

TRANSTORNOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À DESNUTRIÇÃO

HEBE TOURINHO *

Neste trabalho são examinados os problemas ligados à imunodeficiência e a íntima relação entre mecanismos imunológicos deficitários e desnutrição na infância. Uma breve descrição é feita acerca de defeitos imunológicos secundários à deficiência proteico-calórica, desnutrição intrauterina e prematuridade. É enfatizado o efeito sinérgico de algumas infecções como a tuberculose, o sarampo e as enfermidades diarreicas na infância, a deficiência nutritiva do paciente e seus níveis mais elevados de morbimortalidade nos países em desenvolvimento. A imunidade celular, os anticorpos humorais, a fagocitose, o complemento e o papel da transferrina sérica são estudados. O autor acentua também a importância e as boas qualidades do leite materno como uma defesa contra a infecção no recém-nascido e lactente. Uma assistência materno-infantil permanente, com atenção continuada ao estado nutritivo e aos níveis de imunização desta população mais ameaçada pelo risco da perda de saúde, deveria ser a melhor medida preventiva para redu-

zir a doença e a morte causadas por infecções nas crianças desnutridas.

I - INTRODUÇÃO

A Medicina nos últimos anos vem apresentando progressos notáveis no conhecimento dos mecanismos com que o ser humano pode contar em sua luta diária pela sobrevivência. Entre os agravos à vida e à saúde do homem sobressai a constante ameaça representada pela infecção, uma das maiores causas de doenças e de morte em qualquer análise epidemiológica de morbimortalidade.

O crescimento incessante do cabedal de informações acerca dos mecanismos imunológicos de proteção anti-infecciosa e as recentes aquisições de aprimoradas técnicas de pesquisa permitem ao estudioso do assunto sentir-se motivado a especular em torno de possíveis correlações entre a infecção e os estados mórbidos com os quais parece estar particularmente ligada.

Entre tais patologias está a desnutrição. A Medicina de longa data reco-

* Auxiliar de Ensino do Departamento de Pediatria e Puericultura da UFRGS. Chefe do Setor Materno-Infantil, Divisão de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde e Serviço Social de Porto Alegre. Bolsista da Organização Mundial da Saúde como Membro do Curso de Metodologia do Ensino Superior em Pediatria e Pediatria Social no Instituto of Child Health, Universidade de Londres (Course for Senior Teachers of Child Health, 1972).

nhece que uma deficiência no estado nutritivo do indivíduo acarreta o risco de aquisição de infecções, e que, quando estas se estabelecem, tanto o curso como a severidade do quadro são agravados (9). Uma circunstância menos apreciada é que a infecção, a seu turno, acentua o processo nutricional já existente, podendo desde o início revestir-se de relativa severidade. Há uma interação nítida entre os dois processos (9).

A influência recíproca entre desnutrição e infecção pode ser **sinérgica**, **antagônica** ou ainda mostrar-se **indiferente**, embora a primeira alternativa seja quase sempre a mais comumente encontrada. O sinergismo magnifica a severidade da infecção e acentua o desvio nutricional. Não é o que se poderia chamar «coexistência pacífica», mas sim, um contínuo exacerbar e recrudescecer de ambos os quadros mórbidos, com evidente prejuízo do estado geral. O prognóstico é sempre ameaçador para a vida e a saúde do paciente (25).

Esse sinergismo foi detectado e estudado nos mais diferentes quadros infecciosos e em diversos graus de desnutrição, em indivíduos isolados ou em grupos populacionais significativos. Dentre eles, o período etário merecedor de cuidados especiais e sob o risco permanente de perda de saúde foi a **Infância**. E nela, de imediato foram apontadas as crianças nos cinco primeiros anos de vida como sendo as mais indefesas ao ataque isolado e/ou conjugado da Infecção e da Desnutrição. Essa afirmativa foi brilhantemente comprovada pela Organização Mundial da Saúde que, em pesquisa realizada na América do Sul,

apontou como principais causas de morte na Infância a desnutrição e as infecções (22).

O clínico geral, o pediatra e o técnico em Saúde Pública, alertados para a realidade acima descrita, graças aos progressos alcançados no campo da Imunologia, tem atualmente subsídios para compreender a etiologia, os eventos fisiopatológicos e as medidas preventivas que podem reduzir o sinergismo entre a desnutrição e as infecções.

A partir de enfermidades raras, causadas por falhas imunológicas de fundo genético e produzindo estados de **Imunodeficiência Primária**, os pesquisadores foram levados a entender e controlar com maior êxito uma série de patologias infecciosas, **Imunodeficiências Secundárias**, de grande significado do ponto de vista de morbimortalidade. Houve o que se poderia chamar a «dissecção do fenômeno da imunidade no homem», e doenças relativamente comuns passaram a ser entendidas e evitadas de modo mais eficiente após o aumento do interesse pelo estudo das imunopatias (34).

II - IMUNODEFICIÊNCIAS SECUNDÁRIAS NA DESNUTRIÇÃO

A desnutrição protéico-calórica, pelas alterações orgânicas que acarreta, é por excelência um agente da instalação e disseminação microbiana e viral. Isto foi melhor compreendido desde que se começou a comprovar as intensas deficiências imunológicas secundárias que produz.

Anteriormente a correlação entre infecção e déficit nutricional era de contornos obscuros. A imprecisão dos da-

dos levava todos os interessados a regular na afirmativa da possibilidade de um sinergismo, que sempre foi evidente mas muitas vezes de difícil comprovação.

Trabalhos de valor incalculável acerca deste assunto vem sendo publicados. Pretendemos comentar algumas de suas contribuições para melhor caracterizar os transtornos imunológicos na criança desnutrida.

Atualmente as imunodeficiências secundárias, que tem na desnutrição e infecção a causa ou o efeito de sua ação nociva, podem ser agrupadas, segundo McFarlane (18), nas seguintes categorias principais:

- 1 - Redução da imunidade celular e involução do timo ou de órgãos linfático.
- 2 - Modificações na síntese de anticorpos de origem humoral.
- 3 - Alterações no sistema complemento.
- 4 - Fagocitose.
- 5 - Alterações da transferrina sérica.

1 - Redução da imunidade celular, involução tímica e de órgãos linfáticos:

Na desnutrição protéico-calórica haveria elevação de glicocorticóides e este fenômeno acarretaria lise tecidual generalizada e involução do timo (18) (21).

A queda da ingestão protéica, com a consequente falta de aminoácidos essenciais e redução das proteínas plasmáticas, impediria a síntese de compostos protéicos necessários à formação das células linfóides e tímicas. Isto seria acentuado pela coexistência

de infecções que comumente atingem o desnutrido. Progressivamente, estas infecções acarretam a piora do estado geral e podem com frequência levar o paciente à morte. Haverá sempre, precedendo o êxito letal, uma incapacidade progressiva das defesas orgânicas, acompanhada da multiplicação incontrolada de microorganismos (23). Em tais casos, os achados post-mortem assumem o aspecto do que se poderia denominar «Timectomia Nutricional» segundo a expressão de Purtili e Connor.

Este estado é sempre acompanhado pelos sinais anátomo-patológicos de infecção extremamente grave, com etiologia e localização variada. Os germes causais quase sempre são de natureza intracelular e oportunistas. Facilmente se instalam e se disseminam na ausência de defesas a nível tecidual. O vírus do sarampo, do herpes e da varicela, bem como o *M. tuberculosis*, o *Pneumocystis carini* e o plasmódio da malária foram assim detectados em 22 de 25 crianças falecidas apresentando desnutrição intensa, involução tímica e infecção severa. Os mesmos autores afirmam que nos desnutridos a atrofia timo-linfática precede sempre a infecção. O paciente portador de redução da imunidade celular pode fazer quadros graves de infecção sem febre, gangrena em vez de supuração, infecções intensas por germes gram-negativos e herpes simples disseminado (28).

A formação de rosáceas por linfócitos timo-dependentes colocados com linfócitos de carneiro, estimulados pela Fitoaglutinina (PHA) e identificados por imunofluorescência, é menos intensa nos pacientes desnutridos

portadores de redução da imunidade celular. Nestes indivíduos a resposta blastogênica é menor porque a síntese protéica do linfócito se faz com menor velocidade. A imunidade celular foi medida através do número de linfócitos timo-dependentes, identificados pela técnica acima citada, em vários tipos de pacientes desnutridos (26) (3) (2). Mostrou que a sub-população de linfócitos timo-dependentes decresce junto com o peso, isto é, é inversamente proporcional ao déficit nutricional. In vitro o estímulo de linfócitos timo-dependentes pela PHA produziu transformação abaixo do esperado em casos de gastroenterite crônica e sarampo em desnutridos. O mesmo não ocorreu em pacientes com pneumonia que apresentaram transformação linfocitária elevada, acima do normal (26).

Pequenos linfócitos timo-dependentes previamente sensibilizados, expostos posteriormente a estímulo antigénico, iniciam um fenómeno reativo após 6 a 8 horas. E em 24 a 48 horas podem apresentar reacção máxima. Esta reacção seria explicada pelo facto destes pequenos linfócitos liberarem MIF (factor inibidor de migração) que auxilia o acúmulo de macrófagos ao nível do local sensibilizado. O teste tuberculínico seria uma reacção caracterizada por infiltrado perivascular de células mononucleares quando uma pequena quantidade de antígeno é injectada no paciente (29). A ausência de reacção ou reacções pouco precisas em pacientes com diagnósticos de tuberculose reflectiriam a involução da imunidade, dependente deste tipo de células de linhagem tímica (16).

Esta hipersensibilidade cutânea, ma-

nifestação da imunidade celular, quando testada pela prova do 2, 4 dinitro clorobenzeno (DNCB), mostra-se imperfeita em pacientes portadores de desnutrição (28). Isto poderia perfeitamente explicar a alteração da prova tuberculínica encontrada por Lloyd em pacientes desnutridos portadores de tuberculose activa. A sensibilidade ao antígeno tuberculínico mostra-se diminuída nestes pacientes, sugerindo que doses mais altas de tuberculina devem ser usadas para perfeita elucidação diagnóstica (16).

2 — Modificações nos anticorpos de origem humoral

As imunoglobulinas séricas nem sempre se encontram diminuídas nos casos de desnutrição. Podem, ao contrário, sob influência de processo infeccioso mais intenso, sofrer elevação significativa (23). Em pesquisa realizada por Mc Farlane e colaboradores foram encontrados níveis de IgA IgG ou IgM dentro da normalidade ou mesmo mais elevados em casos de desnutrição protéico-calórica. Mais do que isso, os níveis de imunoglobulinas parecem estar mais ligados à magnitude da infecção prevalente na comunidade do que à desnutrição (23).

Das imunoglobulinas, apenas a IgA mostra-se reduzida em casos de infecção e déficit nutricional, o que vem repercutir numa possibilidade maior de invasão microbiana e viral pelas vias aéreas superiores. Isto tem levado os pesquisadores a indagar qual o melhor tipo de protecção a esse nível. Estudos foram realizados e já se concretizou a obtenção de antígenos vaci-

nais para aplicação à mucosa nasal. Estes poderiam ter efeitos danosos se a quantidade aplicada for inadequada ou se a imunidade local estiver diminuída (1). Em pesquisa recente Sirisinha e colaboradores (27) estudaram quantitativamente as imunoglobulinas no lavado nasal; foi ainda a IgA a única imunoglobulina a apresentar nítida redução em pacientes portadores de desnutrição severa. O retorno ao normal verificou-se muito lentamente (cerca de 70 dias após a admissão ao hospital). Um fato a ser apontado é de que na época em que o nível de IgA secretória estava extremamente baixo, foram detectadas taxas elevadas de IgA humoral no sangue circulante. A pequena defesa do desnutrido às infecções que se instalam ou tem sua porta de entrada através das mucosas certamente estará explicada por tais circunstâncias. Resta sempre a hipótese de que este processo esteja também ligado a outros mecanismos fisiopatológicos.

Antígenos específicos, como o **antígeno associado à hepatite**, tem redução proporcional ao nível de desnutrição do paciente, como foi observado em crianças tailandesas com 2.º e 3.º grau de desnutrição. Dessas, 29% apresentaram reação positiva ao referido antígeno (31).

3 - Alterações no Sistema Complemento

O Sistema Complemento é formado por 9 enzimas precursoras, que ativadas, entram em reações proteolíticas sucessivas, ligadas ao mecanismo inflamatório e à fagocitose (29). O sistema complemento, em especial o C3,

sofre abaixamento de seus níveis em casos de desnutrição protéico-calórica, com elevação do mesmo na recuperação nutricional (4).

A **redução de C3** é apontada por Chandra (3) como um dos melhores índices de avaliação da severidade do déficit nutricional e da qualidade dos resultados terapêuticos obtidos. Nos casos de infecções foram encontradas grandes alterações do C3, que estava reduzido.

O autor busca a explicação para isto em dois pontos principais:

1.º - No desnutrido a prioridade na defesa orgânica seria representada pela síntese protéica dedicada à multiplicação celular e formação de anticorpos. A síntese do complemento seria relegada a segundo plano em pacientes muito debilitados do ponto de vista nutricional.

2.º - A redução poderia ser resultante de um consumo elevado de complemento, em face da necessidade de controle da invasão microbiana. (4).

Outras possíveis explicações seriam: lesão dos hepatócitos, perdas protéicas aumentadas, expansão do compartimento vascular e hiponatremia. É interessante lembrar aqui, que o C3 se liga a **complexos antígeno-anticorpo**.

Células B, produtoras de anticorpos, tem receptores específicos em sua membrana que permitem a adesão do complemento. Células deste tipo tem maior possibilidade de se aglutinar a outras já presas igualmente ao antígeno invasor, formado complexos antígeno-anticorpo, sendo assim mais facilmente fagocitadas por neutrófilos. O sistema retículo-endotelial destrui-

ria deste modo bactérias, rickettsias e vírus.

Outro ponto a lembrar é que **fragmentos de C3** podem influir desfavoravelmente no processo inflamatório por fenômenos de aumento da permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa, desnutrição de células essenciais com liberação de aminas pressoras (29).

4 - Fagocitose

A menor capacidade fagocitária e a aglutinação menos potente, acompanhadas de uma redução de C3, explicariam em parte a diminuição das defesas imunológicas (4).

Os linfócitos, por sua vez, secretariam menor quantidade de MIF e outras enzimas específicas do processo fagocitário, havendo ainda redução do número de macrófagos na zona de ataque microbiano (29).

Na infecção, os polissacarídeos capsulares de certos agentes infectantes possuem a propriedade nociva de impedir ou perturbar a ação fagocitária (29).

Deficiências vitamínicas específicas: avitaminose A, escorbuto, deficiência de complexo B e ácido fólico observados experimentalmente e na clínica, são acompanhados de atividade fagocitária diminuída por depressão da medula óssea (25).

5 - Alterações significativas da transferrina sérica

McFarlane, estudando 40 casos de Kwashiorkor em Idaban, Nigéria, verificou que entre diversos componentes da fração protéica plasmática, a

transferrina parece ser a única a lembrar com mais fidelidade a correlação entre infecção e desnutrição protéico-calórica (19).

A queda da transferrina livre no Kwashiorkor reforça a hipótese desta proteína representar um sistema auxiliar de características mais ou menos semelhantes aos anticorpos. Sua queda parece acompanhar a instalação de quadros sépticos por germes gram-negativos. Sua presença agiria evitando o efeito de produtos tóxicos (Peroxidases lipídicas) muito nocivos à vida celular.

O mesmo autor acima citado afirma que **terapia intempestiva com ferro**, realizada antes do início da recuperação nutricional, causou efeitos extremamente nocivos sobre o organismo de seus pacientes severamente desnutridos, alguns dos quais chegaram a êxito letal. Nos casos de redução protéica importante, o ferro administrado muito precocemente iria saturar a pequena quantidade de transferrina circulante. Tendo havido utilização completa da pouca transferrina circulante, a mesma não poderia arvorar suas qualidades bacteriostáticas.

Isso acarretaria maior disseminação microbiana e morte. A transferrina deixaria de exercer efeito bacteriostático sobre o *Stafilococcus aureus*, *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* e para-disenteriae.

III - ASPECTOS ESPECÍFICOS DE ALGUNS QUADROS LIGADOS A IMUNODEFICIÊNCIA E A DESNUTRIÇÃO NA INFÂNCIA

Certos quadros mórbidos merecem

especial referência pois se revestem de características especiais relacionadas com desnutrição e/ou infecção.

Determinadas infecções elegem pacientes desnutridos e debilitados para assumir nos mesmos um caráter extremamente grave. Tais indivíduos tem história clínica de menor resistência às infecções por fungos, vírus, microorganismos atípicos e outros agentes patogênicos menos nocivos em circunstâncias normais.

1 - Infecções por PNEUMOCYSTIS CARINII, HERPES, CANDIDA ALBICANS E PSEUDOMONA AERUGINOSA

O *Pneumocystis carinii* vem nos últimos tempos prendendo a atenção dos pesquisadores pela gravidade do quadro que produz em circunstâncias especiais. Nos recém-nascidos e prematuros causa pneumonia extremamente grave. O exsudato pulmonar assume aspecto rosado, espumoso, carregado de microorganismos. A resposta imunitária é negativa e a biópsia pulmonar sempre positiva (23) (29).

As infecções por herpes simples e *Candida albicans* também podem disseminar-se muito velozmente em pacientes, quando sua imunidade celular estiver reduzida.

A *Pseudomona aeruginosa* é outro germen oportunista que agride secundariamente pacientes enfraquecidos, prematuros, desnutridos graves, nos quais tanto a imunidade celular como a humoral estão reduzidas. As múltiplas lesões que produz estão ligadas a fenômenos de vasculite ainda incompletamente explicados e em parte relacionados com proteases extra-celulares de origem bacteriana. Artérias de

pequeno e médio porte são levadas às vezes à trombose e infarto séptico principalmente nos pulmões e cérebro. A pele é atingida. Quadros septicêmicos e êxito letal são freqüentes (29).

2 - Diagnóstico da Tuberculose na Desnutrição Protéico-calórica

A Tuberculose, ainda nos dias atuais, ameaça a população geral em todos os países do mundo, pois não se pode apontar um só deles cujo índice de infecção esteja abaixo do parâmetro apontado pela Organização Mundial da Saúde, como índice de erradicação da doença (Menos de 1% da população abaixo de 14 anos.)

Le Riche, analisando as mortes por doenças contagiosas no panorama mundial, refere que em 1963 a primeira causa mortis foi a pneumonia e que a tuberculose pulmonar ocupava o terceiro lugar em uma lista de 21 etiologias infecciosas (15).

Segundo este autor, na Índia e em outros países em industrialização e rápido crescimento populacional, a tuberculose pulmonar é comum entre indivíduos de todos os períodos etários especialmente nas crianças, sendo uma das primeiras causas de baixa hospitalar. Não deve ser esquecido que a tuberculose dos membros mais velhos de uma família é particularmente importante como fonte de infecção para as crianças mais jovens (15).

Considerando as condições ecológicas, o nível sócio-econômico e cultural de grande parte da população, bem como as dificuldades que cercam a proteção à saúde e o esclarecimento post-mortem, compreende-se

porque a tuberculose pulmonar ainda se mantém em prevalência em países em desenvolvimento como o nosso.

A estas dificuldades apontadas acrescenta-se o elevado índice de desnutrição em todas as idades, em especial na população abaixo de 5 anos. Nestas crianças com desnutrição protéico-calórica, portadoras permanentes de infecções de vias aéreas superiores e contínuos episódios diarreicos, há como já foi dito no início deste trabalho, uma redução da imunidade celular e involução tímica. A imunodeficiência que isto acarreta torna muito difícil o diagnóstico da tuberculose através dos testes cutâneos como o de Heaf, ou o Mantoux (16) (23).

Anne Lloyd estudou 402 crianças gravemente desnutridas consideradas portadoras de tuberculose ativa, 51 delas (12%) com diagnóstico comprovado radiológica e laboratorialmente.

Nas crianças tuberculosas, o teste de HEAF por multipuntura foi positivo em apenas 11 pacientes. A prova tuberculínica, intradérmica com 100 U, teste de Mantoux, permitiu reconhecer mais 18 crianças e com 1000 U apenas outros 4 pacientes foram descobertos. Os demais pacientes continuaram completamente não reatores, apesar do RX e exame bacteriológico serem francamente positivos para a tuberculose.

Quanto à faixa etária, 60% das crianças tuberculosas e com desnutrição tinham idade inferior a 2 anos. Destas, 40% eram tuberculino-negativas. Mesmo considerando outros períodos etários, entre 2 e 6 anos, 25% não reagiam à tuberculina, embora fossem diagnosticadas positivamente, como o grupo anterior, através de exames radiológicos e bacteriológicos o que reforça, conclui que a pesquisa radiológica em todas as idades a sensibilidade estava diminuída, embora fosse mais nítida nas crianças mais jovens.

QUADRO I

Relação entre sensibilidade tuberculínica e idade em 51 crianças desnutridas e com tuberculose.

Idade em anos	0—	1—	2—	3—	4—	5—	6—	Total
Tuberculino negativas	4	8	2	1	0	1	2	18
Heaf negativas								
Negativas a 100 T U	1	2		1				4
Positivas a 1000 T U								
Negativas a Heaf								
Positivas a 100 T U	2	8	3	2	1	2		18
Positivas ao Heaf	2	3	3	2	1			11
Total	9	21	8	6	2	3	2	51

Lloyd, A. 1968 (16)

Anne Lloyd considerou o swab de faringe e o lavado gástrico como os melhores métodos diagnósticos com probatórios de um exame radiológico positivo, que apontava a lesão porém não realizava a identificação etiológica. Considerando ainda as dificuldades ligadas ao exame bacteriológico, conclui que a pesquisa radiológica e o tratamento de prova com tuberculostáticos seriam muitas vezes as únicas medidas cabíveis.

3 - Sarampo

O sarampo durante muito tempo foi considerado uma enfermidade benigna, própria da infância, cujo maior transtorno era o desconforto geral, longa duração da tosse e um quadro de inapetência pouco valorizado.

Nos últimos tempos, porém, pesquisadores, pediatras, epidemiologistas foram finalmente alertados para o verdadeiro significado desta doença em relação a sua tremenda mortalidade e às consequências nefastas que acarreta em termos de morbidade. Assim desmascarado, o sarampo passou a ser estudado mais realisticamente em países onde seus efeitos letais são responsáveis por taxas muito elevadas de mortalidade nos primeiros anos de vida. Nada é mais artificial do que estudá-lo apenas à luz do que ocorre em países desenvolvidos, onde as condições gerais de vida já atingiram níveis de excelência.

Nos países em desenvolvimento é uma ameaça constante à população infantil, mesmo das crianças pertencentes à classe economicamente mais privilegiada. Podemos repetir aqui a afirmativa de David Morley de que «o

sarampo tem efeito deletério sobre o estado nutritivo da criança e que este efeito é mais sério do que o de qualquer outra infecção comum à infância». Diz o mesmo autor que «no desnutrido o sarampo é mais severo e uma excelente demonstração de interação entre desnutrição e infecção na infância» (20)

Nos países em desenvolvimento as condições de vida e a incidência da desnutrição na infância condicionam a gravidade da infecção. Crianças mais jovens parecem estar muito mais expostas nestas circunstâncias especiais, como demonstra o estudo comparativo entre duas comunidades em diferentes graus de desenvolvimento (20). Estudando crianças atingidas por sarampo na Inglaterra e na Nigéria, foi verificado que no país menos desenvolvido a infecção por sarampo começava a atingir as crianças logo após o 5.º mes de vida e aos três anos praticamente todas as crianças já tinham sido atingidas. A idade média foi de 17 meses. Na Inglaterra, no entanto, a média etária foi de 52 meses e cerca de 43% dos pacientes pediátricos foram atingidos já em idade escolar.

Em outro estudo realizado pelo autor acima citado, 25% das crianças após o sarampo apresentaram perda de peso superior a 10%, o que por si só já retrata a significativa queda do estado nutritivo a um grau imediatamente inferior. Se o paciente já apresentava déficit ponderal, a desnutrição passará a ser sempre de maior gravidade pois além da acentuação da deficiência preexistente, a recuperação será extraordinariamente lenta.

Em algumas crianças desnutridas

a recuperação só se fez após 5 a 12 semanas, mesmo sob tratamento adequado, e o peso recuperado nem sempre era o ideal para a idade, mas apenas havia o retorno ao peso inicial já deficitário. A duração média da recuperação foi de 7,2 semanas (20).

A principal razão para quadro tão avassalador está na deficiência imunitária a que é levada a criança com sarampo e que no desnutrido será ainda mais acentuada (28).

A permanência de morbidade e a capacidade de propagação da enfermidade além dos limites de tempo, classicamente apontados nos manuais de pediatria, devem também ser revistos à luz dos novos conhecimentos imunológicos e da prevalência da desnutrição na população infantil.

Verificou-se que crianças com desnutrição de grau médio, em torno de 80% do Standard de Harvard, sofriam de sarampo de natureza média ou leve, porém os de 60%, com Kwashiorkor ou marasmo, eram vítimas certas do «sarampo severo» (24). Estudando as alterações do sarampo severo e a excreção muito prolongada de células gigantes multinucleadas oriundas do epitélio orofaríngeo, Scheifele e Forbes em 1972 observaram que essas células carregadas de vírus são eliminadas pelo desnutrido durante um período muito prolongado (até o 28º dia), ao contrário do que sucede em crianças bem nutridas, nas quais a eliminação não ultrapassava os 2 a 3 primeiros dias. Nas 54 crianças desnutridas e com sarampo de intensidade variável que foram estudadas, houve excreção prolongada de células gigantes nucleadas, intensamente carregada de vírus. Ao mesmo tempo a

histopatologia das lesões de pele e mucosas revelou alterações dos capilares superficiais, hemorragias dérmicas, necrose epitelial. A pele apresentou coloração escura e descamação intensa. A mucosa intestinal, traqueal e a conjutiva ocular estavam igualmente alteradas.

Após o sarampo, a resposta imunitária ao teste tuberculínico é negativa mesmo em pacientes portadores de infecção tuberculosa, o que demonstra a defesa reduzida que a vítima daquela virose terá quando atingido pelo bacilo de Koch.

Estudando a capacidade imunológica de pacientes desnutridos atingidos pelo sarampo, SMYTH e colaboradores compararam os efeitos do mesmo sobre a anatomia patológica, confrontando os achados com o que foi possível detectar em pacientes em bom estado nutritivo. Foram estudados quatro grupos de pacientes.

Grupo A : Nutrição normal
Grupo B : Déficit ponderal leve
Grupo C : Marasmo
Grupo D : Kwashiorkor

As alterações foram consideravelmente mais intensas nos casos de sarampo dos grupos C e D.

Podemos, a partir de estudo como este, compreender porque no desnutrido o sarampo assume características que nos levam a denominá-lo como «sarampo severo». Além disto, intensa descamação da mucosa e a esteatite impossibilitam a alimentação adequada e a isso vem se somar a diarreia praticamente incontrolável que atinge o desnutrido com sarampo, refletindo severas alterações epiteliais e causando grande perda eletrolítica.

QUADRO II

Efeitos do sarampo na anatomia patológica de crianças dos grupos A e B e de desnutridos do grupo C e D.

Alterações anátomo patológicas	GRUPOS		
	A + B (48 casos)		C + D (70 casos)
	c/sarampo 16 - (33%)	s/sarampo 32	c/sarampo s/sarampo 9 - (13%) 61
Exantema (%)	100	...	44,4 ...
Pneumonia cel. gigante (%)	12,5	...	78 ...
Atrofia crônica do timo (%)			78 78
Depressão paracortical (%)	47	19	33 43
Perda total de centros germinati- vos (%)	38	6	33 67

P.M. Smythe, et alii (1971) - (28)

No desnutrido a resposta linfocitária é demorada, e as células ficariam por mais tempo sob a ação nociva do vírus. Ao se estabelecer um nível imunologicamente adequado, a destruição das mesmas seria muito mais intensa (20).

Os dados da OPS/OMS (22) falam por si mesmo quando relatam a mortalidade por sarampo como causa básica ou associada no estudo realizado na América do Sul:

a - Cerca de 50% dos óbitos por sarampo atingiram crianças antes do 9º mês de idade.

b - Em 59% das crianças que tiveram óbito por sarampo, a desnutrição protéico-calórica era causa conuinte ou pré-existente.

c - Em 50% dos casos de morte por sarampo, a diarreia foi apontada como complicação ou conseqüência.

Quanto às defesas que representam a barreira humoral (imunoglobulinas), «a resposta imunológica do desnutrido, com referência ao sarampo, prende-se muito menos ao déficit nutritivo previamente existente e tem muito mais relação com a magnitude de prevalência da infecção na comunidade» (17). O nível de imunoglobulinas, derivadas da linhagem de células B, em crianças desnutridas chama a atenção pelo fato de se apresentar muito próximo ao normal, mesmo em casos graves de sarampo, que posteriormente foram ao êxito letal.

Nos casos em que houve descréscimo apreciável das imunoglobulinas, as mesmas sofreram elevação após o uso de antígeno vacinal. Logo, seria de grande valor, a constante imunização de grupos populacionais mais expostos (17).

4 - Imunodeficiência secundária e desnutrição intra-uterina no recém-nascido de baixo peso

Analisando a correlação entre deficiência imunológica e desnutrição nos diferentes períodos etários, é importante salientar a imaturidade dos mecanismos de defesa antinfeciosa na primeira infância, proporcionando maior oportunidade de infecção em faixas etárias mais jovens principalmente em indivíduos vitimados por estado nutritivo deficitário.

Chandra (2) (3) verificou que pacientes de baixo peso gestacional e, portanto, com desnutrição intrauterina provocada pelas mais variadas causas, apresentaram menor capacidade linfocitária de formar rosáceas na reação pela fitohemoaglutinina. À medida que o tratamento prosseguia e que o estado nutritivo era recuperado, os linfócitos timo-dependentes, reflexo da imunidade celular, iam lentamente se elevando em número, o que significa que sua imunodeficiência estava em parte ligada a um processo negativo de natureza nutricional. A grande susceptibilidade destes pacientes às infecções estaria assim explicada. A falha não seria explicada apenas pela baixa idade dos pacientes porque as células T já podem ser encontradas no timo de 8 a 15 semanas de gestação e há um aumento de até 65 a 100% do número de timócitos na 13ª semana de vida intrauterina (12).

O período durante o qual pode se processar a recuperação dos linfócitos, nos casos de desnutrição intrauterina, é muito longo, chegando a durar nove meses ou mais após o nascimento (2).

Outros autores afirmam que não conseguiram observar a recuperação do número ideal de linfócitos timo-dependentes nem com cuidados dietéticos apropriados. A hipótese aventada é que a desnutrição em época pré-natal lesaria irremediavelmente o sistema imunitário celular (6).

No intestino do prematuro, nos primeiros dias de vida, o epitélio permite livre entrada de antígenos. A circulação sistêmica receberia assim uma carga antigênica muito grande, numa época em que há incapacidade de produção adequada de anticorpos. Quadros fulminantes como a Enterocolite necrotizante do recém-nascido poderiam ter esta base fisiopatológica (33).

5 - «Diarréia do desmame», desnutrição e recorrência de infecções.

Um dos quadros mórbidos de maior significação epidemiológica, no que se refere à mortalidade e às alterações mórbidas a médio e a longo prazo, é a «diarréia do desmame», «wealing diarrhea», como a chamou Jelliffe (13) (14).

A debilidade das defesas imunitárias dos recém-nascidos e lactentes dos primeiros meses vai se aliar ao desmame precoce e mal orientado, em ambiente que propicia as infecções e onde faltam condições ideais de saneamento e conhecimentos corretos de higiene alimentar. A criança desnutrida muito cedo, antes do 6º mes, como acontece cada vez com maior frequência, ficará precocemente exposta a uma enorme gama de agentes mórbidos.

Estes vão acentuar fenômenos pa-

tológicos desencadeados inicialmente pela ação de alimentos contaminados ou pela composição inadequada dos mesmos. Intempestivamente postos em contato com um aparelho digestivo que está formando as suas defesas imunológicas e com mucosa ainda aberta à invasão microbiana, o antígeno prolifera e se espalha rapidamente.

Dietas insuficientes ou pouco aproveitadas significam imediata redução da taxa calórica ideal e provocam redução do índice mitótico ao nível da mucosa intestinal.

O índice mitótico caiu progressivamente de 3,8% a 1,3% eram crianças com marasmo, em um estudo realizado no Chile, retratando a menor velocidade de renovação do epitélio intestinal face a dietas insuficientes do ponto de vista energético.

O déficit calórico alteraria a produção do hormônio de crescimento, havendo redução do ritmo de duplicação menor multiplicação celular do DNA (5).

A atrofia da mucosa intestinal será inevitável. Logicamente todas as funções epiteliais, como secreção enzimática e produção de IgA secretória, ficam alteradas. A imunodeficiência que se instala é muito acentuada e sobejamente conhecida na atualidade.

Walker (33) lembra que no intestino normal a lâmina própria possui células plasmáticas com a capacidade de produzir IgA secretória. Esta assume a forma de um dímero cujas duas porções são ligadas por uma ponte polipeptídica, a cadeia J. A célula epitelial do intestino possui uma glicoproteína C S, componente secretório, que se acumula junto às mem-

branas laterais, encarregando-se da recepção de IgA secretória, do seu transporte intra-celular e da proteção contra enzimas proteolíticas.

Na desnutrição com ou sem diarreia todo este processo é alterado e o paciente é atingido por infecções intestinais mais frequentes. Quando os germes agressores possuem uma exotoxina (enterotoxina), que reduz a absorção de sódio, aumenta a excreção de cloro e é estimulada a produção de aldosterona. Serão ocasionadas assim grandes perdas hídricas, semelhantes às que ocorrem no cólera (29) (7) (20). A lesão epitelial e a deficiência de dissacaridases poupa açúcares que, atingindo o cólon ainda não desdobrados, sofrem processo fermentativo com aumento dos radicais ácidos e diarreia mais intensa.

O desequilíbrio hídrico-eletrolítico assim formado por esses diversos mecanismos irá colaborar para maior alteração imunitária. Produz também a elevação das taxas de hormônios como os 11-hidrocorticoesteróides no plasma de pacientes desnutridos, resultando daí linfopenia por lise celular e atrofia timolinfática (18) (23).

O mesmo pode ocorrer quando germes anaeróbios se multiplicam até níveis patológicos em condições especiais, como malformações intestinais ou redução do peritaltismo. Causam desdobramento de ácidos biliares e inibem o transporte de monossacarídeos através da mucosa intestinal. O resultado inevitável será fermentação, acúmulo hídrico, diarreia, perda eletrolítica e desequilíbrio hormonal (7) (10).

5.1 - Aleitamento natural e defesa imunológica

Do que foi relatado em tópicos precedentes e das opiniões de Hanson, Walker e Jalliffe deduzimos a necessidade de oferecer a todos os recém-nascidos, em especial aos de peso inferior à sua idade gestacional e a pre-maturos, o máximo de proteção possível contra as infecções que poderiam atingi-los.

O leite materno, contendo IgA secretória e células linfóides, além de macrófagos com atividade fagocitária, teria indicação irrefutável em tal época (11) (33). Após os primeiros dias de vida, embora sofrendo redução, a atividade da IgA é compensada pelo maior volume de leite produzido e pela resistência que apresenta à desnutrição pelos sucos digestivos. O suco gástrico do recém-nascido e do lactente, apresentando hipocloridria fisiológica, pouparia a IgA secretória mais do que em crianças maiores. Ela tem sido isolada das fezes do recém-nascidos em quantidade que permite aferir o seu grau de resistência aos componentes enzimáticos dos sucos digestivos.

A eficácia anti-infecciosa da IgA do colostro depende de como é formada pelo organismo materno. Se o antígeno for inoculado parenteralmente na gestante, não encontraremos a IgA secretória correspondente no colostro. Somente há eficácia imunológica quando o antígeno invasor já sensibilizou, na mucosa intestinal, as células plasmáticas capazes de produzir IgA secretória. Tais células, migrando até o epitélio secretor da glândula mamária, passariam a for-

mar IgA secretória com componente do colostro (8).

No colostro é encontrada a ferritina com maior capacidade bacteriostática do que a própria transferrina e ação muito importante sobre colibacilos. No leite de vaca há níveis bem menores de lactoferrina bem como de lisosina (11).

IV - EFEITOS DA INFECÇÃO SOBRE O PACIENTE

Considerando os fatores que contribuiriam para o sinergismo entre desnutrição e infecção e que levariam o paciente à imunodeficiência, temos que, além dos quadros específicos discutidos no início deste trabalho, dedicar atenção para algumas alterações de caráter mais geral.

Algumas seriam produzidas por toxinas intra- ou extra-celulares do germe invasor. Deste modo estaria explicado o distúrbio hídrico-eletrolítico causado pelo V. cholerae e por bactérias gram-negativas, como vimos anteriormente.

Excessos de aldosterona, glicocorticóides e distúrbios hidro-eletrolíticos aumentam a autólise, causando portanto involução tímica e destruição de linfócitos (23) (28).

Os vômitos, a sudorese, a diarreia aumentam a perda de eletrólitos e de proteínas. A bacteremia nas infecções graves por germes gram-negativos leva a uma elevação da lipemia (7).

O stress causado pela enfermidade, a angústia, o desconforto, a dor e a febre aumentam a inapetência, o catabolismo protéico e o desgaste energético (29) (16).

O somatório de todos estes even-

tos seria a instalação de um estado nutritivo deficitário ou agravamento de desnutrição protéico-calórica pre-existente.

CONCLUSÃO

Concluindo esta revisão, resta-nos externar o quanto nos preocupa a nutrição e o que isto representa em ação sinérgica entre infecção e desgaste contínuo para os membros mais jovens e indefesos da população.

A noção muito atual de usar preventivamente «INDICADORES DE ALTO RISCO» (20) (32) (30) para selecionar crianças que estão sob ameaça de desnutrição e/ou infecção encontra forte justificativa para muitos de seus itens no estudo das imunodeficiências secundárias. Entre outros, a prematuridade e o baixo peso ao nascer, o desmame precoce, uma história de sarampo ou de contágio com infecção específicas, diarreia crônica estão indicando a proximidade ou a vigência da desnutrição isolada ou em ação sinérgica com quadros infecciosos sempre graves e debilitantes.

A idéia de atendimento integral em pediatria pressupõe, portanto, a busca de tais situações na história clínica para que, desde o primeiro momento seja tentada uma atitude profilática: imunização, melhoria das condições alimentares, incentivo ao aleitamento natural, tratamento precoce de patologias já existentes. Mesmo ligado a causas extremamente variáveis, este tipo de atendimento global não pode ser esquecido, sob pena dos esquemas profiláticos e da terapêutica anti-infecciosa serem afasta-

dos totalmente da realidade.

O êxito de ambos dependerá de estarmos alertados para imunodeficiência secundária arvorada pela criança desnutrida.

O que antes não passava de mera suposição com algum encadeamento lógico, passou a ter comprovação científica. Constitui um dever para todo o médico, em especial para os que trabalham em Saúde Pública e Pediatria, a aceitação deste fato e a busca de meios para controlá-lo eficientemente.

SUMMARY

This paper examines the problems facing immunodeficiency and the close relationship between impaired immunological defense mechanisms and malnutrition in childhood. A brief description is made about defects of immune systems secondary to

protein calorie deficiency, intrauterine malnutrition and prematurity. Cell-mediated immunity, humoral antibodies, phagocytosis, complement and the role of serum transferrin in malnutrition are studied. Emphasis is made on the synergic effects of some infections like tuberculosis, measles or diarrheal diseases in children, the host deficiency in bad nutritional status and their very high morbidity and mortality in developing countries. The autor also stresses the good qualities and importance of breast milk as a defense against infection in newborn and infant babies. A permanent child and maternal health care, a continuous attention on the nutritional status and levels of immunization of this population at risk should see the best preventive measures to reduce disease and death caused by infection in malnourished children.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. BELLANTI, J. A. - Biologic significance of the secretory IgA immunoglobulins. *Pediatrics*, 48(5):715-29, Nov. 1971.
2. CHANDRA, R. K. - Immunocompetence in low-birth-weight infants after intrauterine malnutrition. *The Lancet*, 2(7893):1393-4, Dec. 1974.
3. CHANDRA, R. K. - Rosette-forming T lymphocytes and Cell-mediated immunity in malnutrition. *British Medical Journal*, 3(5931):608-9, Sep. 1974.
4. CHANDRA, R. K. - Serum complement and immunoconglutinin in malnutrition. *Archives of Disease in Childhood*, 50(3):225-9, Mar. 1975.
5. CHEEK D.B. et alii. - Cellular growth, nutrition and development. *Pediatrics*, 45(2):315-34, Feb. 1970.
6. FERGUSON, A.C. et alii. - Decreased rosette-forming lymphocytes in malnutrition and intrauterine growth retardation. *Journal of Pediatrics*, 85(5):717-23, Nov. 1974.
7. FOMON, S. J. *Infant nutrition*. 2. ed. Philadelphia, Saunders, 1974. p. 198.
8. GOLDBLUM, R. M. et alii. Antibody production by human colostrum cells. *Pediatrics Research*, 9:330, 1975.

9. GORDON, J. E. & SCHIMSHAW, N. S. Infectious Diseases in the malnourished. *Medical Clinics of North America*, 54(6):1495-1508, Nov. 1970.
10. GRACEY, M.; BURKE, V.; OSHIN, A. Reversible inhibition of intestinal active sugar transport by deconjugated bile salt in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta*, 225:308-14, Feb. 1971.
11. HANSON, L. A. & WINBERG, J. Breast milk and defence against infection in the newborn. *Archives of Disease in Childhood*, 47:845-8, Dec. 1972.
12. HAYWOOD, A. R. & EZER, G. Development of lymphocyte populations in the human fetal thymus and spleen. *Clinical and Experimental Immunology*, 17:169, 1974.
13. JELLIFFE, D.B. *Infant nutrition in the subtropics and tropics*. Geneva OMS, 1968, Série de Monografias n.º 29.
14. JELLIFFE, D. B. & JELLIFFE, E.F. An overview. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 24(2):1013-24, Aug. 1971. The Uniqueness of Human Milk Symposium
15. LE RICHE, W. H. & MILNER, J. *Epidemiology as medical ecology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1971. p. 143-7, 163.
16. LLOYD, A. V. Tuberculin test in children with malnutrition. *British Medical Journal*, 3:529-31, Aug. 1968.
17. MATA, L. J. & FAULK, P. Respuesta inmune del desnutrido con especial referencia al sarampion. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 77(5):410-9, Nov. 1974.
18. McFARLANE, H. Cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *The Lancet*, 2(7734):1146-7,
19. McFARLANE, H. et alii. Immunity, transferin, and survival in kwashiorkor. *British Medical Journal*, 4(5730):268-70, Oct. 1970.
20. MORLEY, D. *Paediatric priorities in the developing world*. London, Butterworths, 1973. cap. 12 Postgraduate Paediatric Series
21. PAISLEY, R. B.; ANGERS, M.; FRENK, S. Plasma cortisol levels in malnourished children with and without superimposed acute stress. *Archives of Disease in Childhood*, 48:714, 1974, 1973. Apud: FERGUSON, A. C. et alii Decreased rosette-forming lymphocytes in malnutrition and intrauterine growth retardation. *The Journal of Pediatrics*, 85(5):717-23, Nov. 1974.
22. PUFFER, R. R. & SERRANO, C. V. Características de la mortalidad en la niñez. Washington, D. C., OPS/OMS, 1973. Publicación Científica n.º 262
23. PURTILI, D. T. & CONNOR, D. H. Fatal infections in protein-calorie malnourished children with thymolymphatic atrophy. *Archives of Disease in Childhood*, 50(2):149-52, Feb. 1975.
24. CHEIFELE, D. W. & FORBES, C. E. Prolonged giant cell excretion in severe african measles. *Pediatrics*, 50(6):867-73, Dec. 1972.

25. SCHIMSHAW, N. S.; TAYLOR, C. E.; GORDON, J. E. Interactions of nutrition and infection. Geneva, OMS, 1968. Monograph Series n.º 57
26. SELLMEYER, E. et alii. Lymphocyte transformation in malnourished children. *Archives of Disease in Childhood*, 47:429-35, June 1972.
27. SIRISINHA, S. et alii. Secretory and serum IgA in children with protein-calorie malnutrition. *Pediatrics*, 55(2):166-70, Feb. 1975.
28. SMYTHE, P. M. et alii. Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *The Lancet*, 2(7731):939-44, Oct. 1971.
29. SODEMAN, W. A. & SODEMAN JR., W. A. *Pathologic physiology; mechanisms of disease*. 5. ed. Philadelphia, Saunders, 1974. caps. 4,18,19.
30. STAFIELD, J. P. The «at risk» concept. *Journal of Tropical Pediatrics and Environmental Child Health*, 14:201-4, Dec. 1968.
31. SUSKIND, R. M. et alii. Protein calorie malnutrition and infection with hepatitis-associated antigen. *Pediatrics*, 51(3):525-30, Mar. 1973.
32. TOURINHO, H. Saúde materno-infantil. *Revista de Medicina ATM*, 9:257-97, 1974.
33. WALKER, W. A. Host defense mechanisms in the gastro intestinal tract. *Pediatrics*, 57(6):901-16, June 1976.
34. WEDGWOOD, R. J. Immunodeficiency and immunobiology. *Pediatrics*, 47(5):801-6, May 1971.

Hebe Tourinho
Rua Miguel Couto, 250
90000 - Porto Alegre, RS - BRASIL