

## EDITORIAL

### INTERAÇÃO INFECÇÃO, NUTRIÇÃO E IMUNIDADE

A interação entre a infecção e o estado nutricional do hospedeiro é de conhecimento antigo. O exemplo clássico, da repercussão negativa da infecção crônica sobre o estado nutritivo, é o da tuberculose, que freqüentemente se associava à caquexia e era referida como "doença consuntiva".

Em 1968, Scrimshaw, Taylor e Gordon<sup>4</sup> descreveram essa interação segundo a qual, a infecção causa a desnutrição, que por sua vez torna o hospedeiro mais suscetível à própria infecção. Incluíram, esses autores, mais um fator nessa interação, representado pelo comprometimento da imunidade.

Num contexto bem amplo, essa interação deve ser considerada nas relações que existem entre o hospedeiro, o hóspede e o meio ambiente. Nas relações hospedeiro e hóspede devem ser incluídos, como responsáveis pela desnutrição, não apenas os agentes microbianos como os vírus e as bactérias, mas também os parasitas, como as leishmanias, os plasmódios e os helmintos. No tocante ao ambiente, deve ser destacada a repercussão maior do sinergismo entre infecção e desnutrição na região tropical do mundo, onde a prevalência das doenças infecciosas e parasitárias é notável e com muita freqüência paralela à fome, que é causa primária da desnutrição. Esse é o caso do Brasil, que tem a maior parte de seu território na região tropical e subtropical, é assolado por inúmeras e graves endemias, como a malária, a esquistossomose mansônica, a doença de Chagas, as leishmanioses, as geo-helminthíases, a AIDS e a tuberculose, e parte considerável de sua população é atingida pela fome. É preciso mencionar entretanto, que a interação infecção e nutrição ocorre em qualquer hospedeiro, mesmo naqueles que se apresentavam com o estado nutritivo normal.

Embora a interação sinérgica entre a infecção e a nutrição seja a mais frequente, há situações em que se estabelece um antagonismo. É o caso, por exemplo, da desvantagem para o metabolismo de determinados parasitas, causada pela deficiência de certos nutrientes do hospedeiro. Esse fato foi relatado na malária em relação a deficiência de riboflavina<sup>1</sup>.

### INTERACTIONS OF INFECTION, NUTRITION, AND IMMUNITY

The interaction between infection and the nutritional state of the host has long been known. The classic example of negative repercussion between chronic infection and nutrition is tuberculosis which was frequently associated with cachexia and referred to as "consumption".

In 1968, Scrimshaw, Taylor and Gordon<sup>4</sup> described this interaction, stating that infection causes malnutrition, which in turn makes the host more susceptible to his infection, and causes a subsequent decrease in immunity. This interaction must be taken into consideration especially in the host, parasite, and environment relationships. In the interaction between host and parasite we must include factors responsible for malnutrition, not only microbial agents such as viruses and bacteria, but also parasites, such as *Leishmania*, *Plasmodium*, and helminths. In reference to environment it should be pointed out that there is a stronger synergistic action between infection and malnutrition in the tropical regions of the world. The prevalence of parasitic and infectious diseases is strongly evident, and closely associated with hunger, which is the primary cause of malnutrition. Such is the case in Brazil, where greater part of the territory is in the tropical or subtropical regions devastated by numerous and serious endemic infections such as malaria, Chagas disease, leishmaniasis, Manson's schistosomiasis and other helminthic infections, AIDS, tuberculosis and where a large part of the population suffers from hunger. However it must be noted that the infection and nutrition interaction can also occur in a host in which the initial nutritional state is normal.

Although the synergistic interaction between infection and nutrition is most frequent, there sometimes exists an antagonistic factor, for example, the negative effect on the metabolism of certain parasites, caused by a deficiency of certain nutrients in the host. One example is the deficiency of riboflavin in cases of malaria<sup>1</sup>.

*Metabolic alterations infections.* In cases of infection, when fever is present, anorexia is usually one of the common symptoms which

*Alterações metabólicas nas infecções.* De modo geral nos estados infecciosos, além da febre, a anorexia é uma das manifestações mais comuns. Ao lado da perda do apetite, há redução da secreção de suco gástrico e alterações do epitélio digestivo<sup>3</sup>. Assim, o doente alimenta-se mal, tem comprometimento da digestão e da absorção. E, paradoxalmente, necessita de aumento do metabolismo energético, para atender a produção de calor, exigida pela febre. O aumento da demanda de energia, durante as infecções, está relacionado a importantes alterações metabólicas do hospedeiro. Na infecção, portanto, há distúrbios do metabolismo energético, das proteínas, dos minerais e até das vitaminas. A síntese e a utilização ocorrem simultaneamente. A primeira, representada pelo anabolismo e a última, pelo catabolismo. Esse processo não é, entretanto, equilibrado, pois, há um desvio em favor do catabolismo. O resultado é a perda de peso, conseqüente ao consumo das reservas energéticas e protéicas.

Esse processo se exterioriza clinicamente nos estados infecciosos pela *anorexia*, que resulta na necessidade aumentada do catabolismo; pela *febre*, que exige aumento do metabolismo energético (segundo Dubois<sup>2</sup> para cada °C de temperatura elevada há necessidade do aumento de 13% do metabolismo basal); pela *mialgia*, que corresponde à proteólise das proteínas musculares, e pela *fadiga*, que acaba se tornando mecanismo de defesa, principalmente, durante a convalescença, dificultando o consumo decorrente do esforço físico, pela necessidade do repouso, que essa manifestação acarreta.

*Metabolismo energético.* As reservas energéticas do organismo estão contidas em três compartimentos: o glicogênio hepático, as proteínas musculares e a gordura. No processo infeccioso, a insuficiente ingestão de alimentos, pela anorexia, exigirá a utilização do glicogênio hepático, que é bastante para atender as necessidades energéticas por um período curto, de 12 a 24 horas. Inicia-se então a neoglicogênese, pela transformação da proteína muscular em glicose. Esse processo metabólico começa pela proteólise, que corresponde ao deslocamento da proteína muscular, com liberação de aminoácidos. A alanina é o principal aminoácido, que é utilizado para a neoglicogênese. A desaminação ocorre no fígado e vários

results in a subsequent reduction of gastric juice and alterations of the digestive epithelium<sup>3</sup>. The patient experiences a loss of appetite with problems in digestion and absorption. Paradoxically, there then follows a necessity for the body to increase metabolic energy in order to facilitate the production of heat, required by the fever. The increase of energy demand during infections is related to important metabolic alterations in the host. In cases of infection, however, there are disturbances in metabolic energy, including protein, mineral, and even in vitamin performance. Synthesis and utilization occur simultaneously, the first by means of anabolism and the second by catabolism. This process is not, however, in equilibrium as there is a stronger tendency toward catabolic action, resulting in weight loss which consequently interferes with proteinaceous and energetical reserves.

This procedure is clinically manifest in infection as anorexia, which results in the necessity for an increase of catabolism; first by means of fever which requires an increase in metabolic energy (according to Dubois<sup>2</sup> in which each °C of temperature rise requires a 13% increase in basal metabolism); secondly by myalgia, which causes proteolysis of muscular proteins resulting in fatigue, which ends up by becoming a defense mechanism, mainly during convalescence, when physical effort is difficult and repose becomes necessary.

*Metabolic energy.* The reserves of energy of man is composed of three parts: hepatic glycogen, muscle proteins, and fats. In the infectious process, insufficient ingestion of nutrients, caused by anorexia, requires the consumption of hepatic glycogen, at least enough to supply energy for a short period of time (12-24 hours). A process of neoglycogenesis then begins, transforming muscular protein into glucose. This metabolic action begins by means of proteolysis, causing dislocation of muscular protein, terminating in the liberation of aminoacids. Alanine is the principal aminoacid required in neoglycogenesis. The deamination which takes place in the liver plus various hormones take part in the regulation of the metabolism of carbohydrates such as glucagon, insulin, and the growth hormone. Hydroxyproline and other aminoacids produced by proteolysis are

hormônios participam e regulam o metabolismo dos hidratos de carbono. São eles a insulina, o glucagon e o hormônio do crescimento. A hidroxiprolina é outro aminoácido resultante da proteólise e que não é aproveitado para a neoglicogênese, sendo excretada na urina. Essas alterações metabólicas, são induzidas pela participação de citocinas liberadas durante o desenvolvimento da resposta imune. A interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e o fator necrose tumoral (TNF) desempenham papel fundamental em vários pontos desses processos metabólicos. Nas infecções, inicialmente as gorduras não participam da neoglicogênese, embora também sejam deslocadas da célula adiposa, com conseqüente redução do teor dos lípidos totais e do colesterol séricos. Esse não aproveitamento se dá pela ação do TNF, que inibe a síntese da lipase lipoprotéica. Dessa forma, pelo menos durante algum tempo, o paciente poderá exibir aumento dos valores dos triglicérides séricos.

*Metabolismo protéico.* Além da proteólise muscular e da neoglicogênese, com a desaminação dos aminoácidos no fígado e perda de nitrogênio pela urina e pelo suor, que caracterizam o balanço nitrogenado negativo, o metabolismo protéico, propriamente dito, modifica-se nas infecções. A alteração do metabolismo protéico, nas infecções, corresponde a uma redução da produção de albumina e da transferrina pelo fígado, para que haja, nesse órgão, síntese de novas proteínas, como a proteína C, a ceruloplasmina, o amilóide sérico, o complemento C<sub>3</sub> e o fibrinogênio plasmático. Essas novas proteínas participam do processo inespecífico de imunorregulação. As citocinas, principalmente a IL-1 e o TNF, regulam a expressão genética do hepatócito para a produção de proteínas, desempenhando papel fundamental nessas alterações metabólicas.

*Metabolismo mineral.* Há desvios principalmente do Fe, do Zn e do Cu. Os dois primeiros, têm os seus valores reduzidos, enquanto que o Cu, que se liga à ceruloplasmina, aumenta. O Fe proveniente da destruição de leucócitos, é ofertado ao fígado e transformado em pigmento, a hemossiderina, que não é reaproveitável, levando o paciente, se o processo se prolongar, à anemia. A redução do Zn trará prejuízo para a produção de células de defesa.

not utilised for neoglycogenesis and are excreted by the urine. These metabolic alterations are induced by the participation of cytokines, which are liberated during development of the immune response. Interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), and the tumor necrosis factor (TNF) play a fundamental role in many different points in these metabolic processes. During infections, the fats, initially, take no part in neoglycogenesis even when they are dislocated from adipose cells, and followed by a consequent reduction in the content of total lipids and serum cholesterol. This is brought about by action of the TNF, which inhibits lipoprotein lipase. Thus, for a certain period of time, there is an increase in serum triglyceride values.

*Protein metabolism.* Besides the muscular proteolysis and neoglycogenesis, deamination of the aminoacids in the liver and loss of nitrogen through the urine and sweat, are characterised by a negative nitrogen equilibrium. The protein metabolism could be said to undergo modifications in infections leading to a reduction of albumin and transferrin production by the liver which synthesises new proteins, such as protein C, ceruloplasmin, serum amyloid, C<sub>3</sub> complement, and plasmatic fibrinogen. These new proteins take part in the unspecific process of immunoregulation. The cytokines, mainly IL-1, IL-6 and the TNF regulate the genetic expression of hepatocytes for the production of proteins and plays a fundamental role in these types of metabolic alterations.

*Mineral metabolism.* In mineral metabolism there are deviations mainly of Fe, Zn, and Cu. The first two minerals show a reduction of plasmatic values, while the third (Cu), related to ceruloplasmin, in which there is an increase. The Fe emanating from the destruction of leucocytes is then transferred to the liver and transformed into pigment, while hemosiderin, has no beneficial effect and the patient becomes anemic if the condition is prolonged. The reduction of Zn causes impairment in the production of defense cells.

*Vitamins.* The metabolic alterations which occur in cases of infection lead to an increased demand for vitamin consumption and also have an effect on the production of cells involving the defense system. Vitamin A, for example, is drastically reduced in state of infection.

**Vitaminas.** As alterações metabólicas que ocorrem nas infecções levam ao aumento do consumo de vitaminas, inclusive para a produção de células do sistema de defesa. A vitamina A, por exemplo, reduz-se consideravelmente nos estados infecciosos.

Os distúrbios metabólicos nos processos infecciosos, como já foi mencionado, são causados pelas citoquinas (IL-1, IL-6 e TNF) liberadas pelos macrófagos, durante o desenvolvimento da resposta imune. Eles têm alguns efeitos específicos e outros comuns. Dentre os fenômenos desencadeados pelas citoquinas incluem-se: a febre, a anorexia, a sonolência, o aumento da produção do hormônio do crescimento, do glucagon e da insulina. Causam ainda a proteólise muscular, estabelecem a prioridade da síntese de proteínas no fígado, inibem a síntese da lipase lipoprotéica e induzem desvios do ferro, do zinco e do cobre.

Há, portanto, uma interação dinâmica dos processos metabólicos e da resposta imune, no desenvolvimento das infecções. Na verdade, tal interação, tem o significado de proteção inespecífica para o hospedeiro. Assim, é que a febre e a redução do ferro sérico são, em geral, fatores desfavoráveis para o metabolismo de microorganismo. Entretanto, o prolongamento do processo infeccioso, acarretará perdas nutricionais importantes, que acabarão prejudicando o próprio hospedeiro.

Nesse sentido, a desnutrição protéico-calórica acarreta inibição de linfócitos T auxiliares e T supressores, comprometendo a imunidade mediada por célula. Influi também na imunidade humoral, como por exemplo, reduzindo o nível de IgA secretória. Há ainda, alteração das vias do complemento para menos, na desnutrição protéico-calórica, que não é compensada pela neo-produção de C<sub>3</sub>.

A desnutrição, nos estados infecciosos, interage com a resposta imune do hospedeiro de forma negativa, pela deficiência de matéria prima, que acarreta, para a produção da imunidade.

Dessa forma, é fundamental que se considere, na abordagem dos indivíduos com doença infecciosa ou parasitária, a restauração do estado nutritivo, para que haja redução da suscetibilidade e ao contrário, aumento da resistência à infecção.

Metabolic disturbances in infectious processes, as we have already stated, are caused by cytokines (IL-1, IL-6, and TNF) liberated by macrophages during development of the immune response. Each cytokine has a specific effect but can also have a joint action. Some of the conditions provoked by the cytokines include fever, loss of appetite, sonolence, a rise in the production of the growth hormone, glucagon, and insulin. There is also the appearance of muscular proteolysis, establishing priority for protein synthesis in the liver, inhibition in the synthesis of lipoprotein lipase, and inducement of copper, iron, and zinc deviations.

There is, however, a dynamic interaction involving the metabolic processes and the immune response, in the development of infections. In fact, such interaction presents a nonspecific protection for the host. Fever and reduction of serum iron, are thus general factors unfavorable to the metabolism of microorganisms. However, a prolonged infection causes significant nutritional losses and has a harmful effect on the host. Thus protein caloric malnutrition causes inhibition of T helper and T suppressor endangering cellular immunity.

Humoral immunity is also affected by reduction in the level of IgA secretion. In protein-caloric malnutrition, there is also an alteration of the complement pathways, which is not compensated for by the neoproduction of C<sub>3</sub>.

Malnutrition in the infectious state, interacts with the immune response of the host in a negative manner, by causing a deficiency of basic nutrients necessary for the development of immunity.

It is, therefore, fundamental that when treating patients with either infectious or parasitic diseases, it is of the utmost importance to restore the nutritional state so that there is reduced susceptibility and enhanced resistance to infection

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barraviera B, Machado PEA, Meira DA, Curi PR, Martins JNE, Souza JM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione reductase activity in methemoglobin reduction by methylene blue and cystamine. Study on glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient individuals, on normal subjects and on riboflavin-treated subjects. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 38: 370-378, 1988.
2. Dubois EF. The mechanism of heat loss and temperature regulation. Stanford University Press, California, 1937.
3. Keusch GT. Nutrition and Infection. *In*: Schaechter M, Medoff G, Schlessinger D (eds) Mechanism of microbial disease. Williams & Wilkins, Baltimore p. 815-825, 1989.
4. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interaction of nutrition and infection. WHO Monograph. Ser. 57. World Health Organization, Genova, 1968.

*Domingos Alves Meira*  
Departamento de Doenças Tropicais e  
Diagnóstico por Imagem da Faculdade  
de Medicina de Botucatu/UNESP  
Botucatu, SP