

Modificação da resposta cutânea ao teste de hipersensibilidade tardia em desnutrição e câncer: estudo experimental

DAN L. WAITZBERG, ERNESTO LIMA GONÇALVES, ALBERTO JOSÉ DA SILVA DUARTE,
JOEL FAINTUCH, CARLA LEE ROCHA, LUCI R. BEVILACQUA

Unitermos: Neoplasia. Desnutrição. Resposta imunológica. Teste cutâneo.

Key words: Neoplasms. Malnutrition. Immune response. Skin-test.

RESUMO — O tumor maligno é capaz de interferir com os valores do peso da carcaça, da albumina sérica e dos testes de hipersensibilidade, o mesmo acontecendo com a desnutrição. Procurando distinguir os efeitos dos dois fenômenos, ratos *Wistar* adultos foram submetidos a diferentes manipulações nutricionais em associação com o implante de células de carcinossarcoma de Walker 256 (TU). Seis grupos de animais normais com resposta positiva ao *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH) foram estudados. Três grupos de ratos portadores de tumor foram submetidos a diferentes esquemas nutricionais: dieta aprotéica antes e depois do implante tumoral (grupo DDT); dieta aprotéica antes do implante, seguindo-se dieta normal (grupo DNT); dieta normal ao longo de todo o experimento (grupo NNT). Grupos controles sem tumor receberam os mesmos tratamentos nutricionais, constituindo os grupos DDC, DNC e NNC. O peso corpóreo dos ratos e da massa tumoral em evolução foram determinados diariamente; os testes KLH foram realizados periodicamente e a albumina sérica foi dosada no dia do sacrifício dos animais. Os resultados indicam que o tumor maligno produz acentuadas modificações na resposta imunológica; a desnutrição é responsável por anergia e perda de peso. Quando ambas as condições estão presentes, ocorrem perturbações mais acentuadas. A realimentação (grupos DNC e DNT) foi capaz de restabelecer o peso corpóreo e a resposta ao KLH, tanto nos ratos normais, quanto nos portadores de tumor, mas prejuízo subsequente ocorreu em ratos portadores do tumor, depois da primeira semana de desenvolvimento tumoral. Conclui-se que o câncer potencializa os efeitos da desnutrição sobre o peso corpóreo e a resposta imunológica, com recuperação temporária após adequada realimentação.

INTRODUÇÃO

A diminuição do aporte alimentar, assim como o desenvolvimento da neoplasia maligna, promove alterações do estado nutricional. Na prática clínica as condições de desnutrição e câncer estão geralmente associadas, impedindo avaliar a contribuição individual de cada entidade. Outrossim, barreiras de ordem ética e metodológica impedem o estudo evolutivo das repercussões nutricionais

do câncer na espécie humana. Entre os modelos experimentais, existentes no intuito de obviar essas dificuldades, figura o uso de ratos inoculados com carcinossarcoma de Walker 256, o que tem sido objeto de pesquisa desde 1980^(2,3,17).

A avaliação das alterações do estado nutricional tem sido realizada através de numerosas técnicas, cada qual com suas vantagens e desvantagens particulares, não existindo um único parâmetro de avaliação capaz de detectar modificações do estado nutricional em sua totalidade.

Considerando-se os conceitos de Bistrrian e cols.^(4,5) para avaliação do estado nutricional, a utilização de pa-

Trabalho realizado no Grupo de Metabologia Cirúrgica da Disciplina de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo (Prof. Fábio S. Goffi). Aprovado para publicação em 15/3/89.

râmetro antropométrico (peso da carcaça) permite avaliar o comportamento somático, enquanto que a dosagem de albumina sérica corresponde à avaliação do componente visceral. Desta também faz parte a avaliação imunológica, valorizada na última década pelos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia⁽⁹⁾.

A medida do peso corpóreo tem sido tradicionalmente o parâmetro antropométrico utilizado para a avaliação do estado nutricional^(5,24). Trata-se de medida grosseira, sujeita a flutuações na vigência de doenças reentoras de água, como as renais, hepáticas e cardíacas, ou em estado de desidratação. Por outro lado, em situação controlada de experimentação, o peso corpóreo, quando aferido nas mesmas condições, constitui parâmetro confiável, especialmente quando monitorizado seqüencialmente.

A albumina é a principal proteína sintetizada pelo fígado e sua concentração plasmática tem sido, desde há muito tempo, utilizada como índice nutricional^(5,15).

Com o advento de novas substâncias antigênicas e o desenvolvimento de melhores técnicas intradérmicas de aplicação, ressurgiu o interesse pelos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia. Esse método permite avaliar a imunocompetência em indivíduos normais, pacientes desnutridos e portadores de tumor⁽¹⁴⁾. Esses testes também são utilizados como auxiliares para a detecção de indivíduos de alto risco candidatos ao tratamento cirúrgico^(8,29) e outras formas terapêuticas do câncer⁽⁶⁾.

Assim, a avaliação da reatividade cutânea tem sido recomendada como método confiável para estabelecer e prever as alterações imunológicas decorrentes da desnutrição⁽⁵⁾.

É necessário salientar que esses testes permitem a monitorização seqüencial das alterações de hipersensibilidade tardia⁽¹⁰⁾. Existem entretanto causas de resultados falsos como o efeito *booster*, erros técnicos na administração do antígeno utilizado e medida imprecisa da reação⁽³⁴⁾.

Utilizamos na presente pesquisa para teste de imunidade tardia o antígeno *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH). Trata-se de uma proteína que contém cobre e pode ser obtida em estado puro da hemolinfa de um molusco denominado *Megathura crenulata*⁽⁷⁾. Por ser um molusco marítimo, a sensibilização anterior de animais de experimentação é improvável.

Constitui-se objetivo do presente trabalho a análise da influência ao longo do tempo das modificações nutricionais sobre a hipersensibilidade tardia avaliada através

da resposta cutânea a KLH em ratos portadores de carcinossarcoma de Walker 256 submetidos a desnutrição, presença de doença maligna e repleção nutricional.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 120 ratos machos, da raça *Wistar*, com idade em torno de três meses e peso corpóreo inicial aproximado de 140g, provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina da USP. Os animais foram mantidos a temperatura ambiente, recebendo água *ad libitum* e dieta apropriada para cada etapa do protocolo de experimentação.

Foram selecionados para estudo 97 animais que apresentavam reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade tardia com *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH). Esse momento foi identificado ao longo do estudo, como TC1 (fig. 1).

Os animais não reativos ao primeiro teste foram excluídos do experimento. Os animais restantes foram distribuídos em dois grupos, conforme o tipo de dieta administrada: grupo N — ratos alimentados continuamente com ração balanceada e grupo D — ratos alimentados com dieta aprotéica.

A composição das duas dietas usadas no experimento é vista na tabela 1, salientando-se a semelhança do valor calórico total de ambas.

No 35º dia de experimento, praticou-se novo teste cutâneo (TC2), para avaliação do efeito da manipulação dietética.

Por ocasião do 37º dia de pesquisa, subdividiram-se os animais do grupo D, criando-se o subgrupo DD, formado por animais que permaneceram alimentados com dieta aprotéica, e o subgrupo DN, formado pelos ratos que voltaram a ser alimentados com dieta normal. Os integrantes do grupo N, que não sofreram alterações em

TABELA 1
Composição centesimal e valor calórico total (VCT)
das dietas administradas

Componentes	Dieta balanceada*	Dieta aprotéica
Proteínas	32,6	0
Carboidratos	62,4	90,4
Lipídios	5,0	9,6
VCT	425 Cal	448 Cal

* Ração produtor — probiotério G — Ind. Com. Anderson Clayton S.A.

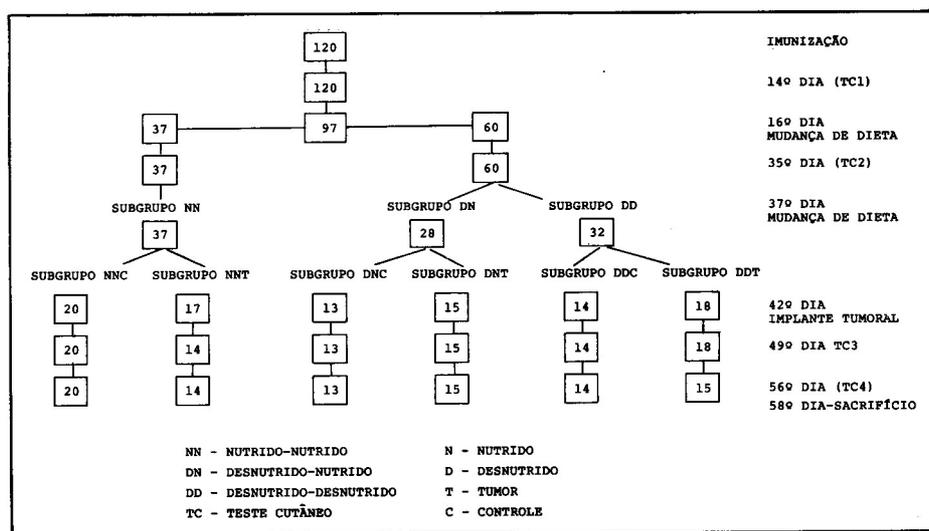


Fig. 1 — Gráfico representativo de distribuição dos animais pelos diferentes grupos e subgrupos de experimento

sua alimentação, passaram a ser denominados a partir desse momento subgrupo NN.

No 42º dia de observação, parte dos animais pertencentes aos subgrupos NN, DN e DD foram inoculados com carcinossarcoma de Walker 256, passando a constituir os subgrupos NNT, DNT e DDT, enquanto que os ratos restantes (controles) foram inoculados com soro fisiológico nas mesmas condições que seus pares, vindo a constituir os subgrupos NNC, DNC e DDC, conforme se pode apreciar na fig. 1.

Novos testes cutâneos foram realizados no 49º (TC3) e 56º (TC4) dias do estudo. Após o implante tumoral, três animais pertencentes ao subgrupo NNT e três animais pertencentes ao subgrupo DDT morreram.

Oito dias após a inoculação, os tumores tornaram-se palpáveis e foram mensurados ao longo do experimento.

Os animais foram sacrificados no 58º dia do experimento, oportunidade em que se colheu sangue para dosagem de albumina sérica.

Para a avaliação dos resultados imunológicos e nutricionais da investigação, foram utilizados: teste cutâneo de hipersensibilidade tardia; peso da carcaça e dosagem de albumina sérica.

Teste cutâneo de hipersensibilidade tardia

Empregando-se técnica estéril, preparou-se uma solução de antígeno KHL* com 7ml de adjuvante completo de Freund e 3ml de soro fisiológico, obtendo-se concen-

tração final da mistura de 10mg/ml. Os animais foram sensibilizados com injeção de 0,1ml dessa solução, na pata direita traseira.

Duas semanas após a injeção sensibilizadora e nos momentos subseqüentes previamente definidos, foram realizados testes cutâneos de hipersensibilidade tardia por meio de injeção intradérmica de 0,1ml de uma solução de KLH, diluído em soro fisiológico a uma concentração de 3mg/ml. A solução foi injetada na região do flanco esquerdo, previamente submetida a depilação e assepsia.

O teste cutâneo foi definido como positivo quando a leitura do maior diâmetro da endureção medida com paquímetro foi igual ou maior que 5mm nas leituras após 24 horas e 48 horas da injeção intradérmica⁽²⁷⁾.

Medida do peso da carcaça (PC) e do tumor (PT)

Considerou-se peso da carcaça (PC), nos animais não portadores de tumores, o peso corpóreo total. Nos animais portadores de tumor, o peso da carcaça foi calculado subtraindo-se o peso do tumor do peso corpóreo total.

O peso do tumor foi avaliado indiretamente ao longo do experimento, por meio de cálculo do volume da massa tumoral a partir de três medidas lineares ortogonais feitas com paquímetro e da estimação de seu peso segundo modelo matemático anteriormente descrito⁽²⁾.

Dosagem de albumina sérica

A dosagem de albumina sérica foi realizada pelo método de *Verdebromocresol* com o emprego de teste diagnóstico *Labtest*.

* KHL — *Keyhole Hemocyanin Limpet* — Hoescht do Brasil.

Análise estatística

Para o estudo do comportamento de reatividade no teste cutâneo de cada subgrupo do experimento foi utilizado o teste não paramétrico de McNemar⁽¹¹⁾.

À variável “peso da carcaça” foi aplicada a técnica de análise de perfis, considerando a hipótese de igualdade de subgrupos (H01) e de igualdade de condições (H02)⁽³³⁾. Aplicou-se a técnica de análise de variância interpretada pelo teste de Scheffe⁽³⁰⁾ à variável “albumina”.

Em todos os casos foi adotado nível de significância no valor de 5%.

RESULTADOS

Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia

A tabela 2 apresenta a percentagem e respectivo número absoluto de respostas positivas (reatividade) ao KLH, para todos os subgrupos do experimento nas etapas TC1, TC2, TC3 e TC4. Desses dados é fácil deduzir os valores referentes às respostas negativas, indicativos de anergia.

No momento TC2 a reatividade ao teste cutâneo dos grupos N e D é significativamente diferente, sendo anérgico o grupo D.

O subgrupo NNC mantém em todas as fases estudadas a reatividade cutânea, não havendo diferenças estatisticamente significativas, em que pesem as variações percentuais apresentadas na tabela 2. Por sua vez, o sub-

grupo NNT apresenta redução significativa quanto à positividade da resposta ao teste cutâneo nos intervalos estudados.

Nos animais pertencentes ao subgrupo DNC, ocorre significativa reversão de anergia ao teste cutâneo na fase de oferta de dieta balanceada (intervalo TC2-TC3), mantendo-se a reatividade cutânea no período subsequente (intervalo TC3-TC4).

Também para os ratos pertencentes ao subgrupo DNT, após o implante do tumor e retorno à dieta normal, houve recuperação significativa da reatividade cutânea, conforme se observa no intervalo TC2-TC3. Entretanto, por ocasião do 14º dia pós-implante tumoral, observou-se nova queda de reatividade cutânea desse subgrupo.

Em relação ao subgrupo DDC, alimentado por todo o experimento com dieta aprotéica, verificou-se significativa diferença no intervalo TC2-TC3 e ausência de diferença no intervalo TC3-TC4.

Pode-se observar que o subgrupo DDT mantém durante todo o experimento situação de anergia cutânea, não havendo diferença estatística entre os intervalos estudados.

Os resultados dos testes cutâneos nos animais pertencentes a todos os subgrupos (NNC, NNT, DNC, DNT, DDC, DDT) foram analisados nos momentos TC3 e TC4 do experimento.

No momento TC3, a análise matemática realizada revelou diferença significativa entre os conjuntos (NNT, NNC, DNC, DNT) e (DDC, DDT). Contudo, o compor-

TABELA 2

Resultados dos testes cutâneos positivos, em percentagem e números absolutos (entre parênteses) dos grupos e subgrupos ao longo do experimento

Grupos e subgrupos	Período de observação			
	14º dia (TC1)	35º dia (TC2)	49º dia (TC3)	56º dia (TC4)
Conjunto (97)	100,0 (97)	—	—	—
N (37)	—	83,8 (31)	—	—
NNC (20)	—	—	80,0 (16)	90,0 (18)
NNT (14)	—	—	64,3 (9)	50,0 (7)
DNC (13)	—	—	76,9 (10)	76,9 (10)
DNT (15)	—	—	60,0 (9)	13,3 (2)
DDC (14)	—	—	7,1 (1)	7,1 (1)
DDT (18)	—	—	5,6 (1)	6,7 (1)

N = nutrido; D = desnutrido; NN = nutrido-nutrido; DN = desnutrido-nutrido; T = tumor; TC = teste cutâneo; C = controle.

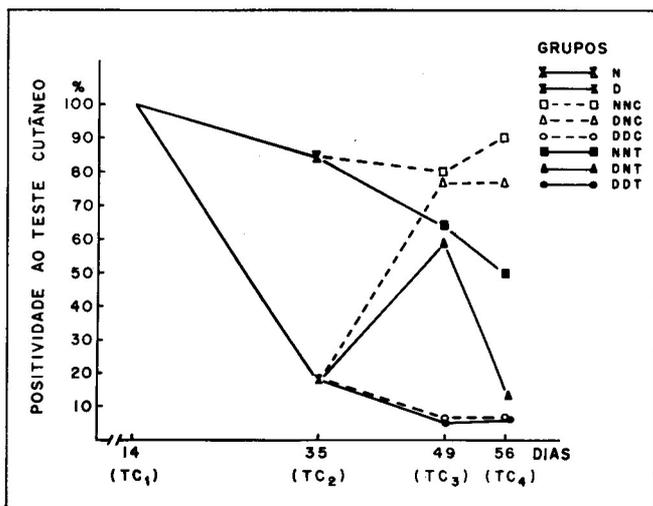


Fig. 2

TABELA 3

Média e desvio-padrão (em gramas) do peso da carcaça dos grupos e subgrupos ao longo do experimento

Grupos e subgrupos	Período de observação				
	Inicial	14º dia (TC1)	35º dia (TC2)	49º dia (TC3)	56º dia (TC4)
Conjunto	143 ± 12	191 ± 21	—	—	—
IV	—	—	229 ± 24	—	—
D	—	—	138 ± 20	—	—
NNC	—	—	—	245 ± 27	254 ± 30
NNT	—	—	—	260 ± 25	254 ± 26
DNC	—	—	—	231 ± 18	259 ± 24
DNT	—	—	—	181 ± 26	208 ± 37
DDC	—	—	—	129 ± 20	119 ± 22
DDT	—	—	—	120 ± 19	129 ± 21

tamento dentro de cada conjunto não permitiu identificar diferenças entre os subgrupos.

No momento TC4 identificou-se percentagem significativamente menor de reatividade cutânea nos animais nutridos (NNT) e renutridos (DNT), portadores de tumor, quando comparados a seus controles sem tumor (NNC e DNC), como ilustra a figura 2. Não foi possível, entretanto, identificar diferenças significativas entre os subgrupos NNC e DNC, nem entre os subgrupos DNT, DDC e DDT.

Peso da carcaça (PC)

As médias do PC de cada subgrupo ao longo do experimento (tabela 3) foram comparadas, considerando os intervalos TC2-TC3 e TC3-TC4.

A análise do intervalo TC2 a TC3 permitiu afirmar que não houve alterações significativas nas médias dos pesos das carcaças dos subgrupos NNC, DDC e DDT, ao passo que os subgrupos NNT, DNC e DNT apresentaram acréscimo significativo de peso.

No entanto, no intervalo TC3 e TC4 não se identificaram modificações significativas nas médias dos pesos das carcaças dos subgrupos NNC, NNT, DDC e DDT, mas encontrou-se acréscimo significativo de peso nos subgrupos DNT e DNC.

Ao compararmos o PC no subgrupos controles sem tumor (NNC, DNC e DDC), observou-se que o subgrupo NNC apresentou médias significativamente superiores às do subgrupo DDC ao longo de todo o experimento.

No momento TC2, a análise não identificou diferenças significativas entre os subgrupos DNC e DDC, mas

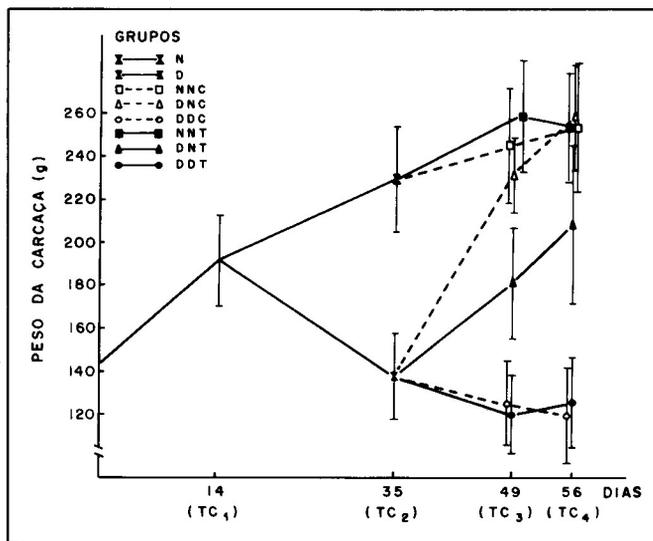


Fig. 3

permitiu verificar que as médias do subgrupo DNC eram significativamente inferiores às do subgrupo NNC. Após a retomada da dieta balanceada nos momentos TC3 e TC4, a situação modificou-se, com o peso da carcaça do subgrupo DNC tornando-se significativamente superior ao do subgrupo DDC e não apresentando diferença significativa, do ponto de vista estatístico, do subgrupo NNC.

Por outro lado, a comparação da média do PC entre os subgrupos portadores de tumor revelou que os animais DDT apresentaram PC significativamente inferior em relação àqueles mantidos em regime dietético balanceado (NNT), em todas as etapas do experimento.

A comparação entre os subgrupos DNT e DDT não revelou diferenças significativas nem em TC3, nem em TC4. Mas os valores do subgrupo DNT mostraram-se significativamente diferentes daqueles dos subgrupos NNT em TC3, embora não houvesse diferença significativa entre eles em TC4.

A comparação da média do PC entre cada subgrupo portador de tumor com seu controle (NNC e NNT; DDC e DDT; DNC e DNT) não identificou diferença significativa entre os subgrupos NNC e NNT, bem como entre DDC e DDT, em nenhum momento. Contudo, em TC3 a média do subgrupo DNC era significativamente superior à do subgrupo DNT, ao passo que em TC4 não se encontrou diferença significativa entre DNC e DNT (fig. 3).

Albumina sérica

Entre o conjunto de subgrupos controles observaram-se valores de níveis séricos de albumina significativa-

TABELA 4

Média e desvio-padrão dos valores de albumina (mg/100ml) nos diferentes subgrupos, no dia do sacrifício dos animais

Subgrupos	Valores de albumina sérica
NNT	4,09 ± 0,26
DNT	4,51 ± 0,40
DDT	3,12 ± 0,41
NNC	4,04 ± 0,23
DNC	3,86 ± 0,24
DDC	3,34 ± 0,76

mente inferiores em DDC em comparação com NNC. No conjunto de subgrupos portadores do tumor, os níveis de DDT foram significativamente inferiores aos de NNT e DNT.

Finalmente não foram observadas diferenças significativas vinculadas à presença do tumor na comparação dos subgrupos controles com tumor.

DISCUSSÃO

Nossos achados demonstraram que o teste cutâneo de hipersensibilidade tardia ao KLH torna-se negativo em condições de desnutrição e desenvolvimento do tumor maligno; tais resultados estão associados à queda do estado nutricional refletido pelos parâmetros peso da carcaça e albumina sérica.

Ratos submetidos a dieta aprotéica por três semanas apresentaram-se anérgicos, se comparados com os animais alimentados com ração balanceada. Tais dados concordam com as observações de Daly e cols.^(12,13), que observaram que a depleção protéica implicou em perda de peso e anergia cutânea ao PPD. Da mesma forma, estudos recentes, empregando bateria de antígenos de memória, demonstraram depressão à hipersensibilidade tardia em situação de desnutrição protéico-calórica^(4,5).

A reatividade ao teste cutâneo uma semana após o implante tumoral nos subgrupos de animais portadores de tumor não foi diferente daquela observada nos subgrupos controles sem tumor. É possível que nesta fase a carga tumoral não seja suficiente para promover alterações imunológicas nos subgrupos nutridos, conforme observado por Kopersztych e cols.⁽²³⁾.

Nesta mesma fase, não se observaram diferenças no peso da carcaça entre os animais portadores de tumor e seus controles pertencentes aos grupos permanentemente nutridos e desnutridos. Embora neste experimento não

tenha sido possível uniformizar a ingesta dos ratos, res-salvadas as diferenças metodológicas, as observações relativas aos subgrupos NNC e NNT assemelham-se às dos trabalhos de Begg e Dickinson⁽¹⁾ e Sugimura e cols.⁽³²⁾.

Para entender a falta de consumo da carcaça na presente experiência, deve-se admitir que, ao menos nas etapas evolutivas em que se situou a investigação, nenhum dos mecanismos de caquexia ainda está plenamente operante. Outra possibilidade é a ocorrência de alterações de composição corpórea⁽³⁵⁾.

Em nosso experimento, os animais previamente desnutridos, controles e portadores de tumor, continuaram a manter anergia cutânea sem se diferenciar entre si, embora ambos fossem significativamente diferentes dos demais subgrupos do trabalho.

Esses subgrupos apontam claramente o papel imunossupressor da desnutrição em relação à imunidade celular avaliada pelo teste cutâneo de hipersensibilidade tardia.

Vale lembrar que a desnutrição protéico-calórica pode ocasionar alterações profundas e, por vezes, paradoxais nos mecanismos de defesa imunológica. Jose e Good⁽²²⁾ aventaram a hipótese de que a desnutrição moderada promoveria o controle de tumores em ratos. O mecanismo envolveria a depressão de anticorpos bloqueadores séricos em maior proporção que a imunidade celular citotóxica. Contudo, estes autores demonstraram que animais submetidos a dieta com grande restrição protéica apresentam grave depressão da resposta celular e tumoral, concordando com os resultados obtidos no presente trabalho.

Um dos mecanismos envolvidos na redução da resposta imunológica na desnutrição é a menor síntese protéica, devido à menor disponibilidade de aminoácidos plasmáticos. Com a reintrodução de ingesta, ocorre rápida recuperação dos níveis de aminoácidos, favorecendo o retorno da função imune antes de repleção notória de massa corpórea⁽⁹⁾. Essa situação foi demonstrada em nosso trabalho com recuperação da reatividade do teste cutâneo pelos subgrupos com ou sem tumor anteriormente submetidos a dieta aprotéica e, em seguida, renutridos. Tornaram-se assim diferentes dos subgrupos permanentemente desnutridos e similares aos subgrupos sempre testados com dieta balanceada.

Da mesma forma, Daly e cols.⁽¹³⁾ lograram, mediante terapêutica nutricional, restabelecer o peso, os níveis de albumina sérica e a reatividade ao PPD de ratos previamente desnutridos. Posteriormente, preocupados com

as mesmas relações entre câncer e desnutrição, obtiveram resultados semelhantes quanto à recuperação do teste cutâneo após uma semana de repleção nutricional em ratos *Buffalo*, portadores de hepatoma de Morris 5123⁽¹²⁾. A reatividade ao PPD correlacionou-se com a ingesta dietética e foi restaurada por repleção nutricional adequada.

Observamos, entretanto, no presente experimento, que o peso da carcaça nos animais renutridos foi inferior nos portadores de tumor (tabela 3). Essa diferença sugere que a massa tumoral seja responsável pela incapacidade da plena recuperação nutricional dos animais inicialmente submetidos a dieta aprotéica.

A oferta de dieta protéica balanceada a um subgrupo de animais gravemente desnutridos sem câncer associou-se à recuperação da reatividade ao teste cutâneo, assim como à recuperação do nível de albumina e ao ganho de peso.

Por outro lado, câncer avançado e desnutrição parecem ser ambos especialmente imunossupressores. As observações colhidas uma semana após o implante tumoral foram concordes com a literatura, no sentido de que tumores em estágio precoce de desenvolvimento não produzem depressão marcante de hipersensibilidade tardia⁽²³⁾. No entanto, o desenvolvimento da carga tumoral deprimiu o sistema imune, suportando a hipótese de que a anergia é encontrada em indivíduos portadores de tumores malignos avançados ou com metástases generalizadas⁽²⁵⁾. Neste caso, a depressão imunológica tem sido atribuída por alguns à desnutrição e mesmo a caquexia secundariamente associada e não no processo maligno em si⁽²⁸⁾.

Também Dominioni e cols.⁽¹⁴⁾ não encontraram depressão de hipersensibilidade tardia em pacientes portadores de câncer com manutenção do estado nutricional avaliado pelos níveis de albumina sérica, quando comparados com indivíduos controles sem câncer e igualmente nutridos. Entretanto, nossos achados não vêm ao encontro dessa hipótese, pois, no presente experimento, os grupos permanentemente nutridos com ou sem tumor são equivalentes quanto ao nível de albumina sérica e peso da carcaça. No entanto, o subgrupo NNT apresenta depressão significativa de massa celular corpórea e também menor reatividade cutânea que o subgrupo NNC.

Esses resultados não excluem que a redução da hipersensibilidade tardia em portadores de neoplasia maligna seja mais conseqüente à imunodeficiência preexistente.

No entanto, a depressão de hipersensibilidade tardia cutânea também foi demonstrada em pacientes cancerosos com manutenção do estado nutricional, sem manifestar perda de peso, conforme sugerem Solowey e Rapaport⁽³¹⁾. Os mesmos achados foram confirmados por Hughes e Mackay⁽²⁰⁾, relacionando a depressão imunológica mais ao processo e ao estado do câncer do que ao estado nutricional. A dificuldade de explicar estes fenômenos pode ater-se aos diferentes tipos de neoplasia maligna e experimental analisados.

O crescimento das neoplasias malignas resulta do equilíbrio dinâmico entre o potencial de desenvolvimento inerente do tumor e sua capacidade de vencer as defesas ativadas pelo organismo para destruí-lo. O equilíbrio dinâmico pode ser influenciado negativamente por fatores celulares ou humorais que inibem o efeito citotóxico de resposta do hospedeiro. Essa inibição de resposta imune é multifatorial em sua origem. Fatores séricos e células supressoras podem inibir a ativação e função das células efetoras, enquanto que a alteração da migração de linfócitos pode diminuir a expressão de ação de célula efetora⁽²¹⁾.

Pode-se aventar a possibilidade de que a massa neoplásica maligna exerça efeito imunodepressor proporcional a seu volume, conforme observado nos resultados, se compararmos TC3 com TC4. O mecanismo para explicar esse fato poderia envolver a intervenção de fatores séricos bloqueadores ou inibidores, ou ainda mecanismos de competição dos antígenos para os linfócitos T.

Vale conjecturar que, se o tumor vier a atuar como elemento antigênico, induzirá a resposta do sistema imune do hospedeiro. Esta resposta pode ser deprimida em conseqüência da desnutrição, permitindo ou favorecendo o desenvolvimento tumoral. Nesse caso, o suporte nutricional poderá atuar de maneira benéfica antitumoral, fortalecendo as defesas imunológicas. Por outro lado, caso o tumor não seja imunogênico, a repleção nutricional poderá estimular seu crescimento, conforme recentemente confirmado em camundongos portadores de neuroblastoma⁽²⁶⁾. No caso do tumor de Walker 256, achados preliminares demonstram sua capacidade antigênica⁽¹⁸⁾, o que sugere que a manutenção de dieta balanceada dificulta o crescimento tumoral. No entanto, nossos resultados demonstram que, a despeito desse fato, o crescimento do tumor é inexorável e, quando atinge determinado grau de desenvolvimento, promove depressão da resposta de hipersensibilidade tardia.

A oferta de dieta balanceada a animais desnutridos com neoplasia maligna estimulou o crescimento tumoral, sem perturbar a proporção entre o peso do tumor e o peso da carcaça⁽³⁶⁾.

O teste cutâneo de hipersensibilidade tardia sofre o impacto do crescimento de carcinossarcoma de Walker 256, mesmo na ausência de repercussões do estado nutricional do hospedeiro refletidas pela mensuração do peso da carcaça e da dosagem de albumina sérica. Estes achados sugerem que o teste cutâneo é um índice mais sensível de desnutrição que a albumina sérica e o peso da carcaça e/ou que o tumor deve produzir substâncias supressoras.

SUMMARY

Malignant tumors can interfere with carcass weight, serum albumin and delayed hypersensitivity tests, but the same is true for severe malnutrition. In order to identify the separate effects of these two phenomena, Wistar rats were submitted to various nutritional manipulations prior to Walker-256 carcinossarcoma inoculation (TU).

Six groups of well-nourished rats with positive response to the Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) test were studied in the experiment. Three TU-bearing groups were established, respectively protein-deprived before and after TU (group DDT), protein deprived before TU and later restored to normal chow (group DNT), and finally those receiving complete diet all the time (group NNT). Identical control groups without TU, sham-injected, were called DDC, DNC and NNC. Tumor and body weight were daily measured, KLH tests were sequentially done and serum albumin was determined at sacrifice. Results indicated that cancer produced marked changes in immune response. Malnutrition was responsible for anergy and weight loss, and further aberrations tended to occur when both conditions were present. Realimentation was able to restore body weight and KLH response in tumor-bearing as well as control rats, but subsequent deterioration occurred in cancer rats after the first week of tumor development. It is concluded that cancer potentiates the effects of malnutrition, on body weight and immune response, but temporary recovery could be demonstrated after adequate realimentation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEGG, RW & DICKINSON, TE Systemic effects of tumors in forced-fed rats. *Cancer Res* 11: 409-412, 1951.
2. BEVILACQUA, RG et al "In situ" experimental tumor weight evaluation. Em: Congr. Int. de Cancer, XII, Seattle, USA, Resumo.
3. BEVILACQUA, RG et al Efeitos do trauma e desenvolvimento tumoral sobre o processo de cicatrização e estado nutricional do hospedeiro: estudo experimental. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*, 42, 145-154, 1987.
4. BISTRAN, BR et al Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adult. *Am J Clin Nutr* 28: 1.148-1.155, 1975.
5. BISTRAN, BR et al Cellular immunity in adult marasmus. *Arch Intern Med* 137: 1.408-1.411, 1977.
6. BOZZETTI, F et al Impact of cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients. *Ann Surg* 196: 170-179, 1982.
7. CAMPBELL, DH et al *Methods immunology*. New York, Benjamin, 1964.
8. CHAMPAULT, G *Appreciation par les tests d'hipersensibilité retardée du risque infectieux grave en chirurgie digestive*. Paris, Masson, 1978.
9. CHANDRA, RK & SRIMSHAW, NS Immunocompetence in nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 33: 2.694-2.697, 1970.
10. CHRISTOU, NV & PIETSCH, JB Effect of repeated delayed hypersensitivity skin tests on skin-test responses. *Can J Surg* 26: 139-142, 1983.
11. CONOVER, WJ *Practical nonparametric statistics*. New York, John Wiley & Sons, 1971. p. 127.
12. DALY, JM; COPELAND III, EM; DUDRICK, SJ Effect of intravenous nutrition on tumor growth immunocompetence in malnourished animals. *Surgery*, 84: 655-658, 1978.
13. DALY, JM; DUDRICK, SJ; COPELAND III, EM Effects of protein depletion and repletion on cell-mediated immunity in experimental animals. *Ann Surg* 188: 791-796, 1978.
14. DOMINIONI, L; DIONIGI, R; DIOGINI, P Evaluation of possible causes of delayed hypersensitivity impairment in cancer patients. *JPEN* 5: 300-306, 1981.
15. FAINTUCH, J et al Incidence and prognosis of hypoalbuminemia in cancer patients. Em: Congress of European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Viena-Austria, 1982. p. 47.
16. FISHER, JE Plasma proteins as indicators of nutritional assessment: present status, future directions, and prospects. Em: Ross Conference, Columbus, Ohio, 1981.
17. GONÇALVES, EL et al Efeitos do trauma e desenvolvimento tumoral sobre o processo de cicatrização e estado nutricional do hospedeiro. Estudo experimental. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*, 42: 145-154, 1987.
18. GONÇALVES, EL; WAITZBERG, DL; BEVILACQUA, LR Alteração de composição corpórea em câncer não refletidas pelo peso da carcaça, albumina sérica ou nitrogênio corpóreo total. Em: Encontro Nacional de Pesquisa em Cancer, Rio de Janeiro, Brasil, 1987. (resumo).

19. GORELICK, E; SEGAL, S; FELDMAN, M On the mechanisms of tumor "concomitant immunity". *Int J Cancer*, 27: 847-856, 1981.
20. HUGHES, LE & MACKAY, DW Suppression of the tuberculin responses in malignant disease. *Br Med J* 2: 1.346-1.348, 1965.
21. JESSUP, JM; KAHAN, BD; PELLIS, NR Mechanisms of immunosuppression in tumor-bearing mice: a multifactorial analysis. *Cancer*, 49: 1.158-1.167, 1982.
22. JOSE, DG & GOOD, RA Quantitative effects of nutritional essential amino acid deficiency upon immune response to tumors in mice. *J Exp Med* 137: 1-9, 1973.
23. KOPERSZTYCH, S et al Cell-mediated immunity in patients with carcinoma. *Cancer*, 38: 1.149-1.154, 1976.
24. KUDSK, KA et al Effects of enteral and parenteral feeding of malnourished rats on body composition. *J Trauma*, 22: 904-906, 1982.
25. LOGAN, J The delayed type of allergic reaction in cancer: altered response to tuberculin and mumps virus. *NZ Med J* 55: 408-410, 1966.
26. Mc CARRICK, J; IKEDA, C; ZIEGLER, M Tumor immunogenicity. The prime determinant of the nutritional influence on the host-tumor relationship. Em: *Clinical Congress American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, Las Vegas, Nevada, 1984.
27. MEAKINS, JL et al Predicting surgical infection before the operation. *Word J Surg* 4: 439-450, 1980.
28. NELSON, H Delayed hypersensitivity in cancer patients: cutaneous and in vitro lymphocyte response to specific antigens. *J Natl Cancer Inst* 42: 765-770, 1969.
29. PIETSCH, JB; MEAKINS, JL; Mc LEAN, LD The delayed hypersensitivity responses: application in clinical surgery. *Surgery*, 82: 349-355, 1977.
30. SCHEFFÉ, H A method for changes a contest in analysis of variances. *Biometrika*, 40: 87-104, 1953.
31. SOLOWEY, AC & RAPAPORT, FT Immunologic response in cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 121: 756-760, 1965.
32. SUGIMURA, T et al Quantitative nutritional studies with water soluble, chemically defined diets: nitrogen balance in normal and tumor-bearing rats following forced-feeding. *Arch Biochem* 81: 439-447, 1959.
33. TIMM, NH Multivariate analysis with applications in educations and psychology. California, Brooks-Cole, 1975.
34. TWOMEI, P; ZIEGLER, D; ROMBEAU, J Utility of skin testing in nutritional assessment: a critical review. *JPEN* 6: 50-58, 1982.
35. WAITZBERG, DL; FAINTUCH, J; GONÇALVES, EL Cancer: induced changes in body composition not reflected by carcass weight, serum albumin or total body nitrogen. Em: *Congress of European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*, 8th, Paris, France.
36. WAITZBERG, DL; GONÇALVES, EL; FAINTUCH, J Consequences of different nutritional situations on tumor growth: an experimental study. *Brasil J Med Res (em publicação)*.

Sociedades médicas

Sociedade Paulista de Cancerologia — Rua Prof. Antônio Prudente, 211 — 01509
São Paulo, SP.

Sociedade Brasileira de Cancerologia — Rua Humberto de Campos, 11
Graça — 40150 — Salvador, BA.

FLASCA (Federación Latinoamericana de Sociedades de Cancerologia)
(fundada em 16 de setembro de 1985)
Paraguay, 5.190 — Buenos Aires (1425), Argentina.

Sociedade Brasileira de Médicos para a Prevenção da Guerra Nuclear
(Prêmio Nobel da Paz em 1985).

Informações: Av. Cidade Jardim, 427 — cj. 93 — 01453 — São Paulo, SP.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica — Av. Ipiranga,
Porto Alegre, RS.