

# 26

## CAPÍTULO

# EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NO TRATO GÁSTRINTESTINAL

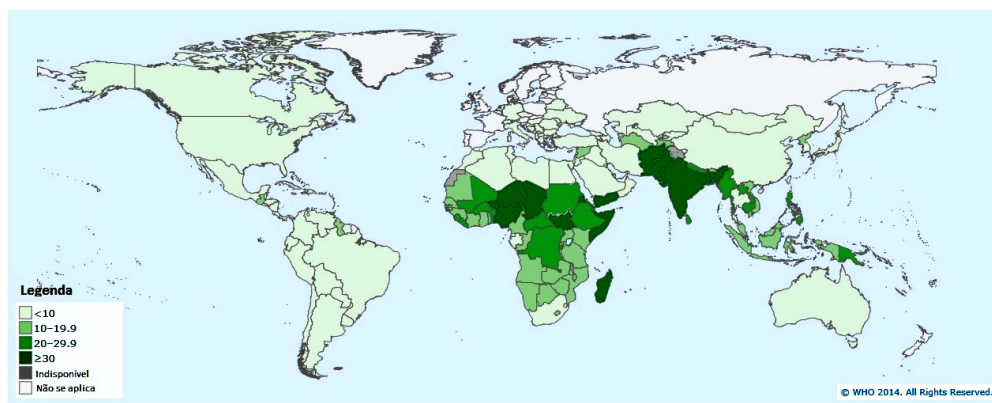
Emmanuel Prata de Souza  
Pedro Marcos Gomes Soares  
Ítalo Leite Figueiredo  
Juliana Magalhães da Cunha Rêgo  
Reinaldo Barreto Oriá

## 26.1 DESNUTRIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A literatura médica define a desnutrição como um distúrbio do estado nutricional em que um ou mais nutrientes essenciais estão faltando ou há em quantidades insuficientes. A expressão desnutrição energético-proteica (DEP) é o termo adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para designar essa síndrome. A DEP é altamente prevalente entre as crianças com menos de cinco anos de idade em regiões em desenvolvimento de todo o mundo, sendo responsável por 2,2 milhões de mortes por ano. De acordo com a OMS, em 2013, as estimativas em países de baixa e média renda (LMIC) apontaram 161 milhões de crianças menores de cinco

anos de idade com déficit de crescimento corporal, 99 milhões abaixo do peso, e 51 milhões em DEP extrema (défice de peso por altura) (Figura 26.1).

A desnutrição está diretamente associada com taxas de pobreza, escassez de alimentos, dificuldade no acesso a serviços de saúde, superpopulação, falta de higiene, de saneamento básico e insegurança alimentar, muito prevalentes em países mais pobres, especialmente na África Subsaariana e algumas regiões da Ásia. Um agravante é a contaminação pelo vírus HIV na África Subsaariana, que pode aumentar o risco de mortalidade infantil em até 80% em crianças desnutridas.



**Figura 26.1** – Distribuição mundial (%) de crianças menores de cinco anos de idade abaixo do peso.

Adaptado de GHO/WHO (2015). Underweight in children. Disponível em:

[http://gamapserver.who.int/gho/interactive\\_charts/MDG1/tablet/atlas.html](http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/MDG1/tablet/atlas.html)

Cerca de 17% das crianças nos países em desenvolvimento estão abaixo do peso para a idade, de acordo com os padrões de crescimento infantil da OMS. A prevalência de baixo peso é maior na região do Sul da Ásia (30%), seguida da África Ocidental (21%), Oceania e África Oriental (ambos 19%), do Sudeste da Ásia e da África Oriental (ambos 16%) e África do Sul (12%). A prevalência para as regiões da América Latina Oriental e Central, Oeste da Ásia, Norte da África e do Caribe foi abaixo de 10%.

As crianças com DEP podem apresentar reduzida aptidão física e intelectual, associada com baixa escolaridade. Para as mulheres com DEP, o risco de gerar neonatos com baixo peso aumenta, perpetuando assim o ciclo vicioso para as gerações seguintes. A DEP infantil é ainda mais agravada pela amamentação insuficiente e deficiência de vitamina A e zinco, importantes nutrientes tróficos intestinais, que atuam melhorando a integridade da barreira intestinal e melhorando a resposta imunológica contra infecções. Somando-se a isso, pacientes clínicos ou cirúrgicos em vários países industrializados podem apresentar algum grau de des-

nutrição proteico-calórica. Pacientes com desnutrição geralmente permanecem mais tempo hospitalizados o que aumenta os custos com cuidados médicos.

A DEP resulta do consumo inadequado de proteínas e calorias, ou, ainda, de deficiências na digestão ou absorção desses nutrientes, culminando com a perda de tecido gorduroso e muscular, perda de peso, letargia e fraqueza generalizada. As alterações são sistêmicas e inespecíficas, levando a distúrbios no eixo GH-IGF-1 no controle da função da placa epifisária, redução da atividade dos osteoblastos, insuficiência na formação de colágeno, atrofia das glândulas endócrinas (testículos e ovários), atrofia do timo e dos tecidos linfoides, degeneração gordurosa no fígado, anemia e edema por hipoproteïnemia.

A desnutrição aguda, chamada de “wasting”, é definida por um reduzido escore z do peso-por altura-por idade (WHZ) (Tabela 26.1).

**Tabela 26.1** – Classificação da desnutrição de acordo com o escore z de peso-por altura- -por idade (WHZ).

Classificação	Valores de escore - z
Normal	escore $z \geq -1,0$ DP*
Leve	$-2,0 \leq \text{escore } z < -1,0$ DP
Moderada	$-3,0 \leq \text{escore } z < -2,0$ DP
Severa	escore $z < -3,0$ DP

\* segundo população de referência definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), disponível em: (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>). DP = desvio-padrão

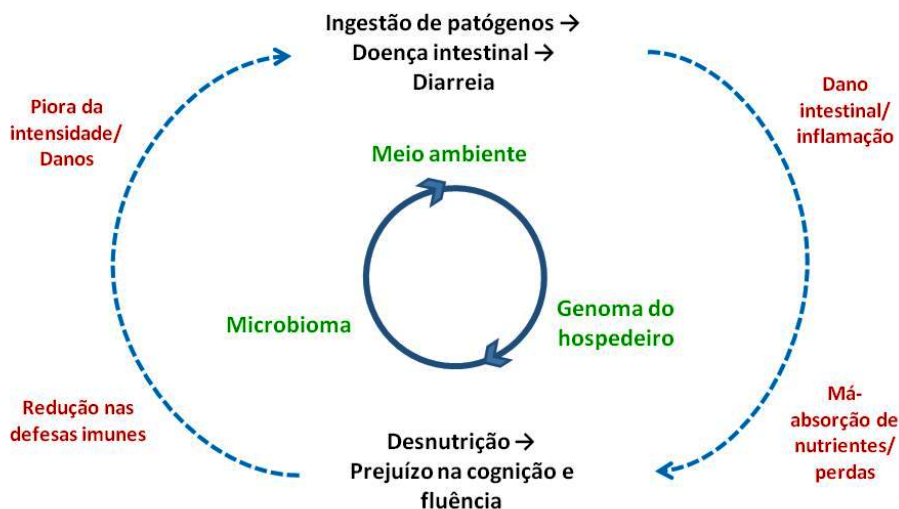
Existem três categorias da desnutrição severa, com um quadro clínico mais bem descrito: o **marasmo**, o **kwashiorkor** e **kwashiorkor marasmático**. O marasmo é um estado crônico, com deficiência calórica, perda da gordura e da proteína corpórea e edema. O kwashiorkor ocorre pela deficiência de proteína na dieta por um longo período, dessa forma, se apresentando com maior edema, devido à redução da pressão coloidosmótica intravascular, por conta da hipoalbuminemia, o que pode mascarar a perda de peso. O kwashiorkor marasmático é a forma bem mais severa e com características comuns das duas condições, podendo ocorrer após trauma, sepse e doença inflamatória crônica. O **Quadro 26.1** mostra as principais características do quadro clínico do marasmo e kwashiorkor.

**Quadro 26.1 – Aspectos clínicos da desnutrição grave em crianças**

KWASHIORKOR	MARASMO
Prevalência e incidência maior em crianças menores de 2 anos	Prevalência e incidência maior em crianças maiores de 2 anos
Deprivação predominantemente proteica	Deprivação crônica de macronutrientes Infecções recorrentes
Atrofia muscular grave sem perda de gordura subcutânea	Hipotrofia muscular com parcial perda de gordura subcutânea
Edema importante, anasarca	Edema discreto
Altura e peso compatíveis com a idade Pele descamativa, dermatite com áreas confluentes de hiperpigmentação e hiperqueratose Cabelo hipopigmentado, alopecia Hipotermia	Altura e peso incompatíveis com a idade Pele descamativa, dobras cutâneas redundantes por perda do panículo adiposo Cabelo esparsa, sem alteração de pigmentação Bradycardia, hipotensão, hipotermia, Anorexia nervosa
Esteatose	Ausência de esteatose
Hipoalbuminemia, aumento dos níveis séricos de IL-6, proteína C reativa, redução de IGF-1, hipercortisolismo	Aumento menos evidente dos níveis séricos de IL-6, proteína C reativa, redução de IGF-1, hipercortisolismo, hipoglicemia

Recentemente, tem se prestado mais atenção a uma condição muito prevalente em países em desenvolvimento, chamada de enteropatia ambiental (enteropatia tropical), uma síndrome multifatorial que afeta crianças residentes em áreas carentes, com precárias condições de saneamento e higiene. Essa condição está associada à exposição continuada a coliformes fecais, com afecções recorrentes de doenças parasitárias.

Um fator importante (especialmente em crianças), na enteropatia tropical, é a incapacidade da absorção adequada de nutrientes. Nesse aspecto, infecções intestinais persistentes, mesmo assintomáticas, assumem um papel de destaque nessa fisiopatologia. Aventa-se que uma parte substancial da desnutrição global decorre do prejuízo da função absorptiva intestinal, proveniente de infecções entéricas múltiplas e repetidas. Este fenômeno é chamado “ciclo vicioso da desnutrição e doenças entéricas” (Figura 26.2), com distúrbios na função imunológica e perda da integridade da barreira intestinal, predispondo ainda mais a recorrência de episódios de doenças entéricas (mesmo assintomáticas) e translocação bacteriana, levando a um estado inflamatório intestinal crônico, que culmina com a má absorção de nutrientes, amplificando e reiniciando o ciclo. Com o uso da terapia de reidratação oral e melhor acesso à saúde, a mortalidade por desnutrição e diarreia tem diminuído mundialmente, contudo, a desnutrição pode ser marginal (subnutrição) e negligenciada, levando a uma morbidade prolongada.

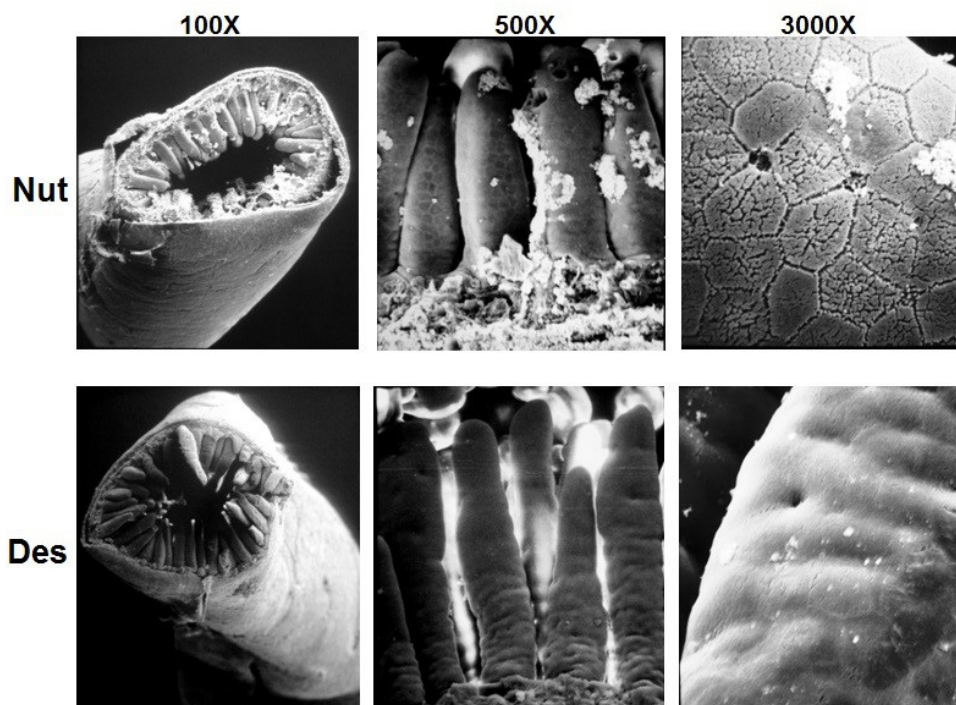


**Figura 26.2** – Ciclo vicioso envolvendo diarreia e desnutrição, incluindo fatores intrínsecos e extrínsecos ao indivíduo e possíveis consequências.

## 26.2 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NA MUCOSA

Na DEP ocorre redução da altura dos vilos e menor taxa de proliferação e migração epitelial no eixo cripta-vilo, culminando na diminuição da massa intestinal, com atrofia da mucosa. Em modelos animais de separação materna prolongada, atrofia de vilos e perda da integridade da borda em escova são achados importantes (**Figura 26.3**). A relação lipídio:proteína e colesterol:fosfolípídeo aumenta na borda em escova dos enterócitos, podendo levar a alterações de fluidez da membrana e diminuição da capacidade absorptiva.

A quinase de células intestinais (ICK), uma superfamília de proteínas quinases ativadas por mitógeno, parece estar envolvida na resposta compensatória da mucosa intestinal à desnutrição, com o envolvimento de várias vias de sinalização para melhorar a viabilidade celular e redução da apoptose, incluindo à via ERK, AKT, e Wnt- $\beta$ -catenina.



**Figura 26.3** – Alteração da arquitetura de vilos e da superfície absorptiva em camundongos C57BL/6J de 14 dias de idade após desnutrição induzida por separação materna prolongada.

**Legenda:** Nut = Nutridos, sem separação materna; Des = Desnutridos, após separação materna. Notar atrofia de vilos e da borda em escova dos enterócitos. Imagens de microscopia eletrônica de varredura.

## 26.3 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NA IMUNIDADE INTESINAL

A DEP pode aumentar a susceptibilidade à translocação de endotoxinas e seus efeitos, afetando a permeabilidade intestinal, as propriedades biomecânicas e a função imunológica.

Na desnutrição severa pode ocorrer redução de IgA secretória na saliva. Além disso, pode ocorrer redução da acidez gástrica.

O aumento da colonização de bactérias patogênicas pode induzir alterações imunoinflamatórias na mucosa e aumento da permeabilidade intestinal. A atividade reduzida de granulócitos e outras células de defesa e diminuição das proteínas do sistema complemento podem ainda mais comprometer a resposta contra patógenos entéricos. Pode ocorrer diminuição nas populações de células T e B no

sangue e nos tecidos linfoides que sofrem atrofia, incluindo o timo, responsável pela produção e liberação de células T. A desnutrição tende a desviar a reposta imunológica para TH2 em vez de TH1. Entretanto, a presença de infecções podem aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF, com produção das proteínas de fase aguda pelo fígado, incluindo níveis séricos mais elevados da proteína C reativa, caracterizando um processo de inflamação sistêmica.

## **26.4 DESNUTRIÇÃO E MICROBIOTA INTESTINAL**

A microbiota intestinal inclui uma vasta população de microorganismos, com cerca de 100 trilhões de células, dentre elas, as principais são membros do filo Firmicutes e Bacteroidetes. A desnutrição pode influenciar o microambiente do lúmen intestinal, favorecendo a disbiose, uma alteração do equilíbrio das populações bacterianas, especialmente com aumento das taxas de bactérias Gram-negativas em relação aos simbiossitos Gram-positivos aeróbicos. A disbiose da microbiota, com redução de bactérias Gram-positivas, necessárias para o estímulo da secreção de IgA na mucosa intestinal, pode comprometer a quantidade de células CD4+, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e células T na mucosa, levando a uma limitação da resposta imune adaptativa.

Essa disbiose também pode favorecer a translocação bacteriana intestinal e, portanto, pode contribuir para uma doença inflamatória intestinal, com ou sem diarreia, que pode ser subclínica e prolongada. Além disso, essa disbiose pode influenciar a proliferação de patógenos entéricos, afetando a resposta imunológica do hospedeiro, ampliando o defeito da barreira intestinal e da superfície de absorção induzida pela desnutrição.

Estudos de transfecção da microbiota intestinal de crianças com kwashiorkor para camundongos gnotobióticos mostraram maior perda de peso quando os animais receptores foram submetidos a uma dieta pobre em proteína, apresentando deficiência de populações de bactérias com caráter anti-inflamatório.

## **26.5 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO SOBRE ENZIMAS DIGESTIVAS**

Algumas enzimas (incluindo as dissacaridases intestinais) que são críticas na digestão de nutrientes podem estar seriamente comprometidas na desnutrição. Uma hipótese para redução da atividade enzimática é o menor conteúdo de

alimentos no tubo gastrointestinal, o que leva a menor estimulação/liberação de hormônios e neurotransmissores, como colecistoquinina, gastrina e acetilcolina.

A desnutrição pode afetar o pâncreas, reduzindo a quantidade de zimogênios armazenados nos ácinos pancreáticos. A atividade das enzimas lipase e tripsina está deprimida em cerca de 50 e 70%, enquanto da amilase permanece inalterada. Quimiotripsina e carboxipeptidase A+B têm suas atividades conservadas.

Novos alvos moleculares, como a via de sinalização AKT/mTOR (proteína quinase B/proteína alvo da rapamicina em mamíferos), vêm sendo investigados com o propósito de compreender o efeito da desnutrição na produção de enzimas pancreáticas.

No kwashiorkor, as enzimas hepáticas flavina oxidase, xantina oxidase e D-aminoácido oxidase estão reduzidas. A enzima ácido glicólico oxidase permanece inalterada.

## 26.6 EFEITO DA DESNUTRIÇÃO NA ABSORÇÃO E SECREÇÃO INTESTINAL

A DEP provoca efeitos drásticos na absorção e secreção do epitélio intestinal. Esses processos são regidos principalmente por cinco mecanismos-base (**Figura 26.4**), resumidos na sequência:

- Composição e fluidez da membrana dos microvilos de enterócitos: como as propriedades biofísicas das membranas são afetadas pela composição da dieta, é de se esperar que a desnutrição influencie o transporte iônico e a permeabilidade.

- Mudanças no potencial de membrana da borda em escova do enterócito: a desnutrição pode alterar o transporte de íons através de mudanças nas forças elétricas, aumentando a absorção de nutriente acoplado ao sódio e à secreção aumentada de cloreto.

- Alterações hormonais: o hormônio majoritário durante a desnutrição é o glucagon. Esse hormônio quando administrado intraperitonealmente aumenta o potencial de membrana em enterócitos.

- Influências neurais: o sistema nervoso entérico responde a estímulos físicos e químicos no lúmen intestinal. A ausência de glicose, por exemplo, ativa reflexos neurais entéricos que influenciam o transporte basal de íons.

- Estresse oxidativo: a desnutrição está também associada com o estresse na mucosa ao nível de enzimas e da produção de radicais livres. Assim, pode haver peroxidação lipídica e consequente dano às membranas dos enterócitos, levando a alterações nos canais iônicos, na permeabilidade de membrana e nas proteínas da junção de oclusão.





**Figura 26.4** – Mecanismos das alterações de transporte de íons e fluidos induzidas pela desnutrição

Na desnutrição, geralmente, ocorre uma mudança no transporte basal de íons de um estado absorptivo para um secretório. Isto resulta da elevação das correntes de curta condutância, necessárias para anular o potencial transepitelial espontâneo, alterando assim a direção das correntes iônicas, principalmente do íon cloreto ( $\text{Cl}^-$ ). Uma vez alterada, essa força eletroquímica direciona o movimento de sódio para o lúmen e secreção de água.

A permeabilidade intestinal a íons e macromoléculas pode estar elevada na desnutrição, que aumenta o potencial para perdas de fluidos e eletrólitos. A atrofia da mucosa reduz a absorção de nutrientes, mas pode ser contrabalanceada pelo aumento da expressão de proteínas transportadoras (Ex.: PEPT-1 e GLUT-5) e pelo aumento do gradiente eletroquímico.

O **Quadro 26.2** lista mudanças na função gastrointestinal que ocorrem durante a DEP ou privação de alimentos.

**Quadro 26.2** – Alterações da função gastrointestinal induzidas pela desnutrição

	ALTERAÇÕES CAUSADAS PELA DEP NA FUNÇÃO INTESTINAL
Transporte basal de íons e fluidos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diminuição da absorção de <math>\text{Cl}^-</math> e <math>\text{HCO}_3^-</math></li><li>- Aumento da secreção de ânions</li><li>- Secreção de <math>\text{Na}^+</math> (gradiente eletroquímico)</li><li>- Secreção de <math>\text{H}_2\text{O}</math> (pressão osmótica)</li></ul>
Transporte estimulado de íons e fluidos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Exacerbação da extensão e severidade dos sintomas da diarreia (sensibilidade aos agentes secretórios, p. ex., acetilcolina, prostaglandina <math>\text{E}_2</math>, e enterotoxina termostável de <i>E. coli</i>)</li><li>- Idem ao transporte basal após presença de secretagogo (iniciando na secreção de <math>\text{Cl}^-</math>)</li><li>- Aumento da absorção dos nutrientes acoplados ao <math>\text{Na}^+</math> (principalmente se ativados por adrenérgicos)</li></ul>
Permeabilidade de íons e grandes solutos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Endocitose aumentada (a macromoléculas bem como a antígenos ou agentes nocivos)</li><li>- Transporte paracelular aumentado (80% dos íons passam pela via paracelular)</li></ul>
Transporte de carboidratos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Transportadores de glicose aumentados</li><li>- Glicose global diminui ou não altera (massa da mucosa diminui)</li></ul>
Transporte de aminoácidos e peptídeos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Transportadores de aminoácidos (principalmente para valina) e peptídeos aumentados</li></ul>
Transporte de lipídeos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diminuição da absorção e digestão de lipídeos</li></ul>
Transporte de vitaminas e minerais	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diminuição da absorção de zinco</li><li>- Aumento da absorção de cálcio</li><li>- Diminuição da absorção de vitamina A</li></ul>

Além do transporte basal, a desnutrição aumenta a resposta do epitélio a agentes que estimulam a secreção de íons e fluidos. Dentre esses agentes incluem-se a enterotoxina da *Escherichia coli*, e a antígenos secretórios como a b-lactoglobulina. Assim, a DEP predispõe o indivíduo a diarreia ou potencializa sua severidade.

26.7 CONCLUSÃO

O impacto da desnutrição (especialmente pelas alterações da programação genética e epigenéticas) é ainda pouco compreendido, apesar de muitos estudos apontarem para uma forte contribuição para o risco de doenças metabólicas, doenças cardiovasculares e doenças crônico-degenerativas. A desnutrição asso-ciada com doenças entéricas recorrentes pode levar à atrofia da mucosa intestinal, deficiência imunológica, alteração da barreira epitelial e má-absorção de nutrien-tes, que podem amplificar ainda mais o ciclo, com uma doença inflamatória que pode ser crônica e subclínica (mesmo sem diarreia), contribuindo para o aumento da taxa global do escore de anos perdidos por incapacitação, reduzindo o poten-cial genético de um indivíduo e o capital humano de uma sociedade.

A compreensão da fisiopatologia do ciclo vicioso da desnutrição e de co-morbidades no trato gastrointestinal é crítica para desenvolver estratégias te-

rapêuticas e adequado suporte nutricional, especialmente em populações mais vulneráveis e com maior risco genético e ambiental.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, K. L.; TARGAN, S. R.; ELSON, C. O. Microbiota activation and regulation of innate and adaptative immunity. **Immunological Reviews**. 260(1): 206-20, 2014.
- BUTSCH, W. S.; HEIMBURGER, D. C. Malnutrition and disease outcomes. In: DeLEGGE, M. H. **Nutrition and gastrointestinal disease**. Totowa, NJ: Human Press, 2008.
- COOK, G. C.; LAKIN, A.; WHITEHEAD, R. G. Absorption of lactose and its digestion products in the normal and malnourished Ugandan. **Gut**. 8: 622, 1967.
- CROZIER, S. J.; D'ALECY, L. G.; ERNST, S. A.; GINSBURG, L. E.; Williams, J. A. Molecular Mechanisms of Pancreatic Dysfunction Induced by Protein Malnutrition. **Gastroenterology**. 137(3): 1093-101, 2009.
- FERRARIS, R. P.; CAREY, H. V. Intestinal transport during fasting and malnutrition. **The Annual Review of Nutrition**. 20: 195-219, 2000.
- HATCH, T. F.; LEBENTHAL, E.; KRASNER, J.; BRANSKI, D. Effect of postnatal malnutrition on pancreatic zymogen enzymes in the rat. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 32(6): 1224-30, 1979.
- KANE, A. V., DINH, D. M., WARD, H. D. Childhood Malnutrition and the Intestinal Microbiome Malnutrition and the microbiome. **Pediatric Research**. 77: 256-262, 2015.
- KAU, A. L.; AHERN, P. P.; GRIFFIN, N. W.; GOODMAN, A. L.; GORDON, J. I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. **Nature**. 474: 327-36, 2011.
- MUNTHALI, T., JACOBS, C., SITALI, L., DAMBE, R., MICHELO, C. Mortality and morbidity patterns in under-five children with severe

acute malnutrition (SAM) in Zambia: a five-year retrospective review of hospital-based records (2009-2013). **Archives of Public Health.** 73(1): 23, 2015.

MURPHY, J.L.; BADALOO, A.V.; CHAMBERS, B., FORRESTER, T. E.; WOOTTON, S. A.; JACKSON, A. A. Maldigestion and malabsorption of dietary lipid during severe childhood malnutrition. **Archives of Disease in Childhood.** 87(6): 522-5, 2002.

PETERSON, C. T.; SHARMA, C. T.; ELMÉN, L.; PETERSON S. N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. British Society for Immunology. **Clinical and Experimental Immunology.** 179: 363–77, 2014.

RYTTER, M. J. H.; KOLTE, L.; BRIEND, A.; FRIIS, H.; CHRISTENSEN, V. B. The Immune System in Children with Malnutrition—A Systematic Review. **PLoS ONE.** 9(8): e105017, 2014.

WAPNIR, R. A. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. **Journal of Nutrition.** 130(Suppl 5S): 1388S-92S, 2000.