

ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS NA DESNUTRIÇÃO ENERGÉTICO-PROTÉICA

Ana Lydia Sawaya

A partir de alterações na quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos, o organismo busca regular seu metabolismo visando atingir uma homeostase o mais próxima possível da normal. Os hormônios desempenham um papel fundamental nessa regulação.

O estudo da fisiologia e bioquímica da nutrição trouxe contribuições muito importantes para a saúde do ser humano. Com base nos conhecimentos do funcionamento das vitaminas e minerais, por exemplo, ocorreu grande progresso na medicina deste século. Até recentemente, doenças como a pelagra, o beribéri e o raquitismo eram endêmicas em muitas partes do mundo. Hoje tais doenças não deveriam mais existir porque possuímos os conhecimentos necessários para preveni-las.

1. CONTROLE NEURO-ENDÓCRINO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR E ALTERAÇÕES DIETÉTICAS

1.2. O que o organismo faz com o alimento que consome?

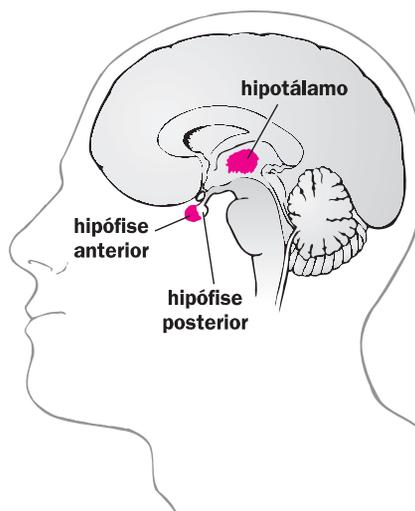
Analisando os sistemas que dentro do nosso organismo regulam o comportamento alimentar, ou seja, como o alimento provindo da dieta é disposto, verificamos que existem sistemas complexos de controle da ingestão e aproveitamento dos alimentos. Estes são mecanismos que o organismo dispõe para regular a função mais importante para a manutenção da vida, que é a alimentação. E são eles que se modificam para tentar responder às alterações dietéticas.

Por mais de quarenta anos¹, a pesquisa em fisiologia do comportamento alimentar centrou a atenção no hipotálamo como a região do cérebro envolvida no

¹ Muitas revisões sobre o assunto podem ser encontradas na literatura. Citaremos apenas algumas, tais como: Aires, 1985; Koopans, 1996.

controle da ingestão de alimentos. Esta ênfase originou-se a partir de observações que destruição das fibras nervosas por lesões eletrolíticas² na região do hipotálamo ventro-medial provocavam hiperfagia (aumento da ingestão de alimentos sólidos) e obesidade, enquanto lesões no hipotálamo lateral resultavam em afagia (abolição da busca e ingestão de alimentos sólidos) e perda de peso. Em seguida, outras pesquisas mostraram que estimulação elétrica³ das fibras nervosas do hipotálamo ventro-medial inibia a fome, isto é provocava a saciedade em animais em jejum, e estimulação do hipotálamo lateral induzia a comer, mesmo animais alimentados. Baseado nesses achados Stellar em 1954 (York, 1987) formulou a hipótese que o hipotálamo continha dois centros reguladores da ingestão alimentar, um centro da saciedade no hipotálamo ventro-medial, e um centro da fome no hipotálamo lateral.

Hoje se sabe que o controle da ingestão de alimentos é muito mais complexo e está relacionado a várias áreas do sistema nervoso que recebem estímulos olfativos, visuais e químicos, tais como a amígdala e o córtex pré-frontal, que estão intimamente ligados ao hipotálamo. A amígdala contém centros importantes do sistema olfativo, que controlam os atos mecânicos de comer. Lesões bilaterais da amígdala causam perda da capacidade de controle do tipo e da qualidade de alimento ingerido. Mas sem dúvida o hipotálamo continua sendo visto como a região de concentração de fibras nervosas com função de controle do comportamento alimentar.



² Lesões provocadas por descargas elétricas letais nas células nervosas em uma região do cérebro.

³ Descargas elétricas com intensidade específica para estimulação das células nervosas em uma região do cérebro.

Existe uma *regulação curta* e uma *regulação longa* da ingestão alimentar. O controle curto é feito pela distensão da parede do estômago, pelos hormônios gastrointestinais e por receptores orais sensíveis aos efeitos da mastigação, salivação, deglutição e gosto do alimento. Os mecanismos de controle a longo prazo, por sua vez, são feitos a partir do estado nutricional do indivíduo. Sabe-se por exemplo que a queda dos níveis de glicose sanguínea causam fome. Essa descoberta permitiu o desenvolvimento de uma teoria, conhecida como teoria glicostática da fome. A glicose, além disso, é o substrato metabólico mais importante do cérebro, apesar de não ser o único, e neurônios sensíveis à glicose ou que se utilizam de glicose estão espalhados por todo o sistema nervoso. Descobriu-se, ainda, que baixas concentrações de aminoácidos ou de corpos cetônicos e ácidos graxos podem acarretar os mesmos efeitos provocados pela glicose. Estes achados levaram, recentemente, à formulação de uma teoria global da fome, de acordo com a qual todos esses macronutrientes têm sua importância para o controle da quantidade de alimentos ingerida.

Se injetarmos, por exemplo, glicose no fluido cerebrospinal ou na carótida verificaremos um aumento da produção de insulina pelo pâncreas, uma diminuição de produção de glicose pelo fígado e uma hipoglicemia periférica, o contrário ocorre quando injetarmos insulina (Quadro 3.1). Além disso, hoje se sabe que o efeito da glicose no sistema nervoso resultando em hipersecreção de insulina, diminuição da produção hepática de glicose e hipoglicemia acontece via nervo vago; e a secção desse nervo, ou a assim chamada vagotomia provoca o desaparecimento desses efeitos. Este processo produz uma rápida utilização de glicose na periferia para produção de lipídios e glicogênio após a ingestão de alimentos.

Por outro lado, o mesmo sistema também está envolvido na resposta a uma falta de glicose, durante os períodos de privação alimentar, para prevenir a hipoglicemia. Níveis baixos de glicose no sistema nervoso central produzem uma resposta hiperglicemiante nos tecidos periféricos mediada pela ativação dos centros noradrenérgicos e estimulação do sistema nervoso simpático via nervo esplâncnico. Aumenta a produção de glucagon pelo pâncreas e a produção de glicose pelo fígado. Existe também uma inibição de síntese de insulina que continua em níveis normais mesmo em presença de hiperglicemia (Quadro 3.1).



Quadro 3.1. Esquema simplificado do controle da homeostase glicêmica

Este parece ser um dos sistemas principais de controle da homeostase, ou seja, dependendo do aumento ou diminuição de glicose sanguínea são ativados processos catabólicos ou anabólicos. Agora vejamos como esses sistemas podem estar alterados na desnutrição energético-protéica e como o organismo responde a elas.

Existem três tipos de alterações dietéticas:

1. diminuição da quantidade total de alimentos, ou seja fome, também chamada de desnutrição calórica total. A nível severo este tipo de desnutrição foi denominada marasmo.
2. alteração na composição dos alimentos consumidos, ou seja, alteração da qualidade da dieta. O que pode provocar um tipo de desnutrição severa chamada *kwashiorkor*.
3. aumento na quantidade de alimento ingerido acima das necessidades para a sobrevivência do organismo, ou seja obesidade.

Essas três alterações dietéticas provocam grandes modificações no organismo, e este responde com uma maior ou menor capacidade de adaptação, modificando os mecanismos metabólicos para alcançar o melhor aproveitamento das energias disponíveis com a finalidade de garantir a manutenção da vida. Mas às vezes esse sistema falha e existe uma quebra dos processos adaptativos, como veremos a seguir.

2. KWASHIORKOR E MARASMO

Ainda existe considerável discussão sobre as diferenças na etiologia das duas síndromes reconhecidas da desnutrição energético-protéica: marasmo e *kwashiorkor*. Embora elas sejam vistas como doenças que marcam os pontos finais do espectro das doenças também conhecidas pelo termo desnutrição protéico-calórica e que foi usado pela primeira vez por Jelliffe em 1959 (Jelliffe, 1966), alguns autores sugeriram que ambas as formas de desnutrição poderiam resultar de um mesmo tipo e grau de privação dietética (Gopalan, 1968 *apud* Sawaya, 1985). Outros acreditam que o *kwashiorkor* é basicamente uma deficiência protéica e o marasmo uma deficiência energética. Parece que as diferenças na etiologia podem ocorrer de acordo com as áreas geográficas, tipo de comida, idade, ausência ou presença de algumas infecções, diarreia etc.

A presença de edema no *kwashiorkor* é considerado como diagnóstico crucial para diferenciar as duas síndromes, apesar de na sua forma típica outras diferenças aparecerem. Os pacientes com *kwashiorkor* edematoso têm frequentemente cabelos finos e dermatose típica, enquanto no marasmo existe uma perda severa de gordura subcutânea e músculo, com marcante perda de crescimento mas sem edema (Sawaya, 1985) (Quadro 3.2).

Ambas as doenças ocorrem mais frequentemente entre crianças e bebês vivendo em zonas pobres dos países em desenvolvimento. Até a década de 1960, o *kwashiorkor* foi considerado a forma de desnutrição predominante, talvez por causa das suas características patológicas e metabólicas exóticas, muito diferentes das doenças encontradas na Europa. Hoje, se sabe, porém, que o marasmo é muito mais freqüente.

Já o marasmo, é uma condição conhecida há milhares de anos e predomina em áreas mais secas onde existe escassez de alimentos. Este tipo de desnutrição está associado à fome aguda e ao jejum, embora seja observado comumente em todos os países pobres onde o consumo energético é inadequado. No Brasil, o marasmo é o tipo de desnutrição predominante. No Nordeste onde a desnutrição é mais grave, a seca provoca fome e perda de crescimento tão marcantes, que foi descrito naquela região um tipo especial de desnutrição chamado nanismo nutricional.

Uma maneira simples de distinguir esses dois tipos de desnutrição e sua forma intermediária, o *kwashiorkor* marasmático, foi proposto em 1970. Essa classificação chamada Wellcome é baseada na presença ou ausência de edema e déficit de peso corporal, sendo útil para distinguir as formas graves de desnutrição. Crianças com edema que pesam entre 60-80% de peso esperado para a idade são classificadas como tendo *kwashiorkor*. Aquelas sem edema pesando menos que 60% de peso esperado para a idade são consideradas marasmáticas. O diagnóstico de *kwashiorkor* marasmático foi estabelecido para crianças com edema e menos de 60% do peso esperado (Gibson, 1990).

Quadro 3.2. Critérios clínicos para diferenciar os três tipos de desnutrição

Marasmo

- perda severa de crescimento
 - perda marcante de tecido muscular
 - perda marcante de tecido adiposo subcutâneo
 - sem edema
 - cabelo escasso, quebradiço e às vezes descolorido
 - a criança é normalmente irritadiça e apática
-

Kwashiorkor marasmático

- apresenta os sintomas supracitados mais edema
-

Kwashiorkor

- predomina em crianças acima de 2 anos de idade
 - apresenta edema
 - lesões típicas de pele
 - cabelo descolorido
 - apatia, anorexia
 - fígado gorduroso e aumentado
 - hipoalbuminemia
-

As duas síndromes podem também ser distinguidas em nível bioquímico. No marasmo, por exemplo, é amplamente aceito que o quadro clínico de perda muscular marcante e depleção de gordura subcutânea representa o produto final de uma proteção parcial dos órgãos vitais, como cérebro, coração e vísceras, à custa de tecidos menos importantes para a homeostase como o músculo esquelético (Quadro 3.3.). Os processos catabólicos podem ser detectados nas crianças muito antes de atingirem os 60% de peso esperado para a idade, e o sucesso da adaptação metabólica é evidenciado pelo metabolismo normal e ausência de hipoalbuminemia severa (Lunn, 1983, *apud* Sawaya, 1985). Os tecidos corporais necessitam de energia para a sobrevivência e se a energia provinda do alimento não é suficiente, o corpo precisa provê-la de alguma forma. São os hormônios glicocorticóides então que entram em ação promovendo o catabolismo protéico muscular. A quebra das proteínas musculares garante o fornecimento de aminoácidos para o processo de transaminação até alanina, o mais importante dos substratos da neoglicogênese hepática, via que tem como produto final a glicose. Este mecanismo é essencial como fonte de energia para o cérebro, pelo menos nos primeiros estágios da privação calórica total. Os aminoácidos essenciais e os outros metabólitos fornecidos pelo catabolismo servem também para a síntese de diferentes componentes vitais para a manutenção da homeostase do organismo (Alleyne & Young, 1967 *apud* Sawaya, 1985). Além disso, a concentração de beta-lipoproteína, a proteína essencial para o transporte de triglicerídios do fígado para os depósitos de gordura no corpo, também está mantida no marasmo e pode contribuir muito para o não-aparecimento de esteatose hepática (gordura no fígado) nessas crianças, fato frequentemente

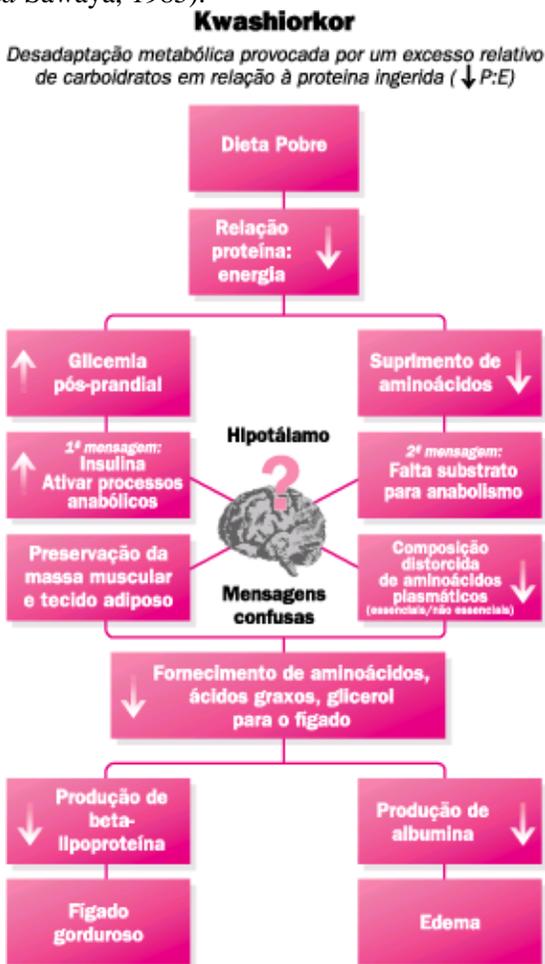
observado no *kwashiorkor* (Whitehead & Alleyne, 1972 *apud* Sawaya, 1985). Em geral, a ausência de anormalidades metabólicas e desarranjos celulares neste tipo de desnutrição indica uma habilidade, mesmo em crianças muito jovens, para manter a homeostase por prolongados períodos de restrição alimentar.



Quadro 3.3. Marasmo: adaptação metabólica a um regime de economia

O *kwashiorkor* ou desnutrição edematosa, por sua vez, pode ainda ser descrito como uma doença de patogênese duvidosa. A perda de peso é geralmente menos severa do que no marasmo, embora seja muito variável, sendo que muitas crianças têm baixo peso enquanto outras têm peso normal para a idade, mesmo após a perda do edema. O *kwashiorkor* está associado a uma série de anormalidades bioquímicas que podem ser observadas muito antes do aparecimento da doença (Quadro 3.4.). O fígado é particularmente afetado e, em consequência, ocorre uma perda dos mecanismos homeostáticos. Estas crianças não mobilizam os estoques de proteína da sua musculatura para manter a função dos órgãos essenciais. Nelas, níveis baixos de cortisol são observados e, numa fase pré-

kwashiorkor, níveis mais elevados de insulina foram detectados. As mudanças metabólicas mais importantes são uma redução marcante na concentração de proteínas plasmáticas, produzidas pelo fígado, entre elas a albumina, levando a um padrão alterado de aminoácidos plasmáticos, com redução do nível de aminoácidos essenciais, mas com valores normais ou até elevados de aminoácidos não-essenciais (Lunn, 1983 *apud* Sawaya, 1985).



Quadro 3.4. Kwashiorkor: desadaptação metabólica provocada por um excesso relativo de carboidratos em relação à proteína ingerida (à P:E)

Em Uganda, por exemplo, onde muitas crianças com *kwashiorkor* foram

estudadas, observou-se níveis altos de insulina no jejum, indicando que a ação anabólica da insulina na musculatura e tecido adiposo poderia estar ativada. Mesmo que a ingestão calórica esteja muito abaixo do recomendado, como descrito para as crianças com *kwashiorkor* (cerca de 50%), bastaria que esta estivesse em excesso em relação à ingestão de proteína para que o *stress* hipoglicêmico não ocorresse, não promovendo, conseqüentemente, elevação dos níveis de glicocorticóides. Um resumo dessas alterações pode ser visto no quadro abaixo:

Quadro 3.5. Diferenças metabólicas entre *kwashiorkor* e *marasmo*

MARASMO			
MÚSCULO	AMINOÁCIDOS PLASMÁTICOS	FÍGADO	CORTISOL
KWASHIORKOR			
MÚSCULO	AMINOÁCIDOS PLASMÁTICOS	FÍGADO	INSULINA
(fonte dos aminoácidos plasmáticos = dieta + degradação de proteínas endógenas)			

A baixa produção de aminoácidos essenciais causaria diminuição da síntese de albumina no fígado, que é a proteína produzida e liberada em maior quantidade por esse órgão. De acordo com esses achados, o *kwashiorkor* seria provocado por uma mensagem confusa que chegaria ao hipotálamo levando à manutenção de níveis mais elevados de insulina do que de cortisol, apesar da pouca oferta de substrato (Sawaya, 1985).

3. HISTÓRICO SOBRE AS DIFERENÇAS ETIOLÓGICAS ENTRE *KWASHIORKOR* E MARASMO

Por volta da década de 1960 parecia estabelecido, a partir dos estudos africanos clássicos, que o *kwashiorkor* era resultado de um consumo de dietas com quantidades inadequadas de proteína mas adequadas ou até em excesso relativamente a carboidratos (baixo P:E). Esta teoria era sustentada por inquéritos alimentares na África. Em Uganda, por exemplo, o *kwashiorkor* predominava nas regiões dos grandes lagos de alta densidade pluviométrica e dieta baseada no consumo de mandioca, batata doce, banana etc. e o marasmo aparecia somente nos distritos do norte, muito mais secos, e com falta sazonal de alimentos. Essas diferenças entre o *kwashiorkor* e o marasmo, determinadas pelo tipo de distribuição geográfica e conseqüentemente clima e alimentos disponíveis, foram amplamente documentadas (Whitehead *et al.*, 1977, 1981 *apud* Sawaya, 1985).

A consequência prática desse conceito era de que a presença de *kwashiorkor* numa população representava uma prova *a priori* da existência de uma deficiência primária de proteína naquela comunidade, determinando a natureza de qualquer intervenção em nível dietético ou programa em nível agrícola. Se o *kwashiorkor* predominava, então culturas com legumes ricos em proteína ou nozes ou fazendas de peixe e gado eram encorajadas. Muitos produtos industriais ricos em proteína foram produzidos nessa época.

Por volta do início da década de 1970, evidências contrárias a esta hipótese começaram a aparecer, mostrando que as diferenças entre *kwashiorkor* e marasmo não eram tão simples. Estudos epidemiológicos realizados na Índia e em outros lugares não mostravam resultados tão claros como os africanos: parecia não haver diferença na relação P:E entre as áreas onde o *kwashiorkor* predominava e aquelas onde o marasmo aparecia.

Gopalan nesse período (Sawaya, 1985) propôs um novo conceito, afirmando que o *kwashiorkor* representa metabolicamente uma quebra do processo de adaptação observado no marasmo, devido a episódios de infecção, resultando em um estrago funcional e eventualmente estrutural. Aminoácidos essenciais seriam preferencialmente utilizados para produção de proteínas de fase aguda para combate das infecções à custa das proteínas viscerais. Como resultado disso, a produção de albumina e beta-lipoproteínas diminuiria, acarretando fígado gorduroso e edema; neste caso, em vez da insulina, os efeitos hormonais que predominariam seriam os altos níveis de cortisol e de hormônio de crescimento (GH). O GH contribuiria ulteriormente para depleção das proteínas viscerais devido a sua ação de direcionamento preferencial de aminoácidos para manutenção da massa magra.

Em meados da década de 1980, um pesquisador chamado Golden desenvolveu uma nova teoria para explicar a etiologia do *kwashiorkor*. A hipótese de Golden é que o *kwashiorkor* é resultante de um desbalanço entre a produção de radicais livres e a sua eliminação pelo organismo. Os radicais livres são definidos como moléculas ou fragmentos moleculares contendo um elétron livre tornando-as altamente reativas e freqüentemente com efeitos tóxicos. Em termos químicos, a presença desse elétron é assinalada por um ponto, como por exemplo, o radical livre hidroxil OH. Golden propôs uma alternativa à visão convencional proposta por Gopalan de que o marasmo e o *kwashiorkor* representam duas evoluções diferentes de uma mesma deficiência nutricional. Ele postula que as duas condições possuem causas distintas. O *kwashiorkor* seria precipitado por uma variedade de insultos ambientais, denominados efeitos nocivos, que aumentariam a produção de radicais livres. Os efeitos nocivos importantes seriam certos tipos de infecções, especialmente o supercrescimento bacteriano no trato gastrointestinal, capaz de produzir numerosos produtos tóxicos. Outros possíveis efeitos nocivos seriam toxinas

exógenas, tais como aflotoxinas. Os radicais livres nem sempre são nocivos. Eles são produzidos em muitas reações metabólicas normais, tais como as que envolvem as enzimas oxigenases e desidrogenases. O radical livre superóxido O_2^- , por exemplo, é produzido por neutrófilos (células de defesa do organismo), quando são ativados por bactérias, e provavelmente tem uma ação bactericida importante. Esta nova teoria entretanto, não foi ainda testada em estudos experimentais e necessita de investigações mais aprofundadas para sua validação (Waterlow, 1992).

Atualmente, tem diminuído no mundo a prevalência de *kwashiorkor*, exceto em regiões específicas da África onde o problema dietético é disseminado. O tipo de *kwashiorkor* que parece predominar nos países pobres em geral é o *kwashiorkor* marasmático, que na maioria das vezes está associado a infecções.

4. ALTERAÇÕES HORMONAIS NA CRIANÇA DESNUTRIDA

4.1. Eixo hormônio de crescimento-somatomedina-c

O hormônio de crescimento é produzido pela glândula hipófise e durante muitos anos foi conhecido como responsável pelo crescimento do organismo. Hoje se sabe que a ação do hormônio de crescimento (GH) é mediada por peptídeos conhecidos como somatomedinas, dos quais o mais importante no estímulo do crescimento somático é a somatomedina-c, também conhecida como fator de crescimento insulina-símile tipo I (IGF-1) e produzida por estímulo do GH (Brown & Brasel, 1990; Waterlow, 1992). Os níveis circulantes de somatomedina-c refletem, provavelmente, a síntese no fígado sob influência do GH. A insulina promove, também, a produção de somatomedina-c, possivelmente alterando o potencial de ligação dos receptores hepáticos de GH (cf., *apud* Waterlow, 1992: Rappaport, 1988; e Unterman & Philips, 1985).

Estudos mostraram que crianças desnutridas com marasmo, *kwashiorkor* e *kwashiorkor* marasmático possuíam níveis elevados de GH no jejum, ao passo que a somatomedina-c estava reduzida quando comparada com crianças controle da mesma população e idade (Soliman *et al.*, 1986 *apud* Brown & Brasel, 1990). Sugeriu-se que o aumento do GH poderia ser devido à diminuição do efeito inibitório da somatomedina-c em nível hipofisário. Acredita-se que o decréscimo na atividade da somatomedina-c poderia ser devido a: a) valores elevados de cortisol circulante inibindo os efeitos da somatomedina-c na cartilagem; b) diminuição da síntese por decréscimo da disponibilidade de substrato; ou c) diminuição da insulina circulante. Postulou-se ainda que os níveis reduzidos de somatomedina-c são adaptativos, permitindo o direcionamento dos substratos escassos para necessidades metabólicas agudas, ou seja, para manutenção da homeostase (Brown & Brasel, 1990).

4.2. Somatomedina-c como marcador do estado nutricional

Recentemente, a literatura internacional tem sugerido a dosagem dos níveis sanguíneos de somatomedina-c e de sua proteína carregadora (IGFBP-3) como indicadores do estado nutricional em crianças com deficiência no crescimento.

Em um estudo realizado com meninas escolares faveladas da região de Vila Mariana, município de São Paulo, determinamos os níveis basais de IGF-1 e de IGFBP-3 em dois grupos de acordo com o estado nutricional: eutróficas e desnutridas pregressas (P/I > 90% do esperado, e com baixa estatura, E/I <95%). Ambos os grupos possuíam idades ósseas normais (dentro de dois desvios-padrão). A correção dos valores de peso e estatura para a idade de acordo com o estágio puberal evidenciou crescimento inferior aos valores normais para ambos os grupos. Os níveis de IGF-1 para o grupo de meninas consideradas eutróficas do ponto de vista antropométrico variaram de 20 a 143 ng/ml com valor médio de 46 ng/ml. Já os níveis para o grupo de meninas desnutridas pregressas variaram de 20 a 73 ng/ml com valores médios de 23 ng/ml. Ambos os grupos apresentaram níveis de IGF-1 significativamente abaixo dos valores normais (70-180 ng/ml), evidenciando a influência das condições socioeconômicas precárias nestas meninas. Os valores de IGFBP-3, por sua vez, foram semelhantes em ambos os grupos, variando de 2,60 a 5,30 mg/ml (média de 3,94 µg/ml), e 2,89 a 3,64 mg/ml (média 3,22 mg/ml), para as eutróficas e desnutridas pregressas respectivamente. Estes achados, considerando a origem da amostra e sua renda familiar, mostraram que mesmo o grupo considerado eutrófico pelos parâmetros convencionais apresentou *déficit* nutricional quando se considerou os níveis de IGF-1 e crescimento corrigido para o estágio puberal. Estes dados sugeriram, ainda, o IGF-1 e não o IGFBP-3 como indicador bioquímico de comprometimento nutricional (Picci *et al.*, 1996).

4.3. Hormônios Tireoidianos

Os efeitos da desnutrição energético-protéica no eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano dependem da duração da desnutrição. No *kwashiorkor* foi descrito diminuição nos níveis circulantes de T₄ e T₃ devido à diminuição das proteínas carregadoras TBG, pré-albumina e albumina, além da diminuição em nível periférico (fígado e rim) da atividade da enzima que converte T₄ em T₃, 5'-desiodinase (que promove a ação do hormônio em nível celular). Na desnutrição aguda, existe uma redução nos níveis totais de T₃ e T₄ devido à redução das proteínas plasmáticas, mas permanece o estado de eutireoidismo. Já a desnutrição prolongada destrói os mecanismos adaptativos, resultando em hipotireoidismo com baixos níveis de T₃-livre, a forma ativa do hormônio com aumento de rT₃ (forma inativa do hormônio). A redução na forma ativa do hormônio diminui a termogênese e o consumo de oxigênio, o que permite uma maior conservação de energia frente à escassez de

substrato (Brown & Brasel, 1990). Esses efeitos parecem ser regulados periféricamente no organismo e não via sistema nervoso central, uma vez que é normal a resposta do hormônio estimulador de tireóide (TSH) ao estímulo provocado pelo hormônio hipotalâmico liberador do TSH (TRH) (Waterlow, 1992).

4.4. Metabolismo da glicose e insulina

Uma série de anormalidades foram relatadas no metabolismo da glicose na desnutrição energético-protéica. Estas parecem variar de acordo com a severidade e duração da desnutrição. Hipoglicemia severa é um sinal geralmente encontrado em casos terminais, mas, em geral, são encontrados níveis baixos de glicemia de jejum ou normais acompanhados por insulina baixa. É descrito também um certo grau de intolerância à glicose, desaparecimento retardado desta e liberação de insulina diminuída. Baixa liberação de insulina após teste de tolerância à glicose oral foi observado em crianças desnutridas. Este fenômeno persistiu por vários meses após a recuperação nutricional e pode ser devido a: a) absorção retardada e pobre por atrofia da mucosa do trato gastrointestinal; b) deficiência dos fatores celulares beta-citotróficos; e c) deficiência endócrina do pâncreas devido à falta de insulina. Os dois últimos fatores poderiam trabalhar sinergicamente para prejudicar o desaparecimento da glicose. Se a deficiência pancreática fosse o fator principal, o teste de tolerância à glicose por via endovenosa deveria também estar diminuído e de fato isso foi verificado em algumas crianças (Brown & Brasel, 1990).

Em contraste aos estudos mostrando deficiência insulínica, encontrou-se resistência à insulina especialmente em pacientes com *kwashiorkor*. Níveis de insulina aumentados e que permaneceram altos por longos períodos de tempo foram encontrados em algumas crianças após teste de tolerância à glicose. Estes achados são compatíveis com a presença de antagonistas à insulina tais como o GH, o cortisol e ácidos graxos livres que estão geralmente aumentados na desnutrição crônica (Waterlow, 1992).

Em pacientes com marasmo mostrou-se que o efeito térmico da refeição está diminuído e que este, assim como o ganho de peso na fase de recuperação, estão correlacionados com os níveis de insulina pós-prandial. E como o pico de insulina precede o gasto energético máximo após uma refeição, postulou-se que a deficiência insulínica no marasmo poderia limitar o crescimento na recuperação nutricional (Brown & Brasel, 1990).

Estudos em crianças atendidas em clínica em Uganda, onde o *kwashiorkor* clássico é a forma de desnutrição predominante, mostraram uma associação negativa entre a concentração plasmática de albumina e insulina (Whitehead; Coward & Lunn, 1973). Em um outro estudo em crianças da Gâmbia (Lunn *et al.*,

1979 *apud* Waterlow, 1992) encontrou-se uma grande correlação entre a concentração de insulina plasmática e a taxa de crescimento em estatura ou comprimento. Estes achados podem ser explicados pelo fato de que a insulina estimula a produção de T₃ e somatomedina-c, os quais promovem crescimento muscular, cartilaginoso e ósseo (Millward, 1990 *apud* Waterlow, 1992).

Finalmente, a homeostase glicêmica é fator fundamental no sucesso da adaptação à desnutrição energético-protéica. Até que o cérebro e outros tecidos que se alimentam de glicose possam se adaptar ao uso de corpos cetônicos como combustível, é necessária a manutenção de níveis glicêmicos adequados. A glicogenólise (quebra de glicogênio pelos tecidos) é só uma medida temporária. Por outro lado, a neoglicogênese (síntese de glicose pelo fígado) estimulada pelo aumento do cortisol tem um papel importante, juntamente a uma captação diminuída de glicose pelos tecidos estimulada pela deficiência insulínica ou resistência à insulina juntamente ao excesso de GH. Todos esses fatores parecem atuar em consonância e somente quando todos os precursores da glicose e corpos cetônicos são depletados ocorre a morte (Brown & Brasel, 1990; Waterlow, 1992).

4.5. Função adrenocortical

Estudos de esteróides plasmáticos em crianças desnutridas revelaram valores normais ou aumentados de atividade adrenocortical. O cortisol é o principal hormônio responsável pelo controle do *stress* no organismo. Se o *kwashiorkor* é considerado como uma desadaptação e o marasmo é uma resposta adaptada a um *stress* nutricional, seria de se esperar que os níveis de cortisol estivessem aumentados no marasmo, o que foi confirmado em alguns estudos (Misra *et al.*, 1980 *apud* Waterlow, 1992). Em estudos em Uganda, onde o *kwashiorkor* é endêmico, os níveis de cortisol aumentavam à medida que os níveis de insulina diminuam (Lunn *et al.*, 1973 *apud* Waterlow, 1992). Em crianças seguidas individualmente, observou-se que havia uma relação recíproca entre as mudanças nos níveis de cortisol e albumina. Na Gâmbia, onde o marasmo predomina, crianças aos 8 meses de idade apresentavam níveis de cortisol mais elevados e níveis de insulina mais baixos do que em Uganda (Whitehead *et al.*, 1977). Em crianças hospitalizadas em Uganda observou-se, ainda, uma relação clara entre o nível de cortisol sérico, tanto com a severidade da infecção como com o grau de deficiência de peso (Lunn *et al.*, 1973 *apud* Waterlow, 1992).

Estudos em crianças desnutridas, nos quais o grau de *stress* e tipo de desnutrição não foi descrito, mostraram níveis elevados de cortisol plasmático pela manhã mas que decresciam com a reabilitação nutricional. Observou-se também que os níveis de cortisol à meia-noite eram ainda mais elevados, obliterando o ritmo circadiano, e que a droga dexametasona suprimia apenas parcialmente a

liberação de cortisol, o que indica que a hiperatividade adrenal é devida a um mecanismo central. Mostrou-se, ainda, que o cortisol livre está aumentado em presença de infecção independentemente da presença ou não de edema. Respostas normais ao ACTH (hormônio produzido na hipófise e responsável pela estimulação das adrenais) são encontradas nas crianças desnutridas, mas a meia-vida dos hormônios adrenocorticais está aumentada, indicando uma baixa taxa de *clearance* metabólico (degradação e excreção) (Alleyne & Young, 1967 *apud* Brown & Brasel, 1990).

Outros estudos mostraram níveis basais de cortisol elevados em crianças com marasmo e *kwashiorkor* na presença de *stress* definido como diarreia, pneumonia, infecção, hipoglicemia e acidose (Tuchinda & Chatranon, 1982 *apud* Brown & Brasel, 1990).

Finalmente, parece que os níveis de cortisol elevados na desnutrição energético-protéica são secundários, pelo menos em parte, ao decréscimo na taxa de *clearance* metabólico. O *stress*, pode contribuir para manter os níveis elevados suprimindo a variação circadiana. Níveis elevados de cortisol e ACTH favorecem a neoglicogênese (produção de glicose pelo fígado) e a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo (pela quebra de lipídios) e inibem as ações do GH dependentes de somatomedina-c no crescimento. Tudo isso favoreceria a economia de substratos (Brown & Brasel, 1990).

4.6. Hormônios Reprodutivos

Vários estudos sugerem que a etiologia da alteração da maturação sexual e função reprodutora na desnutrição energético-protéica seja secundária à disfunção no sistema nervoso central (Brown & Brasel, 1990).

Pacientes desnutridos, com puberdade retardada, mostraram níveis de FSH (hormônio folículo estimulante) ainda mais diminuídos que LH (hormônio luteinizante) em ambos os sexos (Chakravarty *et al.*, 1982 *apud* Brown & Brasel, 1990)⁴. Além disso, níveis elevados de prolactina⁵ foram encontrados em pacientes com *kwashiorkor* e marasmo comparados com indivíduos normais da mesma população (Sicar *et al.*, 1982 *apud* Brown & Brasel, 1990). Sugeriu-se que a hiperprolactinemia pode ser responsável pelo retardamento da puberdade. A prolactina age alterando a função aminérgica no hipotálamo e assim inibe a liberação de GnRH, que é o hormônio estimulador das gonadotrofinas (FSH e LH) (Santen, 1987 *apud* Brown & Brasel, 1990).

⁴Esses hormônios, também chamados de gonadotrofinas, são produzidos na hipófise e são responsáveis pela estimulação das gônadas em ambos os sexos.

⁵Hormônio responsável pela ejeção do leite, entre outras funções.

Descreveu-se um atraso da menarca⁶ de até dois anos em crianças desnutridas; um atraso de um ano do estágio puberal Tanner IV⁷ em meninos; e as gonadotrofinas urinárias só aumentaram após dois a quatro anos em relação à idade cronológica (cf. *apud* Brown & Brasel, 1990; Kulin *et al.*, 1982, 1984; e Satyanarayana & Naidu, 1979). Demonstrou-se também que é necessário atingir um peso crítico (no caso estudado: 30 kg) para iniciação da puberdade, independentemente da idade em que se iniciou o estirão do crescimento da adolescência (Frisch & Revelle, 1971 *apud* Brown & Brasel, 1990). Além disso, são necessárias uma composição corporal e taxa metabólica determinadas para alterar a sensibilidade do hipotálamo ao mecanismo de retroalimentação negativa pelos esteróides gonadais⁸ (Frisch & Revelle, 1973 *apud* Brown & Brasel, 1990). Nesse sentido, observou-se uma correlação entre desenvolvimento puberal e massa magra, baseado na constatação de que o aumento do FSH ocorreu com a mesma estatura, peso e quantidade de massa magra em meninos mexicanos desnutridos e saudáveis. Nos primeiros, o desenvolvimento puberal aconteceu um ano mais tarde que nos últimos (Parra *et al.*, 1982 *apud* Brown & Brasel, 1990).

Em adultos desnutridos, observou-se baixos níveis de testosterona associados a níveis altos de gonadotrofinas. A resposta a estímulo com gonadotrofina coriônica estava abaixo do normal (Smith *et al.*, 1975 *apud* Brown & Brasel, 1990). Parece, portanto, que a etiologia primária do hipogonadismo⁹ observado nesses pacientes deve-se a uma diminuição da função das células de Leydig¹⁰. Estes resultados são diferentes dos encontrados em crianças desnutridas na época da puberdade quando a deficiência na produção de gonadotrofinas parece ser o principal problema, e não a deficiência gonadal (Brown & Brasel, 1990).

Referências bibliográficas

AIRES, M. M. *Fisiologia básica*. Guanabara, Koogan, 1985.

BROWN, P. I. & BRASEL, J. A. "Endocrine changes in the malnourished child". In: SUSKIND, R. M. & LEWINTER-SUSKIND, L. (eds.). *The malnourished child*. New York, Nestlé Nutrition Workshop Series, v. 19, Nestec Ltd., Vevey/Raven Press Ltd., 1990.

⁶ Primeira menstruação.

⁷ Tanner, um pesquisador inglês, definiu cinco estágios de desenvolvimento puberal para ambos os sexos, a partir do desenvolvimento das mamas, pêlos pubianos e tamanho do pênis.

⁸ Hoje se sabe que o acontecimento da puberdade depende da diminuição da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal aos esteróides gonadais (hormônios sexuais masculinos e femininos).

⁹ Deficiência na função das gônadas.

¹⁰ Células testiculares produtoras de testosterona, o hormônio sexual masculino mais importante.

- GIBSON, R. S. *Principles of nutritional assesment*. New York, Oxford University Press, 1990.
- JELLIFFE, D. B. *The assessment of the nutritional status of the community: with special reference to field surveys in developing regions of the world*. Geneva, WHO, 1966.
- KOOPANS, H. S. “Internal control of food intake: hunger and satiety”. In: GREGER, R. & WINDHORST, V. (eds.). *Comprehensive Human Physiology*. Springer, v. 2, 1996.
- PICCI, T. R.; PETER, L.; SAWAYA, A. L. & VERRESCHI, I. “Fator de crescimento Insulina — Símile Tipo 1 (IGF-1) e Proteína Ligadora Tipo 3 (IGFBP-3) como indicadores de estado nutricional em meninas”. In: *Anais do II Congresso Paulista de Endocrinologia e Metabologia*, p. 61, São Paulo, 1996.
- SAWAYA, A. L. *Aspects of energy metabolism in protein malnourished rats*. Tese de PhD, Darwin College, Cambridge, Inglaterra, 1985.
- WATERLOW, J. C. *Protein-Energy Malnutrition*. London, Edward Arnold, 1992.
- WHITEHEAD, R. G.; COWARD, W. A. & LUNN, P. G. “Serum albumin concentration and the onset of kwashiorkor”. *Lancet*, 1: 63-66, 1973.
- _____; _____; _____ & RUTISHAUSER, I. H. E. “A comparison of the pathogenesis of protein-energy malnutrition in Uganda an The Gambia”. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 71: 189-195, 1977.
- YORK, D. A. “Neural activity in hypothalamic and genetic obesity”. *Proceedings of the Nutrition Society*, 46: 105-117, 1987.

o estado de saúde dos lactentes e pré-escolares da comunidade pela difusão do conhecimento adquirido pelas mães que foram atendidas nos centros.

1.2. Experiências latino-americanas

Na década de 1960, foram criados centros de recuperação de desnutridos como um instrumento de combate à desnutrição energético-protéica em pelo menos dez países da América Latina, sendo muito difundidos em vários países como o Haiti, a Guatemala e o Chile (Beaudry-Darisme & Latham, 1973; King *et al.*, 1978; Monckeberg, 1988).