

Resposta inflamatória e imunológica nos extremos nutricionais

Inflammatory and immunological response in nutritional extremes

Joel FAINTUCH*

As síndromes inflamatórias estão, periodicamente, em voga. Até alguns anos atrás, uma das expressões-chave em Medicina Intensiva, Cirurgia e Trauma era SIRS (síndrome da resposta inflamatória grave). Mais recentemente, os meios de comunicação popularizaram seu derivado SARS (síndrome respiratória aguda grave), também conhecida como pneumonia asiática. O que há de comum entre essas várias situações?

Um dos denominadores é o Império Romano. Isso mesmo, esta famosa entidade política de dois milênios atrás revelou-se poderosa na guerra, cruel nos esportes e devassa nos costumes, porém gerou também alguns juristas, literatos e filósofos de nomeada. Data dessa época o relato de que a inflamação se caracteriza por dor, tumor, calor e rubor.

Em tempos mais próximos, constatou-se que a tetrade clássica já citada, à quais alguns agrega um quinto elemento, a impotência funcional, pode manifestar-se mais sutilmente em certas populações, ocultando-se muitos dos seus estímulos. Chegou-se, assim, aos marcadores inflamatórios, particularmente às proteínas da fase aguda e seus controladores, às citocinas e outras partículas biologicamente ativas, como reais caracterizadores das inflamações agudas e crônicas.

Os romanos já sabiam que inflamação não é, necessariamente, sinônimo de infecção. Quando um legionário era flechado pelo inimigo, seguiam-se dor, inchaço, hiperemia local e outras anomalias, porém quando ele caía e sofria entorse ou fratura fechada, sem qualquer contaminação, o quadro clínico era, muitas vezes, semelhante. Sob outro prisma, distinguiam claramente, as situações de fartura das de carência: "o que abunda não falta" era um dos seus provérbios pouco conhecidos.

Onde se inserem nesta discussão as populações de obesos e desnutridos? Como regra nem uma nem outra padecem, usualmente, de afecções microbianas ou de outras causas óbvias para reações inflamatórias. Nos pacientes gravemente depletados pelo menos estados propensos a aceitar com facilidade o advento de intercorrências infecciosas, dada a debilidade das defesas imunológicas próprias destes indivíduos, porém não nos que exibem excesso de peso.

As conjunturas nutricionais são certamente opostas, com exageros num caso e limitações no outro. Um romano descartaria "a priori", para manter o espírito latino, qualquer vínculo ou analogia entre os dois grupos. No entanto, a literatura atual não deixa dúvidas de que a inflamação persegue muitos obesos e desnutridos. Mais ainda, alguns dos mediadores bioquímicos envolvidos são rigorosamente os mesmos.

* Professor Associado de Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Leptina

Três importantes hormônios foram descritos no tecido adiposo nos últimos dez anos, a saber leptina, responsável pela queda da ingestão alimentar quando há excesso de gordura tecidual (e de sua produção), a resistina, relacionada com a resistência insulínica e o diabetes, e a adiponectina, que, contrariamente a esta última favorecerá a oxidação da gordura e a ação insulínica.^{1,2}

Desses, a leptina é de longe a mais estudada, até porque a ela se atribuem modestamente múltiplas interações sobre a resposta endócrina (principalmente hormônios femininos), neurológica, e inflamatória/imunológica inclusive. Ela só não se converteu num "best seller", no sentido literal da expressão, porque as tentativas de vendê-la para uso terapêutico na obesidade, como supressora do apetite, não encontraram o sucesso esperado.

Só em raras circunstâncias, o ser humano perde peso sustentadamente com tal suplementação, diferentemente dos animais que reagem prontamente a esse hormônio.

O que tem a leptina a ver com inflamação? Além de atuar como agente inflamatório de mérito próprio, sua secreção está relacionada à produção, pelo próprio tecido adiposo ou indiretamente por outros órgãos, do TNF- α , dos receptores solúveis TNF-R1 e TNF-R2, e de proteínas da fase aguda como proteína C-reativa, seroamiloide A e muitas outras.^{3,4}

E os magros com escasso tecido gorduroso, o que têm em comum com os obesos hiperprodutores de leptina? Muito mais que se cogitava até recentemente. Também desnutridos podem exibir respostas exageradas à leptina, com intensa supressão do apetite que falta nos seus colegas fisicamente mais avantajados. Há evidências associando os dois fenômenos na desnutrição da insuficiência renal crônica⁵ e na caquexia tumoral das neoplasias de pulmão.⁶

Neste contexto, a pesquisa farmacêutica concenente à leptina, e há grandes empresas internacionais investindo polpudas somas nessa área, talvez não deva restringir-se a seus análogos, de potencial interesse no manejo da obesidade. Antagonistas da leptina poderão ser futuramente de igual utilidade, a se confirmar o papel desse hormônio no catabolismo de determinadas enfermidades crônicas.

TNF- α

Esse é um dos mediadores paradigmáticos da deterioração orgânica na sepse, no choque, na AIDS e em numerosas outras instâncias. De fato, algumas unidades de cuidados intensivos no exterior utilizam tal dosagem na estimativa do risco de mortalidade em enfermos críticos, concentrações elevadas sendo indicio de mau prognóstico.

O desnutrido está sujeito à invasão da sua corrente sanguínea e tecidos pelo TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-6, caso se acometa de infecção aguda grave. Suspeita-se de que infecções crônicas de baixo grau, como escaras de decúbito em idosos, translocação bacteriana aumentada por atrofia persistente da mucosa intestinal e câncer com comprometimento sistêmico também possam ser responsáveis por esse fenômeno.^{6,7}

E no obeso sem escaras, desnutrição, câncer, translocação, atrofia intestinal nem infecção aguda? O TNF- α parece ser elemento intrínseco da auto-regulação do tecido lipídico, funcionando como agente adipostático. Por inibir a lipase lipoprotéica, enzima chave para a transferência de gorduras plasmáticas para os tecidos, ele limitaria por retro-alimentação ("feed-back") o armazenamento subsequente de adiposidade em indivíduos já gordos.⁸

Isso não impede que esse agente, como ativador potente da cascata citoquímica, não gere um estado inflamatório crônico nos gordos, que não se associa a dor, febre, rubor local nem a outras conseqüências visíveis aos olhos de um romano (de não-romanos tampouco). Por isso mesmo, tal síndrome permaneceu oculta durante milênios, até que os modernos recursos de bioquímica e biologia molecular viessem a desmascará-la.

Inibidores do TNF já se encontram no mercado há diversos anos, como a talidomida e o infliximab (REMICADE®), porém até o momento não são preconizados para transtornos nutricionais, dada a falta de indicações claras. É possível que mudanças venham a ocorrer, à medida que os conhecimentos na área avançassem.

Desordens imuno-hematológicas

Há mais de meio século, conhece-se que desnutridos graves, sejam eles adultos ou crianças, tendem a padecer de atrofia de órgãos linfóides e linfopenia, ao lado de anormalidades funcionais de neutrófilos e macrófagos, incluindo-se os monócitos.⁹ A superveniência de infecção deixa ainda mais expostas essas deficiências.¹⁰ Há muito se conhece também que estados alérgicos e inflamatórios crônicos, como asma, rinite e eczemas, se associam à eosinofilia.

A linfopenia não é observada nos gordos, porém tanto a eosinofilia quanto alterações funcionais de leucócitos já foram estabelecidas.¹¹ Há razões para se acreditar, portanto, que essa seja uma população cronicamente inflamada, sobrecarregada por transtornos imunoalérgicos só parcialmente elucidados e possivelmente mais vulnerável a complicações microbianas, gerando certa analogia como demonstrado para os desnutridos.

Efeitos clínicos e cirúrgicos

Não, o mecanismo de morte usual de obesos graves não é broncopneumonia nem diarreia, ao contrário do classicamente registrado para os excessivamente magros, tampouco pagam os gordos maior ônus às infecções prevalentes na comunidade como sarampo e tuberculose.

Na experiência cirúrgica com intervenções bariátricas, executadas em portadores e obesidade III (a modalidade mais avançada), as intercorrências bacterianas sistêmicas não são desproporcionais ao porte da intervenção. A maioria dos pacientes tem alta após dois ou três dias, sem problemas e com muito boa recuperação.¹² Apenas secreções da ferida cirúrgica são observadas amíde nessas circunstâncias, porém não se pode descartar fatores locais como a espessura inusitada do pâncreo adiposo e sua natural pobreza vascular, que dificultam a cicatrização e ensejam agressões por patógenos cutâneos.

Algumas nuvens mais cinzentas pairam no ar, não obstante. Na experiência não publicada de alguns grupos (JW Greve e também S. Shikora, comunicação pessoal), assim como na deste autor, aqueles poucos obesos que vêm a adquirir infecção intra-abdominal cursam de forma particularmente tumultuada. Deiscências, fistulas e abscessos cavitários pós-operatórios parecem comportar-se de maneira mais temível, com freqüente choque séptico e internações especialmente prolongadas, em operações benignas de porte equivalente executadas em pacientes semelhantes, bem nutridos e relativamente jovens, que não são grandes obesos.

Problemas mecânicos relacionados ao maior volume e profundidade da cavidade abdominal e dificuldades para o diagnóstico precoce motivadas pelas evidentes limitações dos métodos de imagem como tomografia, ultra-sonografia e ressonância nos muito corpulentos podem fornecer parte da chave da questão. Ainda assim resta a desconfiança, incentivada pelas publicações aqui resenhadas, que a distância metabólica e imunológica entre os grandes obesos e os muito desnutridos, no que tange à defesa orgânica, talvez não seja tão gigantesca quanto as aparências externas sugerem.

Referências

1. INVITTI C. Obesity and low-grade systemic inflammation. *Minerva Endocrinol.* 27:209-14, 2002.
2. DAS UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 17:953-66, 2001.
3. BARBEAU P., LITAKER M.S., WOODS K.F., LEMMON C.R., HUMPHRIES M.C., OWENS S., GUTIN B. Hemostatic and inflammatory markers in obese youths: effects of exercise and adiposity. *J Pediatr.* 141:415-20, 2002.
4. NORTON P. A. Effect of serum leptin on nutritional status in renal disease. *J Am Diet Assoc.* 102:1119-25, 2002.
5. ALEMAN MR, SANTOLARIA F, BATISTA N, DE LA VEGA M, GONZALEZ-REIMERS E, MILENA A, LLANOS M, GOMEZ-SIRVENT JL. Leptin role in advanced lung cancer. A mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition? *Cytokine* 19:21-6, 2002.
6. PERIER C, GRANOUILLET R, CHAMSON A, GONTHIER R, FREY J. Nutritional markers, acute phase reactants and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in elderly patients with pressure sores. *Gerontology.* 48:298-301, 2002.
7. ITO H, MIKI C. Profile of circulating levels of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 in colorectal cancer patients. *Scand J Gastroenterol.* 34:1139-43, 1999.
8. BULLO M, GARCIA-LORDA P, PEINADO-ONSURBE J, HERNANDEZ M, DEL CASTILLO D, ARGILES JM, SALAS-SALVADO J. TNF alpha expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26:652-658, 2002.
9. IKEDA S, SAITO H, FUKATSU K, INOUE T, HAN I, FURUKAWA S, MATSUDA T, HIDEURA A. Dietary restriction impairs neutrophil exudation by reducing CD11b/CD18 expression and chemokine production. *Arch Surg.* 136:297-304, 2001.

10. IKEDA S, SAITO H, INOUE T, FUKATSU K, HAN I, FURUKAWA S, MATSUDA T, HIEMURA A. Malnutrition impairs CD11b/CD18 expression on circulating polymorphonuclear neutrophils and subsequent exudation into inflammatory sites in the early phase of glycogen-induced murine peritonitis. **J Parenter Enteral Nutr**, 24:276-9, 2000.
11. COTTAM DR, Schaeffer PA, Shaftan GW, Velcu I, Angus LD. Effect of surgically induced weight loss on leukocyte indicators of chronic inflammation in morbid obesity. **Obes Surg**, 12:335-342, 2002.
12. FAINTUCH J, RUDNER MA, MACHADO PLRC, MATSUDA M, GARRIDO JR AB, GAMA-RODRIGUES JJ. Influence of bariatric surgery on comorbidities and complications. **Obes Surg** 12:486, 2002.

Correspondência para:

thomaz@medbolsa.com.br