



## Artigo Revisão

# O SINERGISMO ENTRE A DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA E A LEISHMANIOSE VISCERAL

## THE SYNERGISM BETWEEN PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION AND VISCERAL LEISHMANIASIS

### Resumo

Guilherme Malafaia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas (NUPEB), Laboratório de Imunoparasitologia (LIP), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Ouro Preto – MG – Brasil

E-mail  
guilherme@nupeb.ufop.br

A desnutrição protéico-calórica e a leishmaniose visceral constituem importantes problemas de saúde pública que afetam milhões de pessoas no mundo todo. Atualmente tem sido amplamente aceito que a imunidade ou a susceptibilidade a doenças infecto-parasitárias estão diretamente relacionadas com o estado nutricional do hospedeiro. Contudo, os mecanismos que regem a relação desnutrição protéico-calórica e o curso da leishmaniose visceral são múltiplos e pouco esclarecidos. Neste sentido, este estudo tem como objetivo apresentar através de uma revisão crítica da literatura, os aspectos mais importantes sobre a relação entre estas duas enfermidades. Para isso foram identificados e analisados 77 trabalhos publicados entre os anos de 1960 e 2007, utilizando-se como principais fontes os bancos de dados LILACS-BIREME e MEDLINE. Tanto a desnutrição protéico-calórica quanto a infecção causada por parasitos do gênero *Leishmania* são problemas freqüentes nos dias atuais e, na medida em que novos estudos são desenvolvidos sobre o tema, torna-se imprescindível que a sociedade os conheçam.

**Palavras-chave:** desnutrição protéico-calórica, sistema imune, leishmaniose.

### Abstract

The protein-energy malnutrition and visceral leishmaniasis are important problems of public health, which affect millions of people worldwide. Currently has been accepted that the immunity or susceptibility to infect-parasitic diseases are directly related with the nutritional status of the host. However, the mechanisms that govern the relationship between the protein-energy malnutrition and the course of the visceral leishmaniasis are multiple and little explained. This study aims to present the current aspects most important and on the synergism between these two illnesses. They were identified and analyzed 77 works published between 1960 and 2007, being used as main sources the LILACS-BIREME and MEDLINE databases. As much the protein-energy malnutrition as the infections caused by parasites of the *Leishmania* genus are frequent problems in the current days. In the measure where new studies are developments on the subject, it becomes essential that the society knows them.

**Key words:** protein-energy malnutrition, immune system, visceral leishmaniasis.

## Introdução

Apesar do direito intransferível de todo ser humano de não padecer de fome e desnutrição ter sido firmado e reafirmado sucessivamente em conferências realizadas em diversos países membros das Nações Unidas – *Declaração Universal dos Direitos Humanos* em 1948, *Conferência Mundial de Alimentação das Nações Unidas* em 1974, *Pacto Internacional de Direitos Econômicos e Declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS)* sobre “*Saúde para todos no ano 2000*”, *Convenção sobre os Direitos da Criança* – a desnutrição proteico-calórica (DPC), continua sendo um dos problemas mais importantes de saúde pública do mundo atual, devido principalmente a sua magnitude e conseqüências desastrosas para o crescimento e desenvolvimento das crianças e sobrevivência dos povos.

Quando analisados em conjunto, os índices epidemiológicos da leishmaniose visceral (LV) e a prevalência da DPC são responsáveis por milhões de mortes no mundo todo. Entre os anos de 2000 e 2002, a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) estimou que 852 milhões de pessoas apresentavam desnutrição, sendo 815 milhões em países em desenvolvimento<sup>1</sup>. Dados mais recentes da OMS<sup>2</sup> mostram que a DPC é responsável direta ou indiretamente por 54% das 10,8 milhões de mortes de crianças com idade inferior a 5 anos. Já a LV, ameaça atualmente 350 milhões de pessoas incluindo jovens e crianças de 88 países<sup>3</sup>. Aproximadamente 500 mil novos casos de LV são relatados anualmente, principalmente em países como a Índia, Sudão e Brasil, sendo este índice subestimado<sup>3</sup>. Em 2005, a LV foi responsável por 59 mil mortes em todo o mundo<sup>3</sup>, e no Brasil, de acordo com os estudos revisados por Gontijo<sup>5</sup>, em 19 dos 27 estados brasileiros já foram registrados casos autóctones de LV, e de 1999 a 2004 ocorreram em média 3,5 mil casos humanos, sendo a maioria na região Nordeste do país. De acordo com Desjeux<sup>4</sup>, um aumento significativo de casos em todo o mundo poderá ocorrer nos próximos anos, principalmente em regiões tropicais e subtropicais.

Atualmente é reconhecido que a DPC e as infecções causadas por parasitos do gênero *Leishmania*, possuem alguma relação<sup>6</sup>. Seria a DPC responsável pelo agravamento da LV ou a zoonose levaria o paciente a um quadro de carência nutricional agravando as manifestações clínicas da LV? Nesse sentido, este trabalho apresenta uma revisão da literatura na qual alguns estudos que tratam dos mecanismos envolvidos na associação DPC e LV são apresentados e discutidos. Além disto, os principais adventos científicos sobre as conseqüências da desnutrição no sistema imune do hospedeiro são relatados. Tanto a carência nutricional quanto as infecções humanas por *Leishmania* são problemas freqüentes, sendo necessário que a sociedade conheça um pouco mais sobre esta relação que instiga muitos pesquisadores.

## Metodologia

Utilizando materiais de fonte secundária, disponíveis na Biblioteca do Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) e no programa de comutação bibliográfica (COMUT), bem como nos bancos de dados LILACS- BIREME (Base de dados da literatura Latino Americana, em Ciência da Saúde) e MEDLINE (Base de dados *Comprehensive Medline*), foram selecionados trabalhos que abordam os principais aspectos envolvidos na relação existente entre a DPC e a LV, a caracterização geral da LV, além dos aspectos atuais sobre as conseqüências da DPC no sistema imune. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, livros, anais de congresso, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) *visceral leishmaniasis*; 2) *kala-azar*; 3) *Leishmania chagasi/infantum*; 4) *Leishmania donovani*; 5) *malnutrition disorders*; 6) *nutritional status*; 7) *protein-energy malnutrition*; 8) *nutrition*; 9) *immune system*.

O período de publicação dos artigos selecionados foi 1960 a 2007, sendo considerados manuscritos descritivos aqueles que apresentavam entre outras características a epidemiologia/prevalência, patologia, diagnóstico e tratamento das enfermidades. Já os manuscritos sobre determinação foram considerados aqueles que exploravam a relação direta ou indireta entre a DPC e a LV, estimando medidas de efeito. No total foram identificados e analisados 77 trabalhos e para a seleção dos artigos os seguintes critérios foram utilizados: i) artigos que tratam da DPC e da LV, considerando os aspectos específicos sobre estas enfermidades; ii) procedência e idioma: artigos nacionais e internacionais publicados em revistas especializadas com considerável índice de impacto; iii) tipo de publicação: periódicos e iv) ano de publicação: 1960 a 2007.

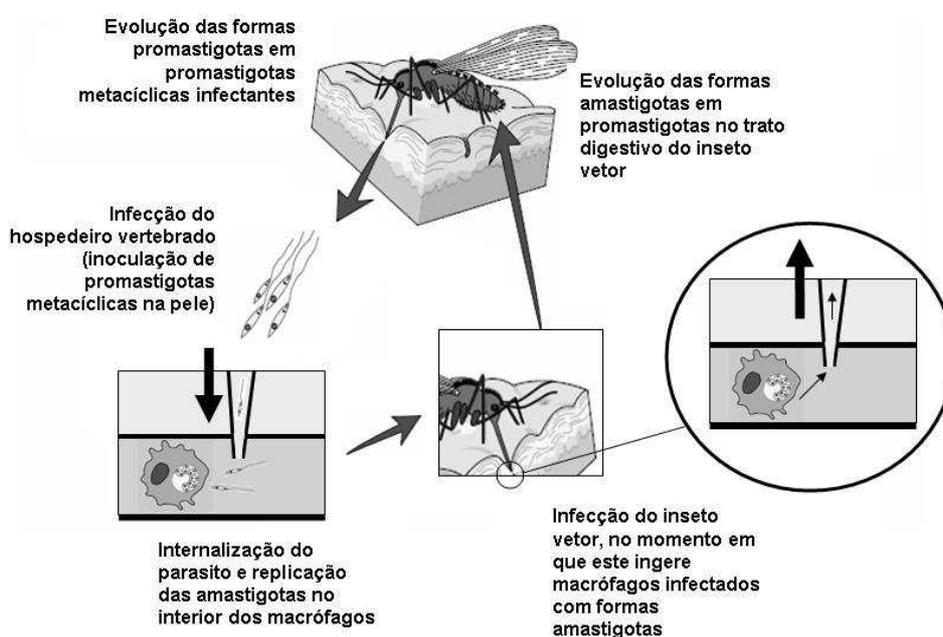
## Leishmaniose Visceral: características gerais

A LV, também conhecida como Calazar, é uma zoonose causada por protozoários parasitos constituintes do complexo "*Leishmania donovani*" que inclui os seguintes parasitos do gênero *Leishmania*: *Leishmania (Leishmania) donovani* e *Leishmania (Leishmania) infantum* em países do Velho Mundo, e *Leishmania (Leishmania) chagasi* em países do Novo Mundo<sup>7</sup>. Nas Américas, a *L. (L.) chagasi* é a espécie responsável pelas formas clínicas da LV e a sua identidade tem sido objeto de questionamento desde 1999, com base nos estudos de Maurício *et al*<sup>8</sup>. Desde então, muitos autores têm considerado *L. (L.) chagasi* e *L. (L.) infantum* como sendo a mesma espécie. No Brasil, apenas um estudo no estado da Bahia relatou casos de visceralização provocada por um parasito não pertencente a esse complexo – *L. (L.) amazonensis*<sup>9</sup>.

Progressivamente fatal quando não tratada, a LV é acompanhada por uma disseminação generalizada de parasitos no sistema mononuclear fagocitário em órgãos como fígado, baço, linfonodos e medula óssea tendo como principais sintomas: hepatoesplenomegalia, pancitopenia, febres

intermitentes, perda de peso, ativação policlonal de linfócitos B e hipergamaglobulina<sup>10</sup>.

Naturalmente a transmissão do parasito ocorre durante a picada do inseto vetor, o qual introduz formas promastigotas metacíclicas no hospedeiro vertebrado<sup>11</sup>. Nestes, tais formas entram rapidamente em contato com fagócitos e transformam-se, no interior destes, em formas ovais não flageladas denominadas amastigotas. Tais formas replicam no interior dos fagolisossomos e a partir destes espalham a infecção para macrófagos adjacentes<sup>12</sup>. Ao realizar o repasto sangüíneo, fêmeas de dípteros flebotomíneos pertencentes ao gênero *Lutzomyia* ingerem sangue contendo células infectadas com amastigotas e, desta forma, podem disseminar a doença. O ciclo biológico do parasito é ilustrado esquematicamente na figura 1.



**Figura 1** - Diagrama esquemático do ciclo de vida dos parasitos do gênero *Leishmania*, causadores da leishmaniose visceral.

A relação parasito-hospedeiro na LV assume caráter espectral sendo possível distinguir diversas formas clínicas, variando desde uma forma silenciosa assintomática, passando por uma forma aguda até a forma crônica ou de evolução clássica<sup>13</sup>.

O diagnóstico da doença pode ser realizado de três formas: (i) diagnóstico parasitológico, (ii) imunológico e (iii) molecular. Considerado o método mais simples e mais comumente utilizado, o diagnóstico parasitológico baseia-se na observação das formas amastigotas pela histopatologia ou citologia utilizando-se esfregaços de medula óssea ou aspirados de linfonodos corados<sup>14</sup>. O diagnóstico imunológico tem como base a detecção de anticorpos anti-*Leishmania* (principalmente IgG e especialmente IgG1) onde os testes mais utilizados são: teste de aglutinação direta (DAT), reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA), os quais utilizam antígenos brutos<sup>14</sup>. Quanto ao diagnóstico molecular, utilizado desde a

década de 1980, este é realizado sem a necessidade de isolamento do parasito em cultura, uma vez que pode ser feito através de métodos de hibridização com sondas específicas e técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, incluindo a reação em cadeia da polimerase (PCR) – para detecção de DNA – e da reação em cadeia da transcriptase reversa após transcrição reversa (RT-PCR) – para detecção de RNA<sup>5,14,15</sup>.

Com relação ao tratamento da LV no Brasil, a opção clássica envolve o uso de antimoniais pentavalentes como o antimoniato de *N*-metil glucamina produzido com o nome comercial de Glucantime<sup>®</sup>. O índice de cura é alto, podendo alcançar mais de 95%<sup>16</sup>. A segunda opção terapêutica é a Anfotericina B<sup>17</sup>, um antifúngico derivado de uma cepa do fungo *Streptomyces nodosus*, recomendada em caso de recidiva. Em algumas situações, drogas imunorreguladoras como o IFN- $\gamma$  humano recombinante (rHINF $\gamma$ ) em associação com os antimoniais têm sido usadas em pacientes com LV aguda ou refratários aos antimoniais pentavalentes<sup>18</sup>.

Segundo Kroeger<sup>19</sup>, medidas profiláticas eficazes são requeridas para a erradicação da LV em áreas endêmicas. O autor considera que o uso de *spray* residual no interior das casas aliado ao uso de inseticidas e armadilhas de captura do inseto vetor, bem como estratégias ambientais governamentais, são medidas profiláticas importantes no combate ao Calazar.

### **As conseqüências da desnutrição protéico-calórica na função imune do hospedeiro**

A relação entre o estado nutricional e o sistema imune foi tópic de estudo de muitos pesquisadores durante o século XX. A interdependência entre as áreas de nutrição e imunologia foi formalmente reconhecida no início da década de 1970 quando medidas imunológicas foram introduzidas como componentes de avaliação do estado nutricional de pacientes<sup>20</sup>. Atualmente tem sido amplamente aceito que a imunidade ou a susceptibilidade a diversas doenças infecto-parasitárias estão diretamente relacionadas com o estado nutricional do hospedeiro.

Os mecanismos de ação que regem a relação DPC e susceptibilidade a doenças infecciosas são múltiplos. Chandra<sup>21</sup> e Keusch et al.<sup>22</sup> relataram que crianças desnutridas apresentaram significativo aumento do número de células T com falhas no processo de diferenciação. Resultados similares foram relatados por Parent et al.<sup>23</sup>, os quais observaram involução tímica em pacientes infantis desnutridos. Todos os componentes do sistema do complemento – exceto o C4 – se encontraram diminuídos em pacientes desnutridos, particularmente C3 e o fator B<sup>24,25,26</sup>.

Tanto a resposta imune celular quanto a resposta imune humoral são diretamente afetadas em situações de DPC<sup>27,28,29,30</sup> e em decorrência da involução do timo, tanto a estrutura quanto a função deste órgão são prejudicadas e, conseqüentemente, a resposta de células T é reduzida<sup>31,32</sup>. Outros autores demonstraram que a deficiência nutricional afeta particularmente a função fagocítica, produção de anticorpos, citocinas, afinidade do anticorpo para com o antígeno e o sistema complemento<sup>33,34,35,36</sup>.

Dados obtidos de um estudo recente desenvolvido no Laboratório de Imunoparasitologia da Universidade Federal de Ouro Preto demonstraram que o quadro de DPC, associado à deficiência de ferro e zinco, provocou danos irreversíveis na resposta imune à vacinação com antígeno particulado de *L. chagasi*. Foi demonstrado que a vacina utilizada foi capaz de reduzir a carga parasitária hepática e esplênica tanto nos animais do grupo controle quanto do grupo desnutrição, porém a proteção foi significativamente menor nos animais vacinados durante a desnutrição. Além disto, a produção de IFN- $\gamma$  pelos esplenócitos dos animais submetidos à DPC, em resposta à vacina, foi significativamente menor quando comparado com a produção pelos esplenócitos dos animais controle<sup>37</sup>.

Em áreas tropicais e subtropicais, a deficiência nutricional tem uma correlação importante na cronicidade de algumas doenças tais como tuberculose, infecção pelo HIV, doenças crônicas que podem causar caquexia e anemia e com a própria LV<sup>38,39,40,41,42</sup>. Outros estudos têm demonstrado que além de agravar o quadro clínico destas doenças a DPC aumenta as chances de morte prematura em crianças<sup>43,44,45</sup>.

Estudos mais recentes, como os desenvolvidos por Buitron et al.<sup>46</sup> e Stoltzfus et al.<sup>47</sup> relataram que em regiões tropicais o quadro de DPC está geralmente associado ao agravamento de infecções e infestações por parasitos de diferentes etiologias, como os causadores de diarreia, infecção respiratória aguda, malária e sarampo. Outras doenças infecciosas incluem: poliomielites, tétano, hepatite B e C, hanseníase, dengue, encefalite e infecções intestinais por nematóides<sup>48</sup>.

De acordo com Schaible & Kaufmann<sup>49</sup>, a DPC é a causa mais comum de imunodeficiência sendo usualmente complexa, freqüentemente envolvendo não somente proteínas e carboidratos mas variados níveis de deficiências de micronutrientes como vitamina A, vitamina E, vitaminas do complexo B, fosfato, zinco, cobre, ferro e selênio capazes de influenciar a susceptibilidade a diversas infecções humanas.

Os aspectos relacionados com a imunidade do homem à infecção por *L. (L.) chagasi/infantum* ou por *L. (L.) donovani* não se encontram claramente definidos. Contudo, a partir de estudos em humanos têm sido demonstrado que, durante a fase aguda da doença, ocorre resposta predominante de linfócitos TCD4<sup>+</sup> do tipo Th2, havendo uma predominância da produção de IL-4 sobre a produção de IFN- $\gamma$ , e ativação de células B policlonais resultando em hipergamaglobulinemia<sup>50,51</sup>. No baço, os níveis de mRNA que codificam IL-4 são elevados durante a fase aguda da doença e há um declínio significativo após a cura. O mesmo ocorre com o perfil das citocinas IFN- $\gamma$  e IL-4 após estimulação com formas promastigotas e com antígenos de amastigotas de *Leishmania*, demonstrados nos estudos de Kharazmi et al.<sup>50</sup>.

Segundo Bogdan & Rollinghoff<sup>52</sup> e Stafford et al.<sup>53</sup>, os macrófagos ou células *Kupffer* são as principais células parasitadas por *Leishmania* e, dessa forma, a capacidade dessas células de destruir parasitos intracelulares é o principal mecanismo envolvido no controle da infecção. Espécies reativas de oxigênio, de nitrogênio e o óxido nítrico (NO) são as principais responsáveis pela atividade microbicida dos macrófagos. De acordo com Bogdan & Rollinghoff<sup>52</sup>, Van der Veen<sup>54</sup>, Stafford et al.<sup>53</sup> e Brunet<sup>55</sup>, o NO é produzido nos

macrófagos a partir da L-arginina em uma reação catalisada pela enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e tem grande importância na eliminação do parasito pelos macrófagos<sup>56,57</sup>.

### **O efeito da desnutrição protéico-calórica nos mecanismos de defesa contra a infecção por *leishmania***

A importância da LV reside não somente na sua alta incidência e ampla distribuição, mas também na possibilidade de assumir formas graves e letais quando associada ao quadro de desnutrição e infecções concomitantes<sup>5</sup>. De acordo com Gomes *et al.*<sup>58</sup>, o estado nutricional dos indivíduos infectados com *Leishmania* sp. tem um papel significativo na evolução clínica da LV, especialmente em crianças com idade inferior a 5 anos. Estudos têm demonstrado que a alta susceptibilidade à infecção, neste grupo de risco, pode ser explicada pela imaturidade imunológica típica desta faixa etária e ao quadro de DPC, muito comum em áreas endêmicas de LV<sup>59,60,61,62,63</sup>.

No estudo pioneiro realizado por Actor<sup>64</sup> envolvendo modelo murino, os resultados obtidos possibilitaram concluir que a DPC associada à deficiência de vitaminas está diretamente relacionada com o aumento da susceptibilidade à infecção por parasitos causadores da LV. Já Harrison *et al.*<sup>40</sup>, Badaró *et al.*<sup>59</sup> e Pérez & Malavé<sup>65</sup>, através de observações epidemiológicas, concluíram que a DPC é um sério fator de risco para o desenvolvimento da LV em humanos e, Celf *et al.*<sup>41</sup> estudando uma área da região árida do interior do estado da Bahia demonstraram através de dados antropométricos e testes sorológicos que a DPC tem um papel crítico na progressão da LV levando o paciente a desenvolver formas mais graves da doença.

Posterior a estes estudos, poucos trabalhos foram desenvolvidos com o intuito de investigar especificadamente as bases imunológicas da associação “DPC e LV”, talvez pelo fato de ser difícil estabelecer uma associação entre estas, já que em muitos casos acredita-se que a infecção seja a própria causa da desnutrição. No caso da LV pode-se questionar se um indivíduo apresenta uma forma mais grave por estar desnutrido ao adquirir a doença, se a doença foi responsável pela desnutrição e isso o levou a uma forma mais grave, ou se a doença agravou o quadro de desnutrição pré-existente. Silva *et al.*<sup>66</sup>, por exemplo, verificaram que na região metropolitana de Belo Horizonte, no período de 1994-1999, das 345 notificações de casos humanos de LV, 19% dos pacientes apresentaram diarreia, 45,9% perda de apetite e 27,6% náuseas/vômitos, sintomas que podem levar estes pacientes a um quadro de DPC devido à perda ou ingestão insuficiente dos nutrientes. Contudo, diante desenvolvimento de técnicas e métodos mais sofisticados e sensíveis, alguns estudos têm demonstrado uma notável concordância entre o estado nutricional do hospedeiro e a sua imunidade contra parasitos do gênero *Leishmania*.

De acordo com Borelli *et al.*<sup>67</sup> e Vituri *et al.*<sup>68</sup> a DPC modifica tanto a resposta imune específica quanto inespecífica do organismo contra agentes infecciosos, o que reduz a produção das células sanguíneas levando à atrofia da medula óssea, além de alterações estruturais nos órgãos linfóides.

Neste sentido, pensando nos prejuízos proporcionados pela carência nutricional na função imune, Anstead *et al.*<sup>69</sup> avaliaram o efeito da DPC associada à deficiência de ferro e zinco, na resposta imune inata e na visceralização após infecção por *L. donovani* em camundongos BALB/c. Neste estudo, os autores constataram que os animais submetidos à DPC e deficientes em ferro e zinco apresentaram maior carga parasitária no fígado e no baço, elevados níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e reduzidos níveis de IL-10, quando comparados com os animais controle. Além disto, nos animais desnutridos a atividade da enzima iNOS foi significativamente mais baixa no fígado e no baço destes animais.

Posteriormente Anstead *et al.*<sup>70</sup> investigaram a produção de citocinas pró-inflamatórias produzidas por macrófagos peritoniais de camundongos BALB/c infectados por *L. (L.) donovani* e submetidos à DPC. Os autores demonstraram que os animais desnutridos apresentaram baixa produção de TNF- $\alpha$ , IL-10 e NO após a estimulação com IFN- $\gamma$ /LPS, correlacionada com o déficit na ativação de fator- $\kappa$ B, essencial na indução da síntese de NO e de citocinas pró-inflamatórias.

Abe *et al.*<sup>71</sup> estudando modelos experimentais de DPC demonstraram que tanto os mecanismos fagocíticos quanto a produção de intermediários reativos de oxigênio e nitrogênio, por macrófagos, foram significativamente reduzidos nos animais desnutridos, o que corrobora o fato de que a DPC proporciona maior susceptibilidade à LV cuja resistência requer uma resposta imune inata eficaz.

Recentemente, destacam-se dois estudos que apresentam fortes indícios de que a DPC leva a uma reduzida resposta imune inata permitindo inferir que no caso da LV a resposta aos parasitos causadores da doença é afetada pelo quadro clínico provocado pela carência nutricional. No estudo desenvolvido pelo grupo de pesquisadores japoneses do Departamento de Gastroenterologia e Metabolismo da *Ehime University Graduate School of Medicine*, os autores demonstraram que camundongos C57BL/6 submetidos à DPC crônica apresentam falhas nas funções imuno-específicas das células dendríticas esplênicas quando comparados com os animais controle<sup>72</sup>. Já no Brasil, o estudo de Fock *et al.*<sup>36</sup> desenvolvido no departamento de Análises Clínica e Toxicológica, da Universidade de São Paulo, demonstraram que a DPC diminui significativamente a expressão do receptor *Toll like-4* (TLR-4) e das proteínas de membrana MD-2 e CD14, expressas em macrófagos peritoniais. Além disto, nos camundongos desnutridos a síntese de TNF- $\alpha$  se encontrou drasticamente reduzida. A regulação da produção das citocinas pró-inflamatórias, por meio do complexo de receptores TLR-4/MD-2 e CD14, é um importante mecanismo de defesa do hospedeiro contra agentes infecciosos<sup>73,74,75</sup>.

Por fim, há de se considerar o estudo recente de Serafim *et al.*<sup>76</sup>, no qual os autores avaliaram o efeito do estado nutricional na infecção de camundongos BALB/c com *L. (L.) chagasi*. Os resultados deste estudo demonstraram que os animais submetidos à DPC apresentam significativa redução da massa corpórea além da redução dimensional do fígado e baço, órgãos fundamentais para o curso da LV. Além disso, constataram que após a inoculação de formas promastigotas de *L. (L.) chagasi*, os animais desnutridos

apresentaram maior carga parasitária hepática e esplênica quando comparados com seus respectivos controles.

## Discussão

Nos últimos 10 anos, apesar dos recursos de tratamento intensivo e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LV e da DPC, um grande número de casos em diversas regiões do país ainda tem sido verificado. Se por um lado o aumento da letalidade da LV pode estar relacionado com o diagnóstico tardio e falta de medidas profiláticas eficazes contra a doença, por outro a DPC tem sido correlacionada com a frequência e distribuição da pobreza no mundo todo.

Do ponto de vista sócio-econômico, há uma premente necessidade de se considerar a influência das condições de vida das populações no agravamento tanto da LV quanto da DPC, uma vez que estas se retro-potenciam. Sabe-se, por exemplo, que as condições insalubres de moradias são a principal causa da relação consumo inadequado de alimentos e aumento das doenças infecto-parasitárias. A fotografia da DPC nas comunidades pobres das cidades brasileiras, especialmente aquelas que vivem nas favelas e nas zonas rurais, começa a se delinear antes mesmo do nascimento das crianças. Dados obtidos no Centro de Recuperação e Educação Nutricional (CREN) em São Paulo, mostram que mais de 70% das crianças nascidas sob condições precárias de moradia e sobrevivência nascem com peso baixo ou insuficiente<sup>77</sup>.

Já do ponto de vista analítico, há uma grande necessidade de se expandir os universos que têm sido enfocados nos poucos estudos sobre o sinergismo entre a DPC e a LV, sendo igualmente preciso um maior avanço na investigação de determinantes imediatos, no estudo dos efeitos da DPC, nos mecanismos de defesa contra a LV e na análise multidisciplinar de causas básicas da desnutrição.

O presente trabalho serve como alerta, na medida em que apresenta alguns estudos desenvolvidos que levaram em consideração a associação de dois grandes problemas de saúde pública mundial – DPC e LV – os quais carecem de informações acerca dos aspectos imunológicos envolvidos. Embora seja aceito que a DPC afeta negativamente o sistema imune do hospedeiro, os mecanismos envolvidos na relação “DPC e LV” ainda são pouco compreendidos.

Esse fato é especialmente preocupante haja vista que os danos causados pela DPC e pelas formas clínicas da LV são mais severos quando ocorrem em associação. Se um quadro clínico interfere no outro (e vice-versa), as medidas profiláticas de ambas enfermidades devem ser consideradas. Neste caso, o tratamento da LV, incluindo as medidas de imunização, permitiria a obtenção de resultados eficientes numa população em que a DPC é prevalente? Ou indivíduos infectados com parasitos causadores da LV teriam maior propensão à DPC?

## Conclusão

Em virtude das altas prevalências da DPC e da LV e suas características específicas, conclui-se que os dados apresentados neste estudo sugerem uma forte associação entre as enfermidades, uma vez que são consistentes com a hipótese de que as disfunções imunológicas ocasionadas pela DPC predispõem a população humana a um quadro clínico mais severo da LV.

Diante da importância do estado nutricional para a manutenção da homeostasia do sistema imune e ao se considerar que a relação “DPC e LV” é ainda pouco compreendida, é possível que existam muitos outros mecanismos imunológicos envolvidos neste sinergismo, tornando-se recomendável buscar cada vez mais, conhecimentos sobre este tema. O melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da DPC associada à LV auxiliará na instituição de medidas preventivas e terapêuticas precoces.

## Referências Bibliográficas

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2004.
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). Malnutrition. Quantifying the health impact at national and local levels. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 2005b.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS) Program for the surveillance and control of leishmaniasis. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2005a.
4. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27:305-318.
5. Gontijo CMF. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and Prospects. *Rev Bras Epidemiol* 2004; 7:1-12.
6. Badaró R, Jones TC, Lorenço R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM, et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis* 1986a; 154:639-49.
7. Laison R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters, Killick-Kendrick R. *The leishmaniasis in biology and medicine*. London: Academic Press 1987; 1:1-20.
8. Mauricio IL, Howard MK, Stothard JR, Miles MA. Genetic diversity in the *Leishmania donovani* complex. *Parasitology* 1999; 119:237-46.
9. Barral A, Pedra-Sampaio D, Grimaldi JG, Momen H, McMahon-Pratt D, Ribeiro de Jesus A, et al. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 44:536-46.
10. Galvão-Castro B, Sá Ferreira JA, Marzochi MCA, Marzochi KBF, Coutinho SG, Lambert PH. Polyclonal B cell activation, circulating immune complexes and autoimmunity in human American visceral leishmaniasis. *Clin Exp Immunol* 1984; 56:58.
11. Killick-Kendrick R. Biology of *Leishmania* in phlebotomine sand flies. In: Lumsden W, Evans D, editors. *Biology of the Kinetoplastida*. New York: Academic Press; 1979. p. 395.
12. Gossage SM, Rogers ME, Bates PA. Two separate growth phases during the development of *Leishmania* in sand flies: implications for understanding the life cycle. *In J Parasitol* 2003; 33:1027-34.
13. Neves DP, et al. *Parasitologia Humana*. São Paulo: Atheneu; 2005.

14. Sundar S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop Med Int Health* 2001; 6:849-54.
15. Schalling HDFH, Oskam L. Molecular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis and parasite identification. *Trop Med Int Health* 2002 7:641-51.
16. Berman J. Visceral leishmaniasis in the New World & Africa. *Indian J Med Res* 2006; 123:289-94.
17. Santos MA, Marques RC, Farias CA, Vasconcelos DM, Stewart JM, Costa DL, et al. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35:629-33.
18. Badaró R, Falcoff E, Badaró FS, Carvalho EM, Pedral-Sampaio D, Barral A, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J Med* 1990; 322:16-21.
19. Kroeger A. Integrated vector management in support of visceral leishmaniasis (VL) elimination on the Indian subcontinent. *TDR News* 2007; 77:17.
20. Field CL, Johnson IR, Scheley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leu Biology* 2002; 71:16-32.
21. Chandra RK. Rosette-Forming T-Lymphocytes and Cell-Mediated-Immunity in Malnutrition. *British Medical Journal* 1974; 3:608-9.
22. Keusch GT, Cruz JR, Torun B, Urrutia JJ, Smith H, Goldstein AL. Immature Circulating Lymphocytes in Severely Malnourished Guatemalan Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1987; 6:265-70.
23. Parent G, Chevalier P, Zalles L, Sevilla L, Sevilla R, Bustos M, et al. In-Vitro Lymphocyte-Differentiating Effects of Thymulin (Zn-Fts) on Lymphocyte Subpopulations of Severely Malnourished Children. *American Journal of Clinical Nutrition* 1984; 60:274-8.
24. Smythe PM, Schonland M, Brereton-Stiles GG, Coovadia HM, Grace HJ, Loening WEK, et al. Thymolymphatic deficiency and depression. *Lancet* 1971; 11:939.
25. Sirisinha S, Suskin DR, Edelman R, Charupat C, Olson RE. Complement and C3-Proactivator Levels in Children with Protein-Calorie Malnutrition and Effect of Dietary Treatment. *Lancet* 1973; 1:1016-20.
26. Chandra RK. Serum Complement and Immunoconglutinin in Malnutrition. *Archives of Disease in Childhood* 1975; 50:225-7.
27. Stiehm ER. Humoral immunity in malnutrition. *Fed Proc* 1980; 39:3093-97.
28. Suskind RM. Immune status of the malnourished host. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1980; 1:1-6.
29. McMurray DN. Cellular immune changes in undernourished children. *Prog Clin Biol Res* 1981; 67:305-18.
30. Najera O, Gonzales C, Toledo G, Lopez L, Ortiz R. Flow cytometry study of lymphocyte subsets in malnourished and well-nourished children with bacterial infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:577-80.
31. Najera O, Gonzalez C, Toledo G, Lopez L, Cortes E, Betancourt M, et al. CD45RA and CD45RO isoforms in infected malnourished and infected well-nourished children. *Clin Exp Immunol* 2001; 126:461-5.
32. Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotto S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand J Immunol* 2002; 55:442-52.
33. Chandra RK, Newberne PM. *Nutrition, Immunity and Infection: Mechanisms of Interactions*. New York: Plenum Press; 1977.

34. Gershwin ME, Lentz DR, Beach RS, Hurley LS. Nutritional Factors and Autoimmunity .4. Dietary Vitamin-A Deprivation Induces A Selective Increase in IgM Autoantibodies and Hypergammaglobulinemia in New-Zealand Black Mice. *Journal of Immunology* 1984; 133:222-6.
35. Chandra RK, Nutrition and Immunoregulation - Significance for Host-Resistance to Tumors and Infectious-Diseases in Humans and Rodents. *Journal of Nutrition* 1992; 122:754-7.
36. Fock RA, Vinolo MAR, Rocha VMS, Rocha LCS, Borelli P. Protein-energy malnutrition decreases the expression of TLR-4/MD-2 and CD14 receptors in peritoneal macrophages and reduces the synthesis of TNF- $\alpha$  in response to lipopolysaccharide (LPS) in mice. *Cytokine* 2007; 40(2 Supl):105-14.
37. Malafaia G, Serafim TD, Pedrosa ML, Rezende SA. Protein deficiency decreases response to *Leishmania chagasi* vaccine in BALB/c mice. In: XXIII Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology/ XXXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas'Disease. Caxambu: XXIII Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology/ XXXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas'Disease; 2007. p. 129.
38. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. *Monogr Ser World Health Organ* 1968; 57:3-329.
39. Pérez H, Malave I, Arredondo B. Effects of Protein-Malnutrition on the Course of *Leishmania mexicana* Infection in C57B1-6 Mice. *Clinical and Experimental Immunology* 1979; 38:453-60.
40. Harrison LH, Naidu TG, Drew JS, De Alencar JE, Pearson RD. Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1986; 8:447-53.
41. Celf BJ, Jones TC, Badaró R, Sampaio R, Teixeira R, Johnson JR. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J Infect Disease* 1987; 156 (6 Supl):1030-3.
42. Pearson RD, Cox G, Jeronimo SMB, Cascatrane J, Drew T, Alencar JE. Visceral Leishmaniasis: a model for infection-induced cachexia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 47: (1 Supl): 8-15.
43. Pelletier DL. Relationships between child anthropometry and mortality in developing countries. Ithaca, New York: Cornell University (Cornell Food and Nutrition Policy Program; 1991.
44. Toole MF, Malkki RM. Famine-affected, refugee, and displaced populations: recommendations for public health issues. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1992; 41:1-25.
45. Man WD, Weber M, Palmer A, Schneider G, Wadda R, Jaffar S, et al. Nutritional status of children admitted to hospital with different diseases and its relationship to outcome in The Gambia, West Africa. *Tropical Medicine and International Health* 1998; 3:678-86.
46. Buitron D, Hurtig AK, San Sebastian M. Nutritional status of Naporuna children under five in the Amazon region of Ecuador. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 15:151-9.
47. Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A, Tielsch JM, Jape JK, Albonico M, et al. Low dose daily iron supplementation improvise iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treatment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *J Nutr* 2004; 134:348-56.
48. Organização Mundial da Saúde (OMS). *Nutrition: Chanllenges*. Geneva: Word Health Organization, 2005.
49. Schaible UE, Kaufmann SHE. Malnutrition and infection: Complex Mechanisms and Global Impacts. *Plos Medicine*. 2007; 4:1-7.

50. Kharazmi A, Kemp K, Ismail A, Gasin S, Gaafar A, Kurtzhals JÁ, et al. T-cell response in human leishmaniasis. *Immunol Lett* 1999; 65:105-8.
51. Mala N, Mahajan RC. Pathophysiology of visceral leishmaniasis: some recent concepts. *Indian J Med Res* 2006; 123:267-74.
52. Bogdan C, Rollinghoff M. The immune response to *Leishmania*: mechanisms of parasite control and evasion. *Int J Parasitol* 1998; 28:121-34.
53. Stafford JL, Neumann NF, Belosevic M. Macrophage-mediated innate host defense against protozoan parasites. *Crit Rev Microbiol* 2002; 28:187-248.
54. Van der Veen RC, Dietlin TA, Pen L, Gray JD, Hofman FM. Antigen presentation to Th1 but not Th2 cells by macrophages results in nitric oxide production and inhibition of T cell proliferation: interferon- $\gamma$  is essential but insufficient. *Cell Immunol* 2000; 206:125-35.
55. Brunet LR. Nitric oxide in parasitic infections. *Intern Immunoph* 2001; 1:457:1467.
56. Liew FY, Millott S, Parkinson C, Palmer RM, Moncada S. Macrophage killing of *Leishmania* parasite in vivo is mediated by nitric oxide from L-arginine. *J Immunol* 1990; 144:4794-7.
57. Mauel J, Corradin SB, Buchmuller Rouiller Y. Nitrogen and oxygen metabolites and the killing of *Leishmania* by activated murine macrophages. *Res Immunol* 1991; 142 (7 Supl): 577-80.
58. Gomes CMC, Giannella-Neto D, Gama MEA, Pereira JCR, Campos MB, Corbett CEP. Correlation between the components of the insulin-like growth factor I system, nutritional status and visceral leishmaniasis. *Trop Med Hyg* 2007; 101:660-7.
59. Badaró R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R, Johnson WDJr. New perspectives on a subclinal form of visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1986b; 154:1003-11.
60. Campos Jr D. Clinical and epidemiological features of Kala-Azar in children. *J Pediatr* 1995, 71:261-5.
61. Dye C, Willians BG. Malnutrition, age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited. *Proc Biol Sci* 1993; 254:33-9.
62. Grimald JrG, Moriearty PL, Hoff R. *Leishmania mexicana*: immunology and histopathology in C3H mice. *Exp Parasitol* 1980; 50:45-56.
63. Marzochi MC, Marzochi KB, Carvalho RW. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. *Parasitol Today* 1994; 10:37-40.
64. Actor P. Protein and vitamin intake and visceral leishmaniasis in the mouse. *Exp Parasitol* 1960; 10:1-20.
65. Pérez H, Malavé I. Protein malnutrition and the susceptibility to leishmaniasis and other protozoan diseases. *African Journal of Clinic and Experimental Immunology* 1981; 2:1.
66. Silva ES, Gontiljo CMF, Pacheco RS, Fiúza VOP, Brazil RP. Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96 (3 Supl):285-91.
67. Borelli P, Mariano M, Borojevic R. Protein malnutrition: effect on myeloid cell production and mobilization into inflammatory reactions in mice. *Nutr Res* 1995; 15:1477-85.
68. Vitori CL, Alvarez-Silva M, Tretin AZ, Borelli P. Alteration of the bone marrow in extracellular matrix in mice undernourished. *Braz J Med Biol Res* 2003; 33:889-95.
69. Anstead GM, Chandrasekar B, Zhao W, Yang J, Pérez LE, Melb PC. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection. *Infect Immun* 2001; 69:4709-18.

70. Anstead GM, Chandrasekar B, Zhang Q, Melby PC. Multinutrient undernutrition dysregulates the resident macrophage proinflammatory cytokine network, nuclear factor- $\kappa$ B activation, and nitric oxide production. *Journal of Leukocyte Biology*. 2003; 74:982-91.
71. Abe M, Akbar F, Matsuura B, Horiike N, Onjii M. Defective antigen-presenting capacity of murine dendritic cells during starvation. *Nutrition* 2003; 19:265-9.
72. Niiya T, Akbar SMF, Yoshida O, Myyake T, Matsuura B, Abe M, et al. Impaired dendritic cell function resulting from chronic undernutrition disrupts the antigen-specific immune response in mice. *Journal of Nutrition* 2007; 137:671-5.
73. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Huffel CV, Layton B, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10SeCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282:2085-8.
74. Miyake K. Innate recognition of lipopolysaccharide by CD14 and toll-like receptor 4-MD-2: unique roles for MD-2. *Int Immunopharmacol* 2003; 3:119-28.
75. Fuihara M, Muroi M, Tanamoto K, Suzuki T, Azuma H, Ikeda H. Molecular mechanisms of macrophage activation and deactivation by lipopolysaccharide: roles of the receptor complex. *Pharmacol Ther* 2003; 100:171-94.
76. Serafim TD, Malafaia G, Pedrosa ML, Rezende SA. The effect of malnutrition in the immune response of BALB/c mice in *Leishmania chagasi* infection. In: XXIII Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology/ XXXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas'Disease. Caxambu: XXIII Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology/ XXXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas'Disease; 2007. p. 129-30.
77. Sawaya AL. Desnutrição: conseqüências a longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. *Estudos Avançados* 2006; 20 (58 Supl):147-58.

---

**Endereço para correspondência**

Rua Vereador Paulo Elias, n. 8A – Vila Itacolomy  
Ouro Preto – Minas Gerais - Brasil  
CEP: 35400-000

Recebido em 22/01/2008  
Aprovado em 31/03/2008