

Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave

Effects of copper, zinc and magnesium deficiency on the immune system of severely malnourished children

Érika Michelle C. de Macêdo¹, Marco Antônio F. Amorim², Alyne Cristine S. da Silva³, Célia Maria M. B. de Castro⁴

RESUMO

Objetivo: Esclarecer as repercussões da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças desnutridas graves.

Fontes de dados: Foi realizada revisão bibliográfica mediante consulta às bases de dados Pubmed Medline, Lilacs e SciELO, selecionando-se publicações científicas recentes, da última década, e representativas do tema por meio dos descritores: desnutrição infantil, cobre, zinco, magnésio e sistema imune.

Síntese dos dados: Os micronutrientes são compostos orgânicos essenciais. Além de sua função regulatória, atuam de maneira decisiva na modulação da resposta imune. Sua deficiência pode ocorrer devido à ingestão inadequada ou associada a doenças específicas. Quando associada à desnutrição, a multideficiência de minerais pode acarretar disfunções imunológicas e aumento na suscetibilidade a infecções, afetando gravemente a eficácia de intervenções terapêuticas. Cobre, zinco e magnésio atuam como cofatores de enzimas responsáveis tanto por diversas atividades metabólicas como na resposta imune inata e adquirida, além do papel importante na maturação dos tecidos e células linfoides. Sua deficiência acarreta neutropenia e linfopenia, comprometendo a imunocompetência.

Conclusões: As alterações ocasionadas pelos déficits séricos dos minerais cobre, zinco e magnésio comprometem o funcionamento do sistema imune, levando à imunossupres-

são. A reposição desses elementos no manejo da desnutrição grave, como preconizada pela Organização Mundial da Saúde, é essencial, uma vez que tais alterações podem ser reversíveis.

Palavras-chave: minerais; sistema imunológico; transtornos da nutrição infantil.

ABSTRACT

Objective: To report the effects of the deficiency of copper, zinc and magnesium on the immune system of severely malnourished children.

Data source: A literature review was performed by consulting the databases Pubmed Medline, Lilacs and SciELO, using the descriptors: child malnutrition, copper, zinc, magnesium and immune system. Representative studies published during the last decade were chosen.

Data synthesis: Micronutrients are essential organic compounds. Besides their regulatory function, the minerals act on the modulation of the immune response. Their deficiency may be due to inadequate intake or associated with specific diseases. When combined with malnutrition, a multiminer deficiency can cause immune dysfunction and increased susceptibility to infections, altering the effectiveness of therapeutic interventions. Copper, zinc and magnesium act as co-factors of both enzymes responsible for several metabolic activities and associated to the innate and acquired immune response. These minerals also play an

Instituições: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP); Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

¹Mestranda do Programa de Pós-graduação em Nutrição da UFPE; Nutricionista do IMIP, Recife, PE, Brasil

²Doutor em Nutrição da UFPE; Professor Adjunto do Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte do Centro Acadêmico de Vitória da UFPE, Recife, PE, Brasil

³Mestre em Nutrição pela UFPE; Nutricionista do IMIP, Recife, PE, Brasil

⁴Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará; Professora Adjunta de Medicina Tropical da UFPE, Recife, PE, Brasil

Endereço para correspondência:

Érika Michelle C. de Macêdo

Rua Múcio Uchoa Cavalcante, 470, apto. 202A – Engenho do Meio
CEP 50730-670 – Recife/PE

E-mail: erikamichellec@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 27/2/2009

Aprovado em: 8/7/2009

important role in the maturation of lymphoid tissues and cells. Their deficiency causes neutropenia and lymphopenia, decreasing the immunocompetence.

Conclusions: Deficits of serum copper, zinc and magnesium affect the function of the immune system, leading to immunosuppression. The replacement of these elements in the management of severe malnutrition, as recommended by the World Health Organization, is essential, since such changes may be reversible.

Key-words: minerals; immune system; child nutrition disorders.

Introdução

Os micronutrientes são compostos orgânicos essenciais para replicação celular, crescimento e desenvolvimento dos sistemas fisiológicos⁽¹⁾. Sua deficiência pode ocorrer devido à ingestão inadequada ou associada a doenças específicas⁽²⁾. Além de sua função regulatória, atuam de maneira decisiva na modulação da resposta imune^(2,3). Em especial, os minerais têm um papel crítico nesse sistema, agindo em inúmeras atividades enzimáticas⁽⁴⁾.

No cenário epidemiológico, a desnutrição energético-proteica (DEP) é a causa mais comum de imunodeficiência secundária^(5,6). Carências nutricionais envolvem, geralmente, escassez de proteínas, calorias e vários micronutrientes⁽⁷⁾. Estudos sobre desnutrição apontam deficiências graves, principalmente de vitamina A e dos minerais cobre, zinco e magnésio⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Nas sociedades modernas, as crianças constituem um dos grupos mais vulneráveis da população, uma vez que são expostas a situações de alto risco para problemas nutricionais durante seu crescimento^(11,12). O déficit nutricional é responsável, direta ou indiretamente, por mais de 60% das 10 milhões de mortes que acometem crianças menores de cinco anos, causadas, em sua maioria, por doenças infecciosas, como a diarreia. A nutrição adequada é um dos fatores de maior impacto na saúde infantil^(10,11).

A incidência de doenças infecciosas na infância é um problema de saúde pública em países em desenvolvimento⁽⁶⁾. Em áreas desfavorecidas, condições precárias de saneamento somadas à alta prevalência de déficit nutricional e à reduzida oferta de tratamento acarretam aumento da gravidade e duração das infecções⁽¹³⁾.

Desta forma, a carência de micronutrientes durante a infância pode induzir a déficits na maturação biológica⁽¹⁴⁾,

em especial dos sistemas nervoso⁽¹⁵⁾ e imune^(3,16). Quando associada à DEP, a multideficiência de minerais pode afetar gravemente a eficácia de intervenções terapêuticas⁽¹⁴⁾.

Cobre, zinco e magnésio têm ação regulatória sobre o sistema imunológico. Na desnutrição grave, esses micronutrientes encontram-se reduzidos^(9,10), o que pode acarretar disfunções imunológicas^(3,16) e aumento na suscetibilidade a infecções^(3,15).

Desta forma, entender os mecanismos subjacentes pelos quais esses minerais atuam sobre o sistema imune e compreender a inter-relação entre desnutrição, micronutrientes e sistema imune pode possibilitar intervenções terapêuticas mais efetivas. Por serem ainda incipientes as pesquisas desenvolvidas acerca do tema, o presente estudo buscou esclarecer as repercussões da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. Para isso, foi realizada revisão bibliográfica mediante consulta às bases de dados Pubmed Medline, Lilacs e SciELO, nas quais foram selecionadas publicações científicas da última década e representativas sobre o tema, utilizando-se os descritores: desnutrição infantil, cobre, zinco, magnésio e sistema imune.

Sistema imune

O sistema imune de mamíferos inclui um complexo conjunto de células e de moléculas que interagem para fornecer a proteção contra micróbios patogênicos (bactérias, vírus, parasitas)⁽¹⁷⁾. Esse sistema compreende dois componentes principais: o sistema imune inato e o adquirido⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

A defesa inata está presente desde o nascimento, não é específica e pode responder aos diferentes agentes da mesma forma sem produzir células de memória. Compreende barreiras estruturais (pele e membranas mucosas) e fisiológicas (pH e níveis de oxigênio). Em adição, células fagocitárias e outros leucócitos, como as células *natural killer* (NK), estão envolvidas diretamente na fagocitose, pinocitose, morte celular e resposta inflamatória. Tais processos não são influenciados pelo contato prévio com o agente infeccioso e formam a primeira linha de defesa do organismo, eliminando células infectadas por vírus e células tumorais, retardando o estabelecimento da infecção⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

As células de maior destaque na resposta imune inata são os neutrófilos e macrófagos. Os macrófagos produzem citocinas, proteínas sinalizadoras que recrutam outras células inflamatórias, como os neutrófilos, durante o desencadeamento da resposta imune. Interferons (IFN), interleucinas

(IL) e o fator de necrose tumoral (TNF- α e TNF- β) são as principais citocinas envolvidas na resposta imune. As células NK reagem rapidamente à presença de células infectadas por vírus e agem também eliminando determinados tipos de células tumorais⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

A resposta imune adquirida atua por maior período do que a inata e apresenta especificidade e memória. Essa defesa fornece uma proteção mais efetiva contra patógenos por sua habilidade de memorizar e reconhecer expressivo número de antígenos. É composta por células de memória B e T. As células B contribuem para a resposta imune por meio da secreção de anticorpos ou imunoglobulinas que são subdivididas em cinco classes: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM (imunidade humoral) e as células T, na imunidade mediada por células. As células T apresentam-se em populações funcionais distintas: células T *helper* (CD4, também chamada Th) e células T citotóxicas (CD8 – divididas em citotóxicas e supressoras)⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Durante a infância, o timo e a medula óssea constituem os principais tecidos linfoides, responsáveis pela síntese e maturação das células linfoides⁽¹⁷⁾. A integridade desses órgãos é primordial para uma resposta imune eficaz na infância. A imunodeficiência é expressa por leucopenia, linfopenia, redução no número de células T e das subpopulações CD4 e CD8, além da inversão na relação entre linfócitos T *helper* e supressor⁽²¹⁾.

Epidemiologia da carência de micronutrientes

Nos últimos anos, estudos apontam as implicações epidemiológicas da deficiência de micronutrientes comparando-as à de macronutrientes. A maioria dessas deficiências é subclínica, fenômeno chamado de “fome oculta”^(15,22).

São escassos os estudos que relacionam o perfil de micronutrientes e a saúde infantil no Brasil. Em 2003, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) revelou que a deficiência de micronutrientes (vitaminas e minerais) foi uma das responsáveis por cerca de 1 milhão de óbitos de crianças, além de contribuir para o acometimento cognitivo de cerca de 100 milhões e para o nascimento de aproximadamente 250 mil crianças com malformações⁽²³⁾.

O período que compreende o final da gestação, a lactação e os primeiros anos de vida é a fase mais vulnerável do processo de crescimento e desenvolvimento. Por ser um período crítico de desenvolvimento de diversos sistemas fisiológicos, a deficiência de micronutrientes pode repercutir

de maneira deletéria em várias respostas orgânicas, incluindo o sistema imune^(3,14). A ingestão adequada de elementos traços é necessária para a função eficiente do sistema imune^(3,15). Assim, crianças com deficiência de minerais são mais suscetíveis a desenvolver infecções frequentes e mais graves, desencadeando um ciclo vicioso de desnutrição e infecções recorrentes^(3,6,15).

Desnutrição energético-proteica (DEP): apresentação e realidade

A DEP é definida como uma condição patológica resultante de baixa ingestão de macro e micronutrientes e está associada a infecções, acometendo frequentemente crianças menores de cinco anos⁽²⁴⁾. A desnutrição grave apresenta-se de três formas: marasmática, kwashiokor e a kwashiokor-marasmática. O marasmo ocorre frequentemente em lactentes, caracterizando-se por reduzido tecido subcutâneo. Crianças marasmáticas são geralmente pequenas para idade, têm membros delgados devido à atrofia muscular, apetite variável e, na maioria das vezes, apresentam-se irritadas. O kwashiokor caracteriza-se por alterações na pele, edema, cabelos quebradiços e hepatomegalia. O marasmo-kwashiokor ou desnutrição mista é a forma intermediária, com sinais clínicos de ambas as formas⁽²⁴⁾.

Até o século 19, acreditava-se que o edema da forma clínica kwashiokor ocorria devido aos baixos níveis de albumina e proteínas. Entretanto, atualmente, acredita-se que o edema possa ser ocasionado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a sua eliminação⁽²⁵⁾. Esse desequilíbrio poderia acarretar diminuição das defesas antioxidantes, que ocorre durante a desnutrição, particularmente quando associada a infecções graves. O aumento nas EROs circulantes provocaria lesão no endotélio vascular, com aparecimento de edema. Assim, infecções graves podem funcionar como deflagradoras de edema causado pela agressão das EROs ao endotélio vascular^(25,26). Tal abordagem trouxe novas perspectivas para a prática clínica em relação à suplementação de micronutrientes⁽²⁵⁾.

Apesar do crescente interesse nos problemas nutricionais relacionados ao excesso de peso, a desnutrição infantil ainda é prevalente em boa parte do mundo. Associada à pobreza e às desigualdades sociais, é um fator expressivo de mortalidade de crianças nos países em desenvolvimento, a despeito dos esforços realizados nas últimas décadas para reduzir sua incidência⁽¹³⁾. Dados da literatura apontam redução significativa na prevalência da DEP⁽²⁵⁾. Na população brasileira, segundo

a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS, 2006), a prevalência da desnutrição em crianças menores de cinco anos, segundo o indicador altura para idade (A/I), foi reduzida de 13% em 1996 para 7% em 2006. Em relação ao indicador peso para altura (P/A), foi encontrado um percentual de 1,5%, redução de 50% em relação a 1996⁽²⁷⁾.

Ademais, o índice de mortalidade hospitalar permaneceu inalterado nas últimas décadas^(10,25). Os óbitos, em torno de 20%, ocorrem principalmente em desnutridos graves. Esse valor está muito acima do preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a qual aponta um limite de 5%⁽¹⁰⁾. Com o intuito de reduzir essas altas taxas de mortalidade em nível hospitalar, a OMS publicou, em 1999, um protocolo com diretrizes para o atendimento e tratamento desses pacientes. Suas determinações objetivavam assegurar a retomada do crescimento, buscando condições para a completa reabilitação nutricional e diminuição da permanência hospitalar^(9,10).

Após sua publicação em 1999, vários países do mundo implementaram o manual. Estatísticas mundiais mostram redução média da mortalidade hospitalar, de 30 para 5%, com a sua aplicação^(8,9). No Nordeste brasileiro, especificamente em Recife, o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) passou a aplicar o Manual a partir de dezembro de 2000. Em 2001, Falbo e Alves verificaram que a taxa de letalidade hospitalar foi menor nas crianças tratadas segundo o Manual (16,2 *versus* 33,8% antes da sua implementação)⁽¹⁰⁾.

Dentre as diversas condutas desse protocolo, destaca-se a correção das deficiências de micronutrientes com solução de eletrólitos/minerais, denominado Resomal (*Reidration Solution for Malnutrition*), adicionada ao preparado alimentar e ao soro de reidratação oral para a criança desnutrida grave. Devido à magnitude das alterações que ocorrem nas concentrações de eletrólitos, minerais e elementos traços, principalmente potássio, sódio, cobre, zinco e magnésio, em consequência da desnutrição, estes são adicionados à solução como forma de suplementação^(9,10).

Interação: desnutrição e sistema imune

Uma alimentação balanceada é essencial para o desenvolvimento do sistema imunológico⁽⁷⁾. Os efeitos da deficiência de nutrientes sobre a resposta imune dependem da magnitude, duração e do período do agravo. Crianças são particularmente vulneráveis aos efeitos da DEP e

apresentam maior morbimortalidade devido a doenças infecciosas^(3,15). As repercussões da desnutrição sobre os mecanismos de defesa na criança diferem daquelas que ocorrem no adulto, uma vez que a infância é caracterizada como um período crítico para o desenvolvimento da defesa imunológica. Sendo assim, agravos nutricionais nesse período acarretarão reduzida resposta imune, a qual pode se manter em longo prazo.

Durante a vida fetal e a infância, quando se inicia a fase de desenvolvimento do sistema imune, há maior vulnerabilidade. Ao nascimento, o sistema imune é imaturo⁽³⁾ e seu desenvolvimento está diretamente relacionado aos nutrientes; assim sendo, a resposta específica aos patógenos e agentes pode estar alterada pela desnutrição⁽⁷⁾. Estudo experimental realizado por Melo *et al* encontrou prejuízos na defesa oxidante e antioxidante de ratos adultos submetidos à desnutrição no período neonatal em relação ao grupo controle, mesmo após a recuperação nutricional, sendo avaliados o superóxido e o óxido nítrico para a atividade oxidante e a enzima superóxido dismutase quanto à atividade antioxidante⁽²⁸⁾.

Os componentes necessários para gerar uma resposta imunológica eficaz estão reduzidos diante de uma nutrição desequilibrada^(5,7). Observações realizadas tanto em estudos experimentais quanto em humanos privados de micronutrientes específicos têm confirmado o papel crucial dos minerais na manutenção da imunocompetência. Esses trabalhos demonstraram que a reposição do nutriente deficiente à dieta pode restaurar a função imune e aumentar a resistência à infecção⁽⁷⁾.

O êxito da resposta imune requer a participação e a coordenação de células não-específicas e específicas⁽²¹⁾, as quais são determinadas pela nutrição⁽¹⁶⁾. Assim, a desnutrição tem efeitos adversos sobre os mecanismos imunológicos, aumentando a suscetibilidade às infecções e estabelecendo um ciclo vicioso. Com o agravamento do estado nutricional por diminuição da ingestão, há aumento das perdas, má absorção e comprometimento da mobilização dos estoques corporais^(6,13,16).

Mecanismo de ação do cobre e repercussões de sua deficiência sobre o sistema imune

O cobre é um micromineral essencial e um importante constituinte do sangue. Encontra-se em maior concentração no fígado, cérebro, coração e rim. Está bem distribuído nos

alimentos, sendo suas maiores fontes: crustáceos, nozes, sementes, legumes, farelo e gérmen dos cereais e vísceras. O leite humano contém aproximadamente dez vezes mais cobre do que o leite de vaca, além de ser mais biodisponível^(29,30).

A deficiência de cobre em seres humanos é muito rara, sugerindo que a ingestão dietética é suficiente para prevenir sua carência. Entretanto, a deficiência do mineral é observada em circunstâncias especiais, como: lactentes recuperando-se de desnutrição, lactentes prematuros e de baixo peso ao nascimento alimentados com fórmulas lácteas e pacientes recebendo nutrição parenteral total prolongada⁽³⁰⁾.

Evidências recentes indicam sua influência sobre a função imunológica^(11,30). O cobre desempenha papel importante na maturação dos tecidos linfóides. Atua também como cofator para a enzima superóxido dismutase (SOD), enzima chave na defesa antioxidante^(31,32). O cobre livre no plasma é um agente catalizador de espécies reativas de oxigênio. Em crianças eutróficas, o organismo evita o efeito oxidante desses metais, mantendo-os ligados a proteínas e, no caso do cobre, à ceruloplasmina. Contudo, Agudelo *et al* observaram, em crianças gravemente desnutridas edematosas, níveis elevados de cobre livre e concentrações significativamente menores de ceruloplasmina, tanto em comparação ao grupo controle quanto ao grupo marasmático⁽²⁶⁾, sugerindo ser esse o fator desencadeante do edema na desnutrição do tipo kwashiorkor.

Existem evidências de que, diante da redução dos níveis séricos de cobre, há depleção da atividade antioxidante. Thakur *et al* e Tatli *et al* verificaram, em crianças gravemente desnutridas, redução significativa nos níveis séricos de cobre e na atividade da enzima SOD, quando comparadas ao grupo controle^(32,33). Takur *et al* encontraram ainda associação positiva entre baixos índices de cobre e aumento dos episódios diarreicos⁽³²⁾. Portanto, sugere-se que a depleção de cobre contribua para uma maior suscetibilidade a infecções. Além disso, devido à diminuição da atividade da enzima SOD, os baixos índices de cobre podem levar ao excesso da produção de radicais livres, ocasionando danos no DNA nuclear e mitocondrial, na membrana lipídica celular e nas proteínas intracelulares, culminando na morte celular⁽³³⁾, o que, de acordo com evidências recentes, contribui para a formação de edema em crianças desnutridas.

Mecanismo de ação do zinco e repercussões de sua deficiência no sistema imune

O zinco é um elemento traço com diversas funções no organismo humano. É importante para o funcionamento

adequado do metabolismo^(22,32,33), necessário à reprodução, diferenciação celular, crescimento^(22,34), desenvolvimento^(34,35), reparação tecidual e defesa imunológica^(5,34,36,37), além de ser constituinte de mais de 300 enzimas⁽³⁴⁾ que participam do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas e da síntese e degradação dos ácidos nucleicos^(1,38).

A deficiência de zinco é considerada um problema nutricional mundial, afetando países desenvolvidos e em desenvolvimento^(39,40). Atinge cerca de um terço da população mundial e é frequente na DEP. Em crianças, aproximadamente 800 mil óbitos por ano estão relacionados à carência desse mineral^(2,11).

A necessidade de zinco pode ser maior em crianças⁽³⁹⁾ devido ao rápido crescimento⁽⁴¹⁾, sobretudo naquelas com baixo peso ao nascer⁽²¹⁾. Ainda, seus níveis reduzidos na dieta, consequentes à pobreza e aos hábitos alimentares com baixa oferta de proteína animal^(34,40), submetem as crianças dos países subdesenvolvidos a um alto risco dessa deficiência⁽²¹⁾. Uma alimentação pobre em proteínas e calorias e rica em cereais, os quais inibem a absorção de zinco⁽⁴²⁾, potencializam os efeitos deletérios de sua carência.

Neste sentido, Anderson *et al* observaram que, dentre 187 crianças desnutridas com seis meses a três anos, 73% apresentaram deficiência de zinco ($<9,9 \mu\text{mol/L}$)⁽⁴³⁾. Amesty-Valbuena *et al* e Thakur *et al* verificaram que as concentrações séricas de zinco em crianças de zero a cinco anos com desnutrição grave mostraram redução significativa de níveis plasmáticos em comparação ao grupo controle, mais pronunciada em crianças com kwashiorkor^(32,38).

O papel do zinco no sistema imunológico⁽⁴⁴⁾, principalmente na redução de infecções, vem sendo investigado. Borges *et al*, ao estudarem crianças de um a cinco anos, de baixa renda, encontraram concentrações séricas médias de zinco significativamente inferiores naquelas com relato de diarreia ($125 \pm 43 \mu\text{L/dL}$), quando comparadas às crianças nas quais a diarreia não foi referida ($155 \pm 58 \mu\text{L/dL}$)⁽⁴⁵⁾.

No sistema imune, pelo fato de as células específicas e não-específicas apresentarem alta proliferação, o zinco desempenha papel fundamental no processo de transcrição, tradução e replicação do DNA⁽⁴⁶⁾. Em adição, o zinco, em conjunto com o cobre, participa da estrutura da enzima SOD, sendo sua atividade reduzida pela deficiência desse mineral^(37,47).

Evidências apontam comprometimento no processo de fagocitose realizado por macrófagos e neutrófilos na lise celular mediada pelas células NK e na atividade antioxidante da SOD^(20,46). De acordo com Wintergerst *et al*, em estudos

com humanos, há redução na produção de interferon, IL-2 e TNF- α ⁽⁴⁾. Nessas condições, parece ocorrer diminuição dos efeitos quimiotáticos e bactericidas.

Wieringa *et al* analisaram os efeitos da deficiência de zinco sobre a produção de citocinas imunorreguladoras em crianças e concluíram haver significativa redução de células brancas e da IL-6⁽⁴⁸⁾, a qual atua tanto na imunidade humoral quanto na mediada por células, uma vez que estimula a síntese de anticorpos, a proliferação de células T, a ativação do mecanismo natural de morte celular e citotoxicidade. Logo, a deficiência de zinco afeta tanto a imunocompetência mediada por células quanto a humoral em crianças.

Além disso, a deficiência de zinco pode ocasionar atrofia do timo⁽⁵⁾ e de outros órgãos linfoides, acarretando diminuição da proliferação de linfócitos, reconhecida como linfocitopenia⁽³⁷⁾, o que reduz a ação citolítica das células T e diminui a relação das células CD4⁺/CD8⁺⁽⁴⁶⁾. Tal modificação pode contribuir, conforme verificado por Prasad *et al*, com o desequilíbrio do sistema imunológico, afetando sua regulação e resposta^(12,44).

O efeito da suplementação de zinco, mesmo por curtos períodos, pode melhorar a defesa imune desses pacientes. Resultados satisfatórios dessa suplementação foram vislumbrados por Makonnen *et al* em 150 crianças com idade entre seis e 60 meses, internadas com DEP e suplementadas com 10mg de zinco elementar durante três meses. A suplementação resultou em uma significativa redução de diarreia, febre, infecções respiratórias e de pele, com melhora clínica da anemia e dos episódios de vômitos⁽⁴⁹⁾.

Mecanismo de ação do magnésio e repercussões de sua deficiência sobre o sistema imune

O magnésio é um elemento essencial, que desempenha papel fundamental nas atividades enzimáticas⁽⁵⁰⁾. Atua como cofator em mais de 300 reações metabólicas, como no

metabolismo energético e proteico, glicólise e síntese de adenosina trifosfato. Atua, ainda, na estabilidade da membrana neuromuscular e cardiovascular e como regulador fisiológico da função hormonal e imunológica⁽⁵¹⁾. Evidências apontam que o magnésio tem papel-chave na imunidade, agindo tanto na resposta imune inata quanto na adquirida⁽⁵²⁾. Os alimentos fonte de magnésio são as leguminosas, nozes, amêndoas e vegetais folhosos verde-escuros⁽⁵⁰⁾.

A deficiência de magnésio é relacionada a prejuízos na função imune celular^(51,52). Bussiére *et al* observaram, em ratos com deficiência de magnésio, ativação das células da resposta imune inata, como macrófagos, neutrófilos e células endoteliais⁽⁵³⁾. Malpuech-Brugère *et al* e Kabashima *et al* notaram que a deficiência grave desse mineral em ratos induziu, após alguns dias, a ativação de macrófagos, liberação de citocinas pró-inflamatórias e maior produção de EROs^(54,55). Tal condição é deletéria, pois acarreta aumento expressivo da produção de EROs e de citocinas pró-inflamatórias, com consequente disfunção endotelial e edema.

Conclusões

As alterações desencadeadas pelos déficits séricos dos minerais cobre, zinco e magnésio comprometem o funcionamento do sistema imunológico, podendo ocasionar um estado de imunossupressão. Há, ainda, a possibilidade do aparecimento de doenças oportunistas e infecciosas e de redução da proteção antioxidante, fatores que podem contribuir para a fisiopatologia da desnutrição. Sendo assim, a oferta desses minerais no tratamento de crianças desnutridas graves é importante, pois, além de melhorar a resposta imune combatendo infecções, atua no combate aos EROs, possibilitando a regressão do edema e a reversão do quadro clínico. Ademais, são necessários estudos para verificar a eficácia do Manual de Atendimento da Criança com Desnutrição Grave em Nível Hospitalar da OMS sobre o sistema de defesa antioxidante.

Referências bibliográficas

1. Silva LS, Thiapó AP, Souza GG, Saunders C, Ramalho A. Micronutrients in pregnancy and lactation. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2007;7:237-44.
2. Black R. Micronutrient deficiency: an underlying cause of morbidity and mortality. *Bull World Health Organ* 2003;81:79.
3. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1119-28.
4. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51:301-23.
5. Llovera D, Rodríguez LS. Subpoblaciones linfocitarias en preescolares venezolanos de alto nivel socioeconómico. *Arch Latinoam Nutr* 2004;54:196-202.
6. Scrimshaw NS. Historical concepts of interactions, synergism and antagonism between nutrition and infection. *J Nutr* 2003;133:316S-21S.

7. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 (Suppl 1):S66-9.
8. Weisstaub G, Medina M, Pizarro F, Araya M. Copper, iron, and zinc status in children with moderate and severe acute malnutrition recovered following WHO protocols. *Biol Trace Elem Res* 2008;124:1-11.
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Manual de atendimento da criança com desnutrição grave em nível hospitalar. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005.
10. Falbo AR, Alves JG, Batista Filho M, Cabral-Filho JE. Implementation of World Health Organization guidelines for management of severe malnutrition in a hospital in Northeast Brazil. *Cad Saude Publica* 2006;22:561-70.
11. Dantas BC, Veiga AP, Barroso GS, Jesus EF, Serpa RF, Moreira S *et al*. Associação entre concentrações séricas de minerais, índices antropométricos e ocorrência de diarreia entre crianças de baixa renda da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Rev Nutr* 2007;20:159-69.
12. Oliveira VA, Assis AM, Pinheiro SM, Barreto ML. Determinants of weight and linear growth deficits in children under two years of age. *Rev Saude Publica* 2006;40:874-82.
13. Cauás RC, Falbo AR, Correia JB, Oliveira KM, Montenegro FM. Rotavirus induced diarrhea in malnourished children hospitalized at the Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 2008;6 (Supl 1):S77-S83.
14. Thurlow RA, Winichagoon P, Pongcharoen T, Gowachirapant S, Boonpradern A, Manger MS *et al*. Risk of zinc, iodine and other micronutrient deficiencies among school children in North East Thailand. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:623-32.
15. Singh M. Role of micronutrients for physical growth and mental development. *Indian J Pediatr* 2004;71:59-62.
16. Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. *J Nutr* 2003;133:336S-40S.
17. Lima FA, Sampaio MC. The role of the thymus in the development of the immune system. *Pediatria (São Paulo)* 2007;29:33-42.
18. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol* 2008;10:37-54.
19. Li P, Yin YL, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *Br J Nutr* 2007;98:237-52.
20. Klaus-Helge IB, Lothar R. Zinc-altered immune function. *The J Clin Nutr* 2003;133:1452S-6S.
21. Garritano CR. Avaliação do uso de extrato de timo (timulina) em pacientes com neoplasia maligna submetidos ao tratamento cirúrgico. *Rev Col Bras Cir* 2007;34:225-31.
22. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr AA, Ricco RG, Del Ciampo LA *et al*. Nível sérico de zinco e sua associação com deficiência de vitamina A em crianças pré-escolares. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:512-7.
23. United Nations Children's Found [homepage on the Internet]. World hunger series 2006: hunger and learning. Vitamin & mineral deficiency: a global progress report. 2003. [cited 2008 Ago 16]. Available from: [http://www.unicef.org/lac/World_Hunger_Series_2006_Full\(1\).pdf](http://www.unicef.org/lac/World_Hunger_Series_2006_Full(1).pdf)
24. Guimarães RN, Watanabe S, Falcão MC, Cukier C, Magnoni CD. Child malnutrition prevalence in general hospital admission. *Rev Bras Nutr Clin* 2007;22:36-40.
25. Sarni RO, Souza FI, Catherino P, Kochi C, Oliveira FL, Nóbrega FJ. Tratamento da desnutrição em crianças hospitalizadas em São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51:106-12.
26. Agudelo GM, Cardona OL, Velasquez MR, Parra BE, Mireya AB, Gladis MM *et al*. Concentración sérica de cobre libre y ceruloplasmina en niños con desnutrición aguda grave antes de iniciar la terapia nutricional y al momento de recuperar el apetito en Turbo, Antioquia, Colombia. *Rev Chil Nutr* 2006;33:188-97.
27. Brasil – Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher (PNDS-2006). Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
28. Melo JF, Macedo EM, Silva RP, Viana MT, Silva WT, Castro CM. Efeito da desnutrição neonatal sobre o recrutamento celular e a atividade oxidante-antioxidante de macrófagos em ratos adultos endotoxêmicos. *Rev Nutr* 2008;21:683-94.
29. Koury JC, Donangelo CM. Homeostase de cobre e atividade física. *Revista de Educação Física* 2007;136:47-56.
30. Bonham M, O'Connor JM, Hannigan BM, Strain JJ. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *Br J Nutr* 2002;87:393-403.
31. Brandt CT, Leite CR, Manhaes-de-Castro FM, Macedo EM, Silva RP, Castro CM. Níveis de superóxido dismutase produzidos por monócitos em portadores de esquistossomose hepatoesplênica submetidos a esplenectomia, ligadura da veia gástrica esquerda e auto-implante de tecido esplênico no omento maior. *Rev Col Bras Cir* 2007;34:25-30.
32. Thakur S, Gupta N, Kakkar P. Serum copper and zinc concentrations and their relation to superoxide dismutase in severe malnutrition. *Eur J Pediatr* 2004;163:742-4.
33. Tatli MM, Vural H, Koc A, Kosecik M, Atas A. Altered anti-oxidant status and increased lipid peroxidation in marasmic children. *Pediatr Int* 2000;42:289-92.
34. Bhatnagar S, Natchu UC. Zinc in child health and disease. *Indian J Pediatr* 2004;71:991-5.
35. Peres PM, Koury JC. Zinco, imunidade, nutrição e exercício. *CERES* 2006;1:9-18.
36. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Dutta A, Dhingra U *et al*. Effect of zinc supplementation on mortality in children aged 1-48 months: a community-based randomised placebo controlled Trial. *Lancet* 2007;369:927-34.
37. Mafrá D, Cozzolino SM. The importance of zinc in human nutrition. *Rev Nutr Campinas* 2004;17:79-87.
38. Amesty-Valbuena A, Pereira-Medero N, Núñez-González JR, García D, Vicente de Villarroel M, Granadillo V *et al*. Concentraciones séricas de zinc en niños con diferentes grados de déficit nutricional. *Invest Clin* 2006;47:349-59.
39. Cesar TB, Wada SR, Borges RG. Zinc and the nutritional status in the aged. *Rev Nutr* 2005;18:357-65.
40. Silva AP, Vitolo MR, Zara LF, Castro CF. Efeito da suplementação de zinco a crianças de 1 a 5 anos de idade. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:227-31.
41. Santos EB, Amancio OM, Oliva CA. Estado nutricional, ferro, cobre e zinco em escolares de favelas da cidade de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53:323-8.
42. Gibson RS. Zinc: the missing link in combating micronutrient malnutrition in developing countries. *Proc Nutr Soc* 2006;65:51-6.
43. Anderson VP, Jack S, Monchy D, Hem N, Hok P, Bailey KB *et al*. Co-existing micronutrient deficiencies among stunted Cambodian infants and toddlers. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17:72-9.
44. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 2008;14:353-7.
45. Borges CV, Veiga AP, Barroso GS, Jesus D, Serpa RF, Moreira S *et al*. Associação entre concentrações séricas de minerais, índices antropométricos e ocorrência de diarreia entre crianças de baixa renda da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Rev Nutr* 2007;20:159-69.
46. Sena KC, Pedrosa LF. Zinc supplementation and its effects on growth, immune system, and diabetes. *Rev Nutr Campinas* 2005;18:251-9.
47. Raynério Costa M, Marreiro DN. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. *Rev Nutr* 2006;19:501-10.
48. Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, van der Ven-Jongekrijg J, van der Meer JW, Muhilal. Reduced production of immunoregulatory cytokines in vitamin A- and zinc-deficient Indonesian infants. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1498-504.
49. Makonnen B, Venter A, Joubert G. A randomized controlled study of the impact of dietary zinc supplementation in the management of children with protein-energy malnutrition in Lesotho. I: Mortality and morbidity. *J Trop Pediatr* 2003;49:340-52.
50. Bueno L. Effect of medium-chain triglycerides, fiber and calcium on the availability of magnesium and zinc by an *in vitro* method and response surface methodology. *Quim Nova* 2008;31:306-11.
51. Wilborn CD, Kerksick CM, Campbell BI, Taylor LW, Marcello BM, Rasmussen CJ *et al*. Effects of zinc magnesium aspartate (ZMA) supplementation on training adaptations and markers of anabolism and catabolism. *J Int Soc Sports Nutr* 2004;1:12-20.

52. Laires MJ, Monteiro C. Exercise, magnesium and immune function. *Magnes Res* 2008;21:92-6.
53. Bussiere FI, Gueux E, Rock E, Girardeau JP, Tridon A, Mazur A *et al*. Increased phagocytosis and production of reactive oxygen species by neutrophils during magnesium deficiency in rats and inhibition by high magnesium concentration. *Br J Nutr* 2002;87:107-13.
54. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Daveau M, Gueux E, Linard Ch, Rock E *et al*. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta* 2000;1501:91-8
55. Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Involvement of substance P, mast cells, TNF-alpha and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *J Oral Pathol Med* 2002;31:175-80.