamente mais baixos em pacientes com LV em relação aos controles. Níveis de cobre foram significativamente mais altos em pacientes com LV em relação aos controles, assim como a razão cobre/zinco plasmáticos. |
| Rey <i>et al.</i> , 2005 ³⁶ | Tipo: Seguimento de série de casos Local: Fortaleza, CE Período: 01/1995 a 12/2002 | Todas as 450 crianças, residentes no Ceará, internadas com diagnóstico clínico, parasitológico e/ou sorológico de LV no Hospital Infantil Albert Sabin em Fortaleza, Ceará. | Analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos da LV em crianças tratadas em um hospital público de Fortaleza, CE. | Revisão de prontuários: sexo, idade, local e condições de moradia, presença e duração de sinais e sintomas, peso (P), desnutrição (escore Z de peso-para-idade - P/I), globulina (g/dl), leucócitos totais, hemoglobina (Hb), plaquetas, atividade de protrombina (%), velocidade de hemossedimentação. | Desnutrição moderada e grave (escores Z de P/I-2) esteve associada à letalidade (13,2% LV e 7,0% nas outras crianças (p=0.04). À admissão, casos apresentavam média de Hb de 6,2 g/dl e níveis séricos médios de globulina de 4,2 g/dl. À alta, houve aumento significativo na Hb (8,9 g/dl) e redução significativa na globulina (3,9 g/dl). |

continua

Quadro 3. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|--|--|--|--|--|
| Gomes <i>et al.</i> , 2007 ³⁷ | Tipo: Coorte Local: Raposa, MA Período: 04/2000-01/2002 | 241 crianças com idade entre 0 e 72 meses (39 com a forma ativa de LV, 20 oligossintomáticos, 38 assintomáticos e 144 não infectados) (acompanhamento mensal). | Avaliar o papel do sistema IGF (<i>insulin-like growth factor</i>) e do estado nutricional na gravidade da LV. | Idade, peso (P) e altura (A), altura-para-idade (A/I), peso-para-idade (P/I), peso-para-altura (P/A), dosagem de albumina e ferritina séricas, dosagens de IGF-1, proteína de ligação IGF-3, hormônio de crescimento humano, pesquisa de anticorpos anti- <i>Leishmania</i> , intradermoreação de Montenegro (IDRM). | Mediana de escores Z (P/I e A/I) significativamente menores no grupo com LV, em relação aos não infectados e assintomáticos. Albumina sérica: médias significativamente mais baixas nos com LV e oligossintomáticos em relação aos assintomáticos e não infectados. Ferritina sérica: significativamente mais alta no grupo com LV em relação aos outros. |
| Maciel <i>et al.</i> , 2008 ³⁸ | Tipo: Caso-controle Local: Natal, RN Período: não especificado | 149 crianças (20 com LV, 33 em alta após tratamento bem-sucedido de LV, 40 com infecção assintomática e 56 sem sinais de infecção por <i>L. chagasi</i> , mas morador de área com LV e parente de um paciente com LV). | Investigar a relação entre vitamina A, peso ao nascer, estado nutricional, amamentação e resposta à infecção por <i>L. chagasi</i> . | Idade, peso ao nascer, aleitamento materno (AM), peso (P), altura (A), circunferência braquial (CB), escores z de altura-para-idade (A/I), peso-para-idade (P/I), peso-para-altura (P/A), índice de perda de peso (CB/A), índice de massa corporal (IMC), albumina, proteína, globulinas, vitamina A, proteína C reativa, glicoproteína alpha-1-acid, anticorpos anti- <i>Leishmania</i> , IDRM. | CB/A significativamente menor no grupo com LV em relação aos sem sinais de infecção. IMC significativamente menor entre os com LV em relação aos outros grupos. Índices P/I, A/I e P/A não diferiram entre grupos. Vitamina A: valores mais baixos de retinol sérico nos com LV em relação aos assintomáticos e sem sinais de infecção. Casos de VL com menor tempo médio de AM (não significante). Tempo de AM exclusivo e peso ao nascer similar entre grupos. |

O Quadro 4 resume as principais características e resultados dos dez estudos selecionados que relacionavam aspectos nutricionais à doença de Chagas³⁹⁻⁴⁸. Os desenhos de estudos empregados foram seccional (2), caso-controle (4), coorte (3) e estudo de série de casos (1). Em quatro estudos de cunho transversal (dois casos-controle e dois seccionais) que focalizavam a infecção por *Trypanosoma cruzi*, dois deles não

encontraram associação entre infecção e níveis de albumina, mas os outros encontraram associação direta entre desnutrição, avaliada por indicadores antropométricos, e infecção. Em relação à apresentação clínica, um estudo encontrou níveis mais baixos de selênio nas formas cardíacas mais graves e em pacientes com megaesôfago. Outro estudo não verificou diferenças nos níveis de ferro sérico e no metabolismo do ferro

entre as diferentes formas clínicas da doença. Em três estudos de coorte de pacientes chagásicos, buscou-se avaliar fatores prognósticos. Um deles identificou pior prognóstico após cirurgia de megacólon chagásico em pacientes desnutridos. Outro estudo não identificou associação entre

estado nutricional pré-operatório e complicações cirúrgicas e mortalidade entre pacientes tratados cirurgicamente para megaesôfago. Nestes dois estudos, observou-se que o tratamento cirúrgico foi seguido de melhoria substancial nos indicadores antropométricos.

Quadro 4. Estudos populacionais sobre nutrição e doença de Chagas (DC) no Brasil (1980-2009).

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|--|---|--|---|--|---|
| Pereira <i>et al.</i> , 1983 ³⁹ | Tipo: Seccional Local: Mambai, GO Período: 1975-1976 | 148 indivíduos de 6 a 78 anos (71% >15 anos de idade) | Examinar a associação entre níveis séricos de proteína e infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i> . | Diagnóstico de doença de Chagas com base em resultados de sorologia, albumina e globulina séricas, padrão de consumo alimentar. | Não se encontrou associação entre infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i> e níveis de albumina. Indivíduos com sorologia positiva apresentam um aumento de cerca de 10% da gamaglobulina quando comparados com os com sorologia negativa ($p < 0,05$). |
| Cetron <i>et al.</i> , 1993 ⁴⁰ | Tipo: Caso-controle Local: Fortaleza, CE Período: 05/1990 a 03/1992 | Casos: 70 indivíduos com resultados positivos em dois testes sorológicos para <i>Trypanosoma cruzi</i> . Controles: 30 indivíduos negativos em dois testes sorológicos para <i>T. cruzi</i> . | Investigar a resposta imune humoral e celular em pessoas infectadas por <i>T. cruzi</i> com diferentes formas clínicas (indeterminada, cardíaca, gastrointestinal-GI ou ambas) e em um grupo de não infectados. | Sinais e sintomas GI ou cardíacos, radiografia de tórax ou GI, eco e eletrocardiograma, sorologia para <i>T. cruzi</i> , receptor IL-2 solúvel, anticorpos anti tubulina, proteína C reativa, albumina, indicadores de resposta imune celular. | Albumina sérica foi mensurada como um indicador de estado nutricional. Não existiu diferença nos níveis médios de albumina sérica entre infectados e não infectados. Em todos os grupos, os valores medianos de albumina estavam acima do valor de referência para normalidade (>4.000 mg/dl). |
| Wanderley & Litvoc, 1994 ⁴¹ | Tipo: Série de óbitos Local: Estado de São Paulo Período: 1987 | 1.308 óbitos ocorridos no estado de São Paulo, cuja causa básica do óbito foi cardiopatia chagásica. | Estudar as “causas contributárias” para o óbito por cardiopatia chagásica e contribuir para um melhor entendimento do perfil de morbimortalidade associado à doença de Chagas. | Sexo, idade, região de falecimento, causas contributárias. | A desnutrição apareceu como “causa contributária” do óbito em 26 das 1.308 declarações de óbito analisadas (~2%). Não houve diferença significativa nesta proporção considerando os óbitos ocorridos entre < 50 anos e ≥ 50 anos. |

continua

Quadro 4. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|---|---|---|--|---|
| Andrade & Zicker, 1995 ⁴² | Tipo: Caso-controle Local: Área rural ao norte de Goiás Período: 1991 | A partir de um inquérito (1.900 crianças, 7-12 anos, de 60 escolas rurais), 153 casos foram selecionados (ao menos dois testes sorológicos positivos para <i>T. cruzi</i>) e controles (306 soronegativos da mesma sala de aula, pareados por sexo e idade). | Examinar a possível associação entre infecção por <i>T. cruzi</i> e desnutrição crônica. | História de diarreia, hospitalização, doença infecciosa crônica e atual, tratamento médico, construção da casa, composição familiar, situação socioeconômica, idade (I), peso (P), altura (A), índices antropométricos (altura-para-idade – A/I, peso-para-idade – P/I, peso-para-altura – P/A). | Após controle de variáveis de confusão, crianças soropositivas tinham chances 2,4 e 2,8 vezes maiores de ter baixa A/I e P/I, respectivamente, quando comparadas com crianças não infectadas ($p<0.001$ e $p<0.01$, respectivamente). Não houve associação significativa entre P/A e infecção com <i>T. cruzi</i> . |
| Vieira <i>et al.</i> , 1996 ⁴³ | Tipo: Coorte Local: Não especificado Período: Não especificado | Durante dois anos, foram selecionados 33 adultos com confirmação diagnóstica de megacólon chagásico sem complicações associadas e candidatas a cirurgia eletiva. | Estimar a proporção de desnutrição, documentar a possível relação entre o resultado cirúrgico e os achados pré-operatórios, e investigar a influência de longo prazo da recuperação dos movimentos peristálticos regulares no estado nutricional. | Peso, perda de peso recente, prega cutânea tricípita (PCT), circunferência muscular do braço (CMB), índice creatinina-altura, albumina, transferrina, hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct), indicador de imunocompetência, balanço nitrogenado, ingestão dietética, índice nutricional prognóstico (INP), complicações pós-operatórias. | 63,6% dos pacientes eram desnutridos. Os consumos calórico, de carboidratos, lipídios e proteínas foram abaixo do gasto energético total. Pacientes desnutridos de acordo com o INP apresentaram mais complicações do que os não desnutridos ($p<0,05$). Após 12 meses, tendência à melhora do peso, PCT, CMB, Hb, Hct e albumina. |
| Rivera <i>et al.</i> , 2002 ⁴⁴ | Tipo: Caso-controle Local: Rio de Janeiro, RJ; Belo Horizonte, MG Período: Não especificado | Casos: 170 pacientes com doença de Chagas crônica, moradores no Rio de Janeiro ou Belo Horizonte há dez anos, com sorologia positiva para <i>T. cruzi</i> . Controles: 32 adultos saudáveis não infectados; dez pacientes (megassíndrome, sem cardiomiopatia); cinco (cardiomiopatia não infecciosa); 22 crianças (infecção chagásica aguda assintomática) e 14 sem infecção. | Investigar se o selênio (Se) pode estar envolvido como um fator de risco para gravidade clínica da cardiomiopatia chagásica, como resultado de deficiência nutricional de Se ou metabolismo alterado do Se. | Gravidade da doença de Chagas com base em exame clínico, eco e eletrocardiograma (IND – forma assintomática ou indeterminada; CARDa – forma assintomática cardíaca; CARDb – forma cardíaca sintomática com disfunção cardíaca moderada a grave), selênio, tireotropina, glutathione peroxidase, IgG antigelactosil. | Em ambas as regiões, os níveis de Se foram mais baixos no grupo CARDb em relação ao grupo IND e controle saudável. Também pacientes com megassíndrome sem cardiomiopatia apresentaram valores mais baixos de Se em relação a controles saudáveis e IND. Os resultados sugerem que o nível baixo de Se seria um marcador de um processo inflamatório duradouro que pode levar ao dano cardíaco progressivo em pacientes chagásicos crônicos. |

continua

Quadro 4. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|--|--|--|--|--|---|
| Barreto <i>et al.</i> , 2003 ⁴⁵ | Tipo: Seccional Local: Bambuí, MG Período: 01 a 08/1997 | 1.451 idosos > 60 anos (85,5% do total da cidade). | Descrever a distribuição do índice de massa corporal (IMC) e investigar a associação entre obesidade e desnutrição com algumas condições de saúde e diferenças socioeconômicas neste grupo de idosos. | Idade, sexo, estado civil, atividade física, escolaridade, renda, tabagismo, autoavaliação da saúde, visita ao médico e hospitalização (12 meses), peso, altura, circunferência da cintura e quadril, IMC, hemoglobina, pressão arterial, glicose, anticorpos para <i>T. cruzi</i> . | A desnutrição (IMC $\leq 20\text{kg/m}^2$) foi significativamente associada com uma chance 1,7 vez mais alta de infecção por <i>T. cruzi</i> . |
| Penhavel <i>et al.</i> , 2004 ⁴⁶ | Tipo: Coorte Local: Goiás Período: Não especificado | Em 18 meses foram recrutados 27 pacientes, 38-80 anos de idade, com confirmação radiológica de megaesôfago (grupo IV ou recorrente) e diagnóstico sorológico de doença de Chagas; 18 deles reavaliados 90 dias pós-cirurgia. | Avaliar o papel do estado nutricional pré-operatório como fator de risco cirúrgico em pacientes com megaesôfago classe IV e recorrente, e as modificações nutricionais pós-operatórias ocorridas em médio prazo. | Idade, avaliação nutricional subjetiva global, peso, altura, perda de peso recente; razão peso/altura, prega cutânea tricípita (PCT), circunferência muscular do braço (CMB), índice de massa corporal (IMC), albumina, ferro, transferrina, ferritina, hematócrito, hemoglobina, ingestão calórica. | Desnutrição moderada e grave em 40,7% e 25,9% dos pacientes, respectivamente. No pós-operatório houve aumento de PCT, IMC e consumo proteico, e redução de hemoglobina. Não houve associação entre estado nutricional pré-operatório e complicações cirúrgicas e mortalidade. |
| Calderoni <i>et al.</i> , 2006 ⁴⁷ | Tipo: Caso-controle Local: Campinas, SP Período: Não especificado | Casos: 92 adultos com doença de Chagas crônica (formas clínicas: indeterminada - 16; cardíaca - 34; digestiva - 13; ambas - 29). Controles: 197 doadores de sangue (saudáveis, mesma área). | Avaliar a associação do fenótipo de haptoglobina com formas clínicas da doença de Chagas e o envolvimento da haptoglobina e do metabolismo de ferro na fisiopatologia da doença. | Idade, sexo, raça, velocidade de hemossedimentação, contagem de hemácias, concentração plasmática de ferro, ferritina, haptoglobina e capacidade total de ligação do ferro (CTLF), fenótipo de haptoglobulina. | O fenótipo Hp2-2 foi mais frequente nos casos com qualquer forma clínica da doença de Chagas em relação aos controles. Não houve diferença significativa nos valores de ferro e ferritina e CTLF entre as diferentes formas clínicas da doença. |
| Theodoro-poulos <i>et al.</i> , 2009 ⁴⁸ | Tipo: Coorte Local: São José do Rio Preto, SP Período: 9/2000 a 9/2007 | 14 pacientes chagásicos que sobreviveram ao período pós-operatório de transplante cardíaco. Tempo médio de seguimento = 40,5 meses. | Avaliar fatores de risco para reativação da infecção por <i>T. cruzi</i> após transplante cardíaco. | Característica de base: idade, sexo, pressão arterial, frequência cardíaca, medicações, neoplasia, rejeição do transplante, contagem de eosinófilos, concentração de hemoglobina. | Aumento na contagem média de eosinófilos e redução nos níveis médios de hemoglobina estiveram significativamente associados à reativação da infecção por <i>T. cruzi</i> após transplante cardíaco. |

Um terceiro estudo identificou que níveis baixos de hemoglobina associaram-se com a reativação da infecção por *Trypanosoma cruzi* após transplante cardíaco.

O Quadro 5 resume as principais características e resultados dos oito estudos selecionados acerca de aspectos nutricionais relacionados à esquistossomose⁴⁹⁻⁵⁶.

Os desenhos de estudos empregados foram seccional (3), caso-controle (3), ensaio clínico

randomizado (1) e estudo de coorte (1). No ensaio clínico, verificou-se um efeito positivo do tratamento da infecção por *Schistosoma mansoni* no estado nutricional de meninos. No estudo de coorte de crianças tratadas para infecção, observou-se que os níveis de colesterol total e LDL eram mais altos entre o grupo de não infectados ao final do seguimento em relação aos que permaneceram infectados ou se reinfectaram ao longo do estudo.

Quadro 5. Estudos populacionais sobre nutrição e esquistossomose no Brasil (1980-2009).

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|---|--|---|--|--|
| Costa <i>et al.</i> , 1988 ⁴⁹ | Tipo: Seccional Local: Comercinho, MG Período: 05/1981 | 558 crianças (1,5-14,4 anos de idade, 86,9% do total). Classificadas em quatro classes de infecção por <i>S. mansoni</i> (Negativo 1 - sem ovos de <i>S. mansoni</i> nas fezes e teste intradérmico negativo; Negativo 2 - sem ovos nas fezes e teste intradérmico positivo; Positivo 1 - 12-499 ovos/grama de fezes (epg); Positivo 2 - > 500 epg). | Avaliar a associação entre medidas antropométricas e variáveis socioeconômicas, infecção por <i>Schistosoma mansoni</i> , intensidade de infecção e esplenomegalia. | Idade, ocupação do chefe de família, tratamento prévio para esquistossomose, suprimento de água, qualidade da habitação, diagnóstico e intensidade de infecção por <i>Schistosoma mansoni</i> (exame parasitológico de fezes e teste intradérmico), tamanho e consistência do fígado e baço, peso (P), altura (A), área muscular braquial (AMB), escores z de altura-para-idade (A/I), peso-para-idade (P/I), CMB-para-idade (CMB/I). Percentil 5 usado como ponto de corte para comparação. | <4,4 anos: não houve associação significativa entre indicadores nutricionais e infecção por <i>S. mansoni</i> ou hepatoesplenomegalia. > 4,5 anos: Após ajuste para variáveis socioeconômicas, houve associação entre A/I e P/I (<percentil 5) e maior intensidade de infecção (referência: negativo 1) e esplenomegalia (ref.: fígado e baço não palpáveis). Associação entre CMB/I (<percentil 5) e fígado endurecido e palpável e esplenomegalia (ref.: fígado e baço não palpáveis). |
| Proietti <i>et al.</i> , 1992 ⁵⁰ | Tipo: Caso-controle Local: Ribeirão das Neves, MG Período: Não especificado | Casos: indivíduos com exame parasitológico de fezes positivo para <i>S. mansoni</i> (N=256). Controles: amostra aleatória de indivíduos com exame parasitológico de fezes negativo para <i>S. mansoni</i> , pareados por sexo, idade e tempo de residência na área (N=256). | Avaliar o papel da desnutrição proteico-calórica na associação entre intensidade da infecção por <i>S. mansoni</i> e manifestações clínicas da esquistossomose. | Idade, sinais e sintomas (últimos trinta dias), uso de álcool, tamanho e consistência do fígado e baço, tratamento prévio para esquistossomose, peso (P), altura (A), prega cutânea tricipital (PCT), circunferência braquial (CB), área muscular e adiposa do braço, intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> (ovos/grama de fezes), teste intradérmico, IgG, IgA, IgM, hemograma, componente 3 do complemento. | Não foram encontradas diferenças significativas entre sinais clínicos de desnutrição proteico-calórica e medidas antropométricas entre casos e controles. |

continua

Quadro 5. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|--|--|--|---|---|
| Parraga <i>et al.</i> , 1996 ⁵¹ | Tipo: Caso-controle Local: Nazaré das Farinhas, BA Período: 1992 | Casos: escolares com exame parasitológico de fezes positivo para <i>S. mansoni</i> (7-15 anos, N=539). Controles: escolares com exame negativo para <i>S. mansoni</i> , pareados por sexo e idade. | Avaliar a associação entre infecção por <i>S. mansoni</i> e estado nutricional numa população que recebeu tratamento em massa e examinar fatores associados ao déficit de crescimento. | Idade (I), sexo, intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> (ovos por grama de fezes), peso (P), altura (A), circunferência braquial (CB), prega cutânea tricipital (PCT), prega cutânea subescapular (PCS), altura-para-idade – A/I, peso-para-idade – P/I, peso-para-altura – P/A, variáveis socioeconômicas. | Em relação aos controles, crianças infectadas foram significativamente mais desnutridas em todos os indicadores antropométricos. Análise estratificada por sexo: em meninas, todas as associações permaneceram significantes (exceto PCS); para meninos, apenas PCS esteve negativamente associada com infecção. |
| Coutinho <i>et al.</i> , 1997 ⁵² | Tipo: Seccional Local: Duas vilas de Tracunhaém, PE Período: 03/1994 a 03/1995 | 208 (90,8% do total) moradores foram avaliados para infecção por <i>S. mansoni</i> . | Avaliar o papel de diferentes fatores locais na infecção por <i>S. mansoni</i> (incluindo o estado nutricional da população). | Idade (I), sexo, sinais e sintomas (<30 dias), padrão de contato com água, variáveis socioeconômicas, diagnóstico e intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> (ovos/g. de fezes), tamanho e consistência do fígado e baço, ultrassonografia, peso (P), altura (A), altura-para-idade – A/I e peso-para-idade – P/I (crianças); e índice de massa corporal (IMC) (adultos), ingestão calórica. | Foi encontrada associação significativa entre desnutrição crônica (A/I) e infecção por <i>S. mansoni</i> , mas não com intensidade de infecção, entre <18 anos. Acima desta idade não foi encontrada associação entre desnutrição e prevalência e intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> . |
| Assis <i>et al.</i> , 1998 ⁵³ | Tipo: Ensaio clínico randomizado Local: Nazaré, BA Período: 11/1992 a 12/1993 | 489 escolares de 7 a 14 anos com infecção leve e moderada por <i>S. mansoni</i> (<400 ovos/grama de fezes) foram randomizados para receber tratamento (oxamniquine) ou placebo. Dados completos da linha de base e seguimentos de seis meses e um ano são disponíveis para 353 crianças. | Examinar como o tratamento da infecção leve e moderada por <i>S. mansoni</i> afeta o crescimento de crianças em idade escolar. | Idade (I), sexo, grupo de intervenção, variáveis socioeconômicas, intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> (ovos/g. de fezes), infecção por <i>Ascaris lumbricoides</i> e <i>Trichuris trichiura</i> , peso (P), altura (A), circunferência braquial (CB), prega cutânea tricipital (PCT), prega cutânea subescapular (PCS), área muscular braquial (AMB), índice de massa corporal (IMC), reserva adiposa corporal. | Não houve diferenças significantes, por sexo, nas medidas antropométricas entre os grupos tratamento e placebo na linha de base. Depois de um ano, os meninos tratados apresentaram medidas significativamente maiores de peso, CB, AMB e IMC do que os não tratados. Neste grupo houve também aumento significativamente maior de peso, altura, CB e IMC. Diferenças não foram encontradas entre as meninas. |

continua

Quadro 5. continuação

| Autor, ano | Tipo, local e período de estudo | População de estudo | Objetivos | Variáveis | Principais resultados |
|---|--|--|--|--|--|
| Orsini <i>et al.</i> , 2001 ⁵⁴ | Tipo: Caso-controle Local: Comercinho, MG Período: 1996-1997 | Participantes (8-20 anos de idade) em quatro grupos: Caso 1 – forma hepatoesplênica da infecção por <i>S. mansoni</i> (N=31); Caso 2 – forma intestinal com alta intensidade de infecção (N=23); Caso 3 – forma intestinal com baixa intensidade de infecção (N=30); Controle – não infectados (N=30). | Avaliar a influência de dois principais determinantes biológicos do crescimento somático, estado nutricional e promotores hormonais do crescimento, no desenvolvimento somático de pacientes com a forma hepatoesplênica da infecção por <i>S. mansoni</i> . | Idade, sexo, diagnóstico e intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> (ovos/g. de fezes), peso e altura, índice de massa corporal (IMC), ferritina sérica, dosagem do Fator de Crescimento Insulina Simile-1 (IGF-1) e da proteína ligante de IGF (IGFBP-3). | Peso, altura e IMC foram significativamente menores nos casos hepatoesplênicos (Caso 1) em relação aos da forma intestinal e alta intensidade de infecção (Caso 2). Níveis séricos de ferritina foram considerados normais e sem diferenças entre os grupos. Níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3 foram significativamente menores nos pacientes com a forma hepatoesplênica (Caso 1) em relação a controles e grupo “Caso 2”. |
| Assis <i>et al.</i> , 2004 ⁵⁵ | Tipo: Seccional Local: Nazaré, BA Período: 1992 | Amostra aleatória de ~50% de escolares de 7 a 14 anos de 17 dentre as 21 escolas públicas da cidade. Dados completos obtidos para 461 estudantes. | Avaliar a relação entre déficit no crescimento (<i>stunting</i>), infecção por <i>S. mansoni</i> e consumo alimentar em escolares. | Sexo; idade; altura; <i>stunting</i> (score Z de altura-para-idade <2 desvios-padrão), consumo alimentar (recordatório 24 horas), condições socioeconômicas e sanitárias; diagnóstico e intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> (ovos/g. de fezes), infecção por <i>T. trichiura</i> e <i>A. lumbricoides</i> | Em relação aos não infectados com <i>S. mansoni</i> , crianças com intensidade de infecção moderada e grave tiveram, respectivamente, chances 1,9 e 2,7 vezes mais altas de <i>stunting</i> . <i>Stunting</i> esteve significativamente associado ao consumo inadequado de gorduras. |
| Reis <i>et al.</i> , 2006 ⁵⁶ | Tipo: Coorte Local: Jequié, BA Período: 11/1992 a 12/1993 | 106 escolares de 7 a 18 anos com infecção leve e moderada por <i>S. mansoni</i> (<400 ovos/grama de fezes) tratados com oxamniquine na entrada do estudo e aos seis meses de seguimento. Dados completos da linha de base e seguimentos de seis meses e um ano são disponíveis para 84 crianças. | Avaliar se fatores do hospedeiro, como a resposta imune ou o estado nutricional, estão relacionados ao resultado do tratamento para esquistossomose. | Idade, sexo, dados socioeconômicos, diagnóstico e intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> (ovos/g. de fezes), índices antropométricos (peso, altura, circunferência braquial, pregas cutâneas), hemoglobina (Hb), ferro, saturação da transferrina, capacidade total ligante de ferro, zinco, albumina, proteína total, colesterol total e frações, triglicerídios, TNF- α , classes e subclasses de imunoglobulinas. | Não houve diferença significativa quanto aos dados antropométricos e ingestão de lipídios entre o grupo que permaneceu infectado até o final do estudo e os demais grupos (negativos ou reinfectados). Ao final do seguimento (12 meses), os níveis de colesterol total e LDL foram significativamente mais altos no grupo não infectado em relação aos positivos. Não houve diferenças para albumina, globulina, HDL, VLDL, proteína total, TNF- α , Hb, triglicerídios. |

Os outros seis estudos (três casos-controle e três seccionais) abordaram a população de estudo de forma transversal e relataram oito resultados referentes à associação entre desnutrição, infecção (frequência e intensidade) e formas clínicas da doença. Nestes estudos, a desnutrição esteve associada a uma maior chance de infecção (dois resultados); maior intensidade de infecção (dois resultados) e formas clínicas mais graves (dois resultados). Em outros dois resultados, não se encontrou associação entre desnutrição e prevalência e intensidade de infecção.

Considerações finais

Nesta revisão, pretendeu-se oferecer um panorama sobre os estudos que exploram a relação entre aspectos nutricionais e quatro das mais importantes doenças infecciosas negligenciadas no Brasil e no mundo: malária, leishmaniose visceral, doença de Chagas e esquistossomose. No Brasil, são cerca de 300 mil casos novos de malária e 3.500 de leishmaniose visceral a cada ano, e cerca de dois milhões e cinco milhões de pessoas infectadas com os agentes da doença de Chagas e esquistossomose, respectivamente⁵⁷⁻⁶¹. Juntas, estas doenças foram responsáveis por cerca de seis mil óbitos em 2008 em nosso país, segundo o Sistema de Informações de Mortalidade, do Ministério da Saúde.

Ênfase foi dada aos estudos populacionais de abordagem empírica realizados em populações brasileiras, em particular aqueles que visavam demonstrar o papel das deficiências nutricionais como determinantes do risco de infecção e adoecimento ou do prognóstico dessas doenças, ou ainda como resultado delas ou mesmo como moderadoras do efeito de outros fatores e do tratamento nessas doenças. Nesse sentido, o recorte promovido neste trabalho deliberadamente exclui uma série de estudos do campo da nutrição aplicados a essas doenças, mas que se inserem numa abordagem mais típica do campo experimental, em modelos animais ou não. Também não se contemplaram os estudos interessantes apenas em descrever a prevalência dos déficits nutricionais nessas doenças, em que pese sua importância para o diagnóstico de saúde e planejamento de ações de promoção e prevenção. Assim, deve-se ter cautela na interpretação dos resultados aqui apresentados, já que representam apenas uma parcela da produção científica realizada no Brasil sobre a interface entre o campo da nutrição e essas doenças negligenciadas.

Também deve-se considerar que a estratégia de busca bibliográfica implementada apresenta limitações em termos de sua habilidade para detectar os estudos no campo específico de interesse. Por exemplo, não se promoveu a busca bibliográfica de teses, dissertações, monografias, relatórios de pesquisa ou de referências citadas nos artigos selecionados, e nem todos os artigos selecionados puderam ser acessados na íntegra. Ainda assim, há de se salientar que ao se optar por uma abordagem mais delimitada tende-se a obter um panorama mais consistente, baseado em estudos com objetivos e abordagens menos variadas, e submetidos ao crivo de avaliação por pares por ocasião da publicação.

Outros aspectos merecem destaque, como a grande discrepância no número de resumos captados na busca bibliográfica e aqueles artigos definitivamente incluídos na revisão (cerca de 15% do total). Duas possíveis conclusões podem ser retiradas deste fato: (1) o campo de investigação sobre aspectos nutricionais nessas doenças é muito mais amplo do que o aqui identificado, existindo uma grande base de pesquisa nesta área com abordagens experimentais, clínicas e populacionais descritivas; (2) a estratégia de busca bibliográfica talvez tenha sido excessivamente sensível, particularmente para a doença de Chagas, que representou 42% de todos os resumos identificados.

Mais uma questão interessante se refere aos tipos de delineamento utilizados para captar as experiências populacionais. Dentre todos os 43 estudos revisados, apenas 10 (~23%) utilizaram desenhos tipicamente longitudinais (coorte e ensaio clínico randomizado), preferenciais para a identificação de fatores associados ao risco e prognóstico de doenças. É certo que alguns poucos estudos seccionais, caso-controle e de série de casos envolveram algum tipo de abordagem que permitiu abarcar aspectos temporais, mas em situações bem particulares (p. ex.: seguimento pós-operatório). Não obstante, a grande maioria dos estudos utilizou uma abordagem seccional, que se presta mais a descrever associações entre aspectos nutricionais e a prevalência de infecção e doença do que propriamente desvelar o papel intrincado dos déficits nutricionais nessas doenças. Assim, ainda que os vários estudos aqui apresentados promovam uma boa descrição dessas relações, uma agenda de investigação deveria priorizar o desenvolvimento de estudos de seguimento populacional.

Um terceiro aspecto que chama a atenção é que pela própria feição epidemiológica de cada doença as abordagens variaram bastante entre

elas. Por exemplo, os estudos em malária majoritariamente focalizaram aspectos relacionados à anemia, enquanto nas outras doenças há predominância de estudos enfatizando os déficits nutricionais avaliados por meio de medidas e índices antropométricos. No entanto, talvez até por limitações dos indicadores disponíveis, estudos sobre a relação entre nutrição e intensidade de infecção se concentram, em sua maioria, em torno da malária e da esquistossomose. Adicionalmente, estudos com ênfase clínica e de prognóstico foram mais vistos em leishmaniose visceral e doença de Chagas. Oito dos nove estudos de coorte identificados foram realizados nessas doenças.

Todos esses aspectos reforçam a importância de se compreenderem as peculiaridades fisiopatológicas, imunitárias e clínico-epidemiológicas de cada uma dessas doenças para que se possam identificar os pontos críticos no conhecimento científico que merecem ser abordados via estudos em populações humanas. Por exemplo, a anemia da malária é determinada por diversos fatores e mecanismos fisiopatológicos que levam ao aumento da destruição e diminuição da produção dos glóbulos vermelhos^{62,63}. Entretanto, há ainda muitas lacunas a serem preenchidas sobre esses mecanismos na malária causada pelo *Plasmodium vivax*, sobre o possível papel da ane-

mia sobre o risco e prognóstico da malária em áreas com baixos níveis de transmissão e, ainda, sobre a suplementação de ferro no tratamento da anemia na vigência de malária^{64,65}. Na leishmaniose visceral, ênfase tem sido dada à compreensão do papel da desnutrição no risco de desenvolver formas clínicas após exposição à infecção. Apesar das evidências relativamente sólidas, pouco se sabe, por exemplo, sobre a magnitude dessa associação e sobre o potencial efeito que estratégias de suplementação alimentar poderiam ter na incidência da doença⁶⁶⁻⁶⁸.

Por fim, a presente revisão salienta a relevância dos estudos nutricionais no campo da Saúde Coletiva para melhor compreensão dos aspectos envolvidos no risco e prognóstico de malária, esquistossomose, leishmaniose visceral e doença de Chagas. Evidencia-se também um certo desbalanceamento na literatura sobre o tema, com muito mais estudos experimentais do que estudos em populações humanas. Ainda que os primeiros sejam essenciais para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à relação entre déficits nutricionais e essas doenças, estudos bem delineados em populações humanas são fundamentais para que o conhecimento científico se traduza em ações efetivas para o controle dessas doenças.

Colaboradores

GL Werneck, MH Hasselmann e TG Gouvêa participaram, igualmente, da elaboração do artigo, de sua discussão e redação e da revisão do texto.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev Saude Publica* 2010; 44(1):200-202.
2. Hotez P. A new voice for the poor. *PLoS Negl Trop Dis* 2007; 1(1):e77.
3. Yamey G. The world's most neglected diseases. *BMJ* 2002; 325:176-177.
4. World Health Organization. *Neglected tropical diseases, hidden successes, emerging opportunities*. Geneva: WHO; 2009.
5. Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet* 2002; 359:2188-2194.
6. World Health Organization. Neglected tropical diseases, frequently asked questions: what are the neglected tropical diseases? 2009. [site da Internet] [acessado 2010 abr 23]. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/faq/en/index.html
7. Ehrenberg JP, Ault SK. Neglected diseases of neglected populations: thinking to reshape the determinants of health in Latin America and the Caribbean. *BMC Public Health* 2005; 5:119.
8. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(2):464S-477S.
9. Gordon JE. Synergism of malnutrition and infectious disease. In: Beaton GH, Bengoa JM, editors. *Nutrition in preventive medicine*. Geneva: WHO; 1976. p. 193-209. (WHO Monograph Series, 62).
10. Fraker PJ, Caruso R, Kierszenbaum F. Alteration of the immune and nutritional status of mice by synergy between zinc deficiency and infection with *Trypanosoma cruzi*. *J Nutr* 1982; 112(6):1224-1229.
11. Nawar O, Akridge RE, Hassan E, El Gazar R, Dougherty BL, Kemp WM. The effect of zinc deficiency on granuloma formation, liver fibrosis, and antibody responses in experimental schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47(3):383-389.
12. Brazão V, Del Vecchio Filipin M, Caetano LC, Toldo MP, Caetano LN, do Prado Jr. JC. *Trypanosoma cruzi*: the effects of zinc supplementation during experimental infection. *Exp Parasitol* 2008; 118(4):549-554.
13. Malafaia G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. *Parasite Immunol* 2009; 31(10):587-596.
14. Cardoso MA, Ferreira MU, Camargo LM, Szarfarc SC. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia (Brasil). *Rev Saude Publica* 1992; 26(3):161-166.
15. Santos EO, Loureiro ECB, Jesus IM, Brabo E, Silva RSU, Soares MCP, Câmara VM, Souza MRS, Branches F. Diagnóstico das condições de saúde de uma comunidade garimpeira na região do Rio Tapajós, Itaituba, Pará, Brasil, 1992. *Cad Saude Publica* 1995; 11(2):212-225.
16. Pereira PC, Meira DA, Curi PR, de Souza N, Burini RC. The malarial impact on the nutritional status of Amazonian adult subjects. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1995; 37(1):19-24.
17. Ventura AM, Pinto AY, Silva RS, Calvosa VS, Silva Filho MG, Souza JM. Malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *J Pediatr (Rio J)* 1999; 75(3):187-194.
18. Noronha E, Alecrim MGC, Romero GAS, Macedo V. Estudo clínico da malária *falciparum* em crianças em Manaus, AM, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33(2):185-190.
19. Jarude R, Trindade R, Tavares-Neto J. Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003; 25(3):149-154.
20. Melo AM, Carvalho RA, Figueiredo JF, Vannucchi H, Jordão Junior A, Rodrigues ML. Serum vitamin A levels in patients with ocular lesions attributable to non-complicated malaria in the Brazilian Amazon region. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98(8):485-488.
21. Ferreira MU, da Silva-Nunes M, Bertolino CN, Malafronte RS, Muniz PT, Cardoso MA. Anemia and iron deficiency in school children, adolescents, and adults: a community-based study in rural Amazonia. *Am J Public Health* 2007; 97(2):237-239.
22. Fernandes AAM, Carvalho LJM, Zanini GM, Ventura AMRS, Souza JM, Cotias PM, Silva-Filho IL, Daniel-Ribeiro CT. Similar cytokine responses and degrees of anemia in patients with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in the Brazilian Amazon region. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(4):650-658.
23. Caicedo O, Ramirez O, Mourão MP, Ziade J, Perez P, Santos JB, Quinones F, Alecrim MG, Arevalo-Herrera M, Lacerda MV, Herrera S. Comparative hematologic analysis of uncomplicated malaria in uniquely different regions of unstable transmission in Brazil and Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80(1):146-151.
24. Ladeia-Andrade S, Ferreira MU, de Carvalho ME, Curado I, Coura JR. Age-dependent acquisition of protective immunity to malaria in riverine populations of the Amazon Basin of Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80(3):452-459.
25. Evans T, Reis MF, Alencar JE, de Jesus JA, McAuliffe JF, Pearson RD. American visceral leishmaniasis (kala-azar). *West J Med* 1985; 142(6):777-781.
26. Badaró R, Jones TC, Lorenço R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, Rocha H, Teixeira R, Johnson W. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis* 1986; 154(4):639-649.
27. Harrison LH, Naidu TG, Drew JS, Alencar JE, Pearson RD. Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1986; 8(3):447-453.
28. Evans TG, Teixeira MJ, McAuliffe IT, Vasconcelos I, Vasconcelos AW, Sousa AA, Lima JW, Pearson RD. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *J Infect Dis* 1992; 166(5):1124-1132.
29. Cunha S, Freire M, Eulalio C, Cristóvão J, Netto E, Johnson Jr. WD Jr, Reed SG, Badaro R. Visceral leishmaniasis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89(2):155-158.

30. Cunha DF, Lara VC, Monteiro JP, Romero HD, Cunha SF. Growth retardation in children with positive intradermic reaction for leishmaniasis: preliminary results. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(1):25-27.
31. Luz KG, Succic RC, Torres E. Vitamin A serum level in children with visceral leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(4):381-384.
32. Caldas AJ, Silva DR, Pereira CC, Nunes PM, Silva BP, Silva AA, Barral A, Costa JM. *Leishmania (Leishmania) chagasi* infection in children from an endemic area of visceral leishmaniasis in the São Luis Island-MA, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(5):445-451.
33. Caldas AJ, Costa JM, Silva AA, Vinhas V, Barral A. Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in North-East Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96(1):21-28.
34. Werneck GL, Batista MS, Gomes JR, Costa DL, Costa CH. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection* 2003; 31(3):174-177.
35. Weyenbergh JV, Santana G, D'Oliveira Jr. A, Santos Jr. AF, Costa CH, Carvalho EM, Barral A, Barral-Netto M. Zinc/copper imbalance reflects immune dysfunction in human leishmaniasis: an *ex vivo* and *in vitro* study. *BMC Infect Dis* 2004; 17(4):50.
36. Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AA. American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. *J Pediatr* 2005; 81(1):73-78.
37. Gomes CM, Giannella-Neto D, Gama ME, Pereira JC, Campos MB, Corbett CE. Correlation between the components of the insulin-like growth factor I system, nutritional status and visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101(7):660-667.
38. Maciel BL, Lacerda HG, Queiroz JW, Galvão J, Pontes NN, Dimenstein R, McGowan SE, Pedrosa LF, Jerônimo SM. Association of nutritional status with the response to infection with *Leishmania chagasi*. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79(4):591-598.
39. Pereira MG, Dorea JG, Johnson NE, Castro CN, Macêdo V. Serum albumin and gamma globulin in *Trypanosoma cruzi* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77(1):32-34.
40. Cetron MS, Basilio FP, Moraes AP, Sousa AQ, Paes JN, Kahn SJ, Wener MH, Van Voorhis WC. Humoral and cellular immune response of adults from Northeastern Brazil with chronic *Trypanosoma cruzi* infection: depressed cellular immune response to *T. cruzi* antigen among Chagas' Disease patients with symptomatic versus indeterminate infection. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49(3):370-382.
41. Wanderley DM, Litvoc J. Doença de Chagas como causa básica de óbito na região Sudeste do Brasil: presença de causas contributórias. *Rev Saude Publica* 1994; 28(1):69-75.
42. Andrade AL, Zicker F. Chronic malnutrition and *Trypanosoma cruzi* infection in children. *J Trop Pediatr* 1995; 41(2):112-115.
43. Vieira MJ, Gama-Rodrigues JJ, Habr-Gama A, Faintuch J, Waitzberg DL, Pinotti HW. Preoperative assessment in cases of adult megacolon suffering from moderate malnutrition. *Nutrition* 1996; 12(7-8):491-495.
44. Rivera MT, Souza AP, Moreno AH, Xavier SS, Gomes JA, Rocha MO, Correa-Oliveira R, Neve J, Vanderpas J, Araújo-Jorge TC. Progressive Chagas' cardiomyopathy is associated with low selenium levels. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66(6):706-712.
45. Barreto SM, Passos VM, Lima-Costa MF. Obesity and underweight among Brazilian elderly: the Bambuí Health and Aging Study. *Cad Saude Publica* 2003; 19(2):605-612.
46. Penhavel FA, Waitzberg DL, Trevenzol HP, Alves L, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J. Pre-and postoperative nutritional evaluation in patients with chagasic megaesophagus. *Nutr Hosp* 2004; 19(2):89-94.
47. Calderoni DR, Andrade TS, Grotto HZ. Haptoglobin phenotype appears to affect the pathogenesis of American trypanosomiasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2006; 100(3):213-221.
48. Theodoropoulos TA, Silva AG, Bestetti RB. Eosinophil blood count and anemia are associated with *Trypanosoma cruzi* infection reactivation in Chagas' heart transplant recipients. *Int J Cardiol* 2009; May 4 [Epub ahead of print].
49. Costa MFL, Leite ML, Rocha RS, Almeida Magalhães MH, Katz N. Anthropometric measures in relation to *Schistosomiasis mansoni* and socioeconomic variables. *Int J Epidemiol* 1988; 17(4):880-886.
50. Proietti FA, Paulino UH, Chiari CA, Proietti AB, Antunes CM. Epidemiology of *Schistosoma mansoni* infection in a low-endemic area in Brazil: clinical and nutritional characteristics. *Rev Inst Med Trop* 1992; 34(5):409-419.
51. Parraga IM, Assis AM, Prado MS, Barreto ML, Reis MG, King CH, Blanton RE. Gender differences in growth of school-aged children with schistosomiasis and geohelminth infection. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(2):150-156.
52. Coutinho EM, Abath FG, Barbosa CS, Domingues AL, Melo MC, Montenegro SM, Lucena MA, Romani SA, Souza WV, Coutinho AD. Factors involved in *Schistosoma mansoni* infection in rural areas of Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997; 92(5):707-715.
53. Assis AM, Barreto ML, Prado MS, Reis MG, Parraga IM, Blanton RE. *Schistosoma mansoni* infection and nutritional status in schoolchildren: a randomized, double-blind trial in Northeastern Brazil. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6):1247-1253.
54. Orsini M, Rocha RS, Disch J, Katz N, Rabello A. The role of nutritional status and insulin-like growth factor in reduced physical growth in hepatosplenic *Schistosoma mansoni* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95(4):453-456.
55. Assis AM, Prado MS, Barreto ML, Reis MG, Conceição Pinheiro SM, Parraga IM, Blanton RE. Childhood stunting in Northeast Brazil: the role of *Schistosoma mansoni* infection and inadequate dietary intake. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(7):1022-1029.

56. Reis EAG, Reis MG, Silva RCR, Carmo TMA, Assis AMO, Barreto ML, Parraga IM, Santana MLP, Blanton RE. Biochemical and immunologic predictors of efficacy of treatment or reinfection risk for *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(5):904-909.
57. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JL, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J* 2010; 9:115.
58. Maia-Elkhoury ANS, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E. Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method. *Rev Saude Publica* 2007; 41(6):931-937.
59. Werneck GL. Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil. *Cad Saude Publica* 2010; 26(4):644-645.
60. Drummond SC, Silva LC, Amaral RS, Sousa-Pereira SR, Antunes CM, Lambertucci JR. Morbidity of *Schistosomiasis mansoni* in the state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(Suppl.1):37-44.
61. Rassi Jr. A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375(9723):1388-1402.
62. Menendez C, Fleming AF, Alonso PL. Malaria-related anaemia. *Parasitol Today* 2000; 16(11):469-476.
63. Ghosh K, Ghosh K. Pathogenesis of anemia in malaria: a concise review. *Parasitol Res* 2007; 101(6):1463-1469.
64. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001; 131(2S-2):616s-635s.
65. Ojukwu JU, Okebe JU, Yahav D, Paul M. Oral iron supplementation for preventing or treating anaemia among children in malaria-endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD006589.
66. Garg R, Singh N, Dube A. Intake of nutrient supplements affects multiplication of *Leishmania donovani* in hamsters. *Parasitology* 2004; 129(Pt 6):685-691.
67. Dye C, Williams BG. Malnutrition, age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited. *Proc Biol Sci* 1993; 254(1339):33-39.
68. Dye C. The logic of visceral leishmaniasis control. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(2):125-130.

Artigo apresentado em 10/11/2009

Aprovado em 15/03/2010

Versão final apresentada em 15/04/2010