

**Alterações da resposta imune em pacientes com obesidade****Changes in the immune response in patients with obesity**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-350

Recebimento dos originais: 25/07/2019

Aceitação para publicação: 28/08/2020

**André Teles da Silva**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá, campus Presidente Vargas- RJ  
Endereço: Av. Pres. Vargas, 642 - Centro, Rio de Janeiro - RJ, 20071-906  
E-mail: andre93ats@gmail.com

**Denise Neves Ladeia**

Discente de Medicina

Instituição: Instituto de Ciências da Saúde (FUNORTE)  
Endereço: Rua Doutor Veloso, número 760, APTO 504, Centro, Minas Gerais, CEP 39400-074  
E-mail: denise-ladeia@hotmail.com

**Diana Neves Ladeia**

Discente de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)  
Endereço: Rua Espanha, 765, Bairro Ingá - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-478  
E-mail: diananevesladeia@gmail.com

**Emílio Roberto Valiatti Zanotti**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá, campus Presidente Vargas-RJ  
Endereço: Av. Pres. Vargas,642 - Centro, Rio de Janeiro - RJ, 20071-906  
E-mail: emilio.valiatti@gmail.com

**Gabriela Aparecida Schiefler Gazzoni**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)  
Endereço: Rua Uruguai, 458 - Centro, Itajaí - SC, 88302-901  
E-mail: gabrielagazzoni1@outlook.com

**Gabriela Neto Rodrigues**

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)  
Endereço: Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB, CEP: 58067-698  
E-mail: gabrielaneto1995@gmail.com

**Loan Langowski**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá, campus Presidente Vargas- RJ  
Endereço: Av. Pres. Vargas, 642 - Centro, Rio de Janeiro - RJ, 20071-906  
E-mail: loanlangowski@gmail.com

**Luis Eduardo Gonçalves Schmidt**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá, campus Presidente Vargas- RJ  
Endereço: Av. Pres. Vargas, 642 - Centro, Rio de Janeiro – RJ, 20071-906  
E-mail: schmidt.luiseduardo@gmail.com

**Marina Laís Scarton**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande (FURG)  
Endereço: Av. Itália Km 8, bairro Carreiros, Rio Grande, RS. CEP:96.201-900  
E-mail: marinalscarton@gmail.com

**RESUMO**

**Objetivo:** Realizar uma revisão narrativa sobre as alterações da resposta imune em pacientes com Obesidade. Esta revisão apresenta uma compreensão do impacto que a adiposidade tem na função do sistema imunológico. **Metodologia:** Foram realizadas buscas na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/Pubmed) utilizando os descritores *Obesity*; *Immune response*; *Immune System Diseases* e *Disturb.* **Resultados/Discussão:** Ficou evidenciado por meio desse estudo que a obesidade está relacionada a diversas alterações imunológicas a nível celular. O excesso de tecido adiposo está envolvido em alterações dos níveis séricos de interleucinas que trabalham na resolução da inflamação, como a IL-33, além de um desequilíbrio entre citocinas do tipo 1 e do tipo 2. A obesidade foi associada também a chances mais altas de desenvolvimento e falha terapêutica em doenças reumáticas, assim como alteração na concentração de interferon tipo I, interferon gama, leptina e outras citocinas pró inflamatórias. Ademais, essa patologia teve associação com resposta e carga viral alta em infecções por vírus respiratório. **Conclusão:** O perfil lipídico elevado exerce um impacto considerável no sistema imunológico, desencadeando distúrbios metabólicos e inflamatórios. Essas alterações estão relacionadas com a progressão de doença crônica, alterações de imunidade e eficácia de vacinas.

**Palavras-chave:** Resposta Imune, Obesidade, Imunidade, Tecido adiposo

**ABSTRACT**

**Objective:** To carry out a narrative review on changes in the immune response in patients with obesity. This review presents an understanding of the impact that adiposity has on the function of the immune system. **Methodology:** Searches were performed in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online database (MEDLINE / Pubmed) using the descriptors *Obesity*; *Immune response*; *Immune System Diseases* and *Disturb.* **Results / Discussion:** It was evidenced through this study that obesity is related to several immunological changes at the cellular level. Excess fatty tissue is involved in changes in serum levels of interleukins that work to resolve inflammation, such as IL-33, in addition to an imbalance between type 1 and type 2 cytokines. Obesity was also associated with higher chances of development and therapeutic failure in rheumatic diseases, as well as changes in the concentration of type I

interferon, gamma interferon, leptin and other pro-inflammatory cytokines. In addition, this pathology was associated with response and high viral load in respiratory virus infections. **Conclusion:** The elevated lipid profile has a considerable impact on the immune system, triggering metabolic and inflammatory disorders. These changes are related to the progression of chronic disease, changes in immunity and vaccine efficacy.

**Keywords:** immune response, obesity, immunity, adipose tissue.

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade caracteriza-se por ser uma doença complexa, influenciada por fatores socioeconômicos, psicológicos e genéticos, tendo relação com os padrões de consumo, desenvolvimento urbano e hábitos de vida. A mesma pode ser determinada através do Índice de Massa Corporal (IMC), definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o qual considera obesidade o valor de IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> (DA SILVA NI, et al, 2019; APOVIAN CM, 2016).

Imunologicamente, a obesidade é conhecida por ser um dos principais fatores envolvidos no processo inflamatório, seja por desregulação de macrófagos, aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) e interleucina-6 (IL-6) e supressão de respostas imunes (CANTER RJ, et al., 2018). Além disso, ao conferir um estado inflamatório crônico de baixo grau, há uma alteração da regulação das adipocinas, hormônios oriundos dos adipócitos, que incluem a adiponectina e a leptina. Enquanto a adiponectina diminui a ativação de macrófagos e geração de citocinas pró-inflamatórias, a leptina exerce um efeito pró-inflamatório. Em indivíduos obesos, a falta de feedback de mediadores anti-inflamatórios e pró-inflamatórios leva a uma “tempestade” inflamatória (ROJAS-OSORNIO SA, et al., 2019).

Além da desregulação macrocitária, há produção crônica de citocinas, desequilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios, e supressão de braços imunes adaptativos. A supernutrição pode gerar hipertrofia adipocitária, estresse e apoptose, causando desregulação imunológica, infiltração pró-inflamatória do tecido adiposo, hipóxia e inflamação sistêmica de baixo grau (CANTER, R. J et al., 2018).

O excesso de peso também afeta o sistema imunológico e, por isso, pode aumentar as chances de infecções e outros problemas de saúde. Dentre as doenças associadas, pode-se incluir hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo II, demências, osteoartrite, infarto agudo do

miocárdio, câncer, apneia obstrutiva do sono, entre outras (DA SILVA NI, et al., 2019; BLUHER M, 2019).

Tendo em vista que a obesidade representa um problema de saúde pública mundial e tem como uma das consequências a redução da qualidade de vida, o entendimento das diversas vias de patogênese e fatores associados se faz importante e necessário. O presente artigo visa elencar, através de uma revisão narrativa, as alterações da resposta imune em pacientes com obesidade.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, a qual foi realizada através de pesquisa na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/Pubmed). A busca englobou os artigos científicos previamente publicados, utilizando os descritores inseridos no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): *Obesity*; *Immune response*; *Immune System Diseases* e *Disturb*. Utilizou-se o operador booleano "AND" entre as combinações.

Os critérios de inclusão englobam os artigos que contemplaram os descritores selecionados, publicados entre os anos de 2016 e 2020, e estudos envolvendo apenas humanos. Os critérios de exclusão incluem artigos publicados anteriormente ao ano de 2016 e artigos que envolvam pesquisa em animais.

Inicialmente, encontrou-se 387 artigos na base de dados. Após a seleção, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, na qual foram selecionados um total de 18 artigos para qualificar e ponderar os resultados.

## 3 RESULTADOS/DISCUSSÃO

### 3.1 A RELAÇÃO DE IL-33 E OUTRAS CITOCINAS COM A OBESIDADE

Segundo De Oliveira, MFA et al. (2019), IL-33 é uma citocina que, no tecido adiposo, está associada à presença de adipócitos e à manutenção de células imunes residentes, como linfóides inatas 2, macrófagos alternadamente ativados e células T reguladoras, que contribuem para a homeostase do adipócito. Em obesos, o número dessas células é diminuído, diferentemente da expressão da IL-33, que é regulada positivamente. No entanto, apesar de sua expressão aumentada, a IL-33 não é capaz de manter a homeostase do tecido adiposo de pacientes obesos.

Além disso, de acordo com De Oliveira, MFA et al. (2019), sabe-se que a doença causa um distúrbio na homeostase corporal, levando a alterações metabólicas e inflamatórias. As

inflamatórias são bem observadas no tecido adiposo, onde há uma diminuição no número de residentes-ILC2, eosinófilos, AAMs e Tregs. Além disso, há um aumento nas células pró-inflamatórias do tecido adiposo, como macrófagos M1, linfócitos Th1 e neutrófilos. Aliado a esse fator, segundo De Oliveira, MFA et al. (2019), existe um desequilíbrio entre citocinas do tipo 1 (IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e do tipo 2 (IL-10, IL-4). Devido a isso, os componentes anti-inflamatórios são ofuscados por fatores pró-inflamatórios, que estabelecem um estado inflamatório do tipo 1, o que contribui para as alterações metabólicas associadas à obesidade, como a redução da tolerância à glicose e da resistência à insulina.

.Hasan et al. (2014) investigaram a associação entre os níveis séricos de IL-33 e o índice de massa corporal (IMC) / perfil metabólico de indivíduos magros e obesos. Eles mostraram que indivíduos com excesso de peso reduziram os níveis séricos de IL-33 em comparação com indivíduos magros, e também foi observada uma correlação negativa de IL-33 com IMC. Assim, a IL-33 trabalha para a resolução da inflamação e alterações metabólicas associadas à obesidade, mostrando que essa citocina é importante para a homeostase do processo do tecido adiposo não apenas em condições normais, mas também em contextos patológicos, como a obesidade. Vale salientar que, de acordo com Hasan et al. (2014), nessa patologia, os neutrófilos se infiltram no tecido adiposo e secretam a elastase - enzima que desempenha um papel fundamental no estabelecimento da inflamação local. Embora a elastase seja prejudicial no contexto da obesidade, essa enzima pode contribuir para uma melhora na atividade da IL-33 administrada, superando os efeitos da obesidade na biologia da IL-33.

De Oliveira, MFA et al. (2019) em estudo concluíram que a IL-33 tem um efeito protetor contra a obesidade, mediado por seu papel nas células imunes do tipo 2. No entanto, paradoxalmente, a expressão da IL-33 aumenta na obesidade, o que indica que sua biologia é prejudicada nessa condição. Além disso, concluíram que os mecanismos evidenciados na modificação da ação da IL-33 no obeso incluem: neutralização da IL-33 pela forma solúvel de seu receptor; clivagem e inativação de IL-33 por caspases reguladas acima da obesidade; contração dos efeitos da IL-33 em Treg e ILC2 por IFN- $\gamma$ ; e inativação da IL-33 pelo estresse oxidativo induzido pela obesidade.

Ademais, de acordo com DEL CORNO, M et al. (2018), há evidências que adipócitos de obesos pacientes com câncer colorretal há liberação de doses mais altas de citocinas pró inflamatórias e quimiocinas incluindo IL-6, CCL18, CCL2 e falha na indução de ativação de linfócitos T por células dendríticas. Além disso, lipídios derivados de adipócitos, tem um efeito imunomodulador potente estimulando a proliferação de células T CD4+.

### 3.2 OBESIDADE E RESPOSTA AO FATOR ANTITUMORAL A (TNF) NO TRATAMENTO EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

Uma revisão sistemática e metanálise feita por Singh, S et al. (2018), foi feita no intuito de avaliar a associação entre obesidade e resposta ao fator de necrose antitumoral  $\alpha$  (TNF). Para tal, foram usados como base 54 estudos de coorte, incluindo 19.372 pacientes com estes critérios de inclusão: pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (IMIDs) selecionados (DII incluindo CD ou colite ulcerativa [UC], artrite reumatóide, psoríase ou artrite psoriática [PSA], espondiloartropatia [SpA]), tratados com agentes anti-TNF aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe, etanercept).

Singh, S et al. (2018) constatou que a obesidade foi associada a chances 60% mais altas de falha na terapia em comparação com os não-obesos e com IMC normais, para a maioria dos IMIDs, incluindo AR, espondiloartropatias e psoríase e artrite psoriática. Diante disso, Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. (2018) concluiu que a obesidade tem impacto negativo na resposta ao tratamento com agentes anti-TNF, sendo um fator prognóstico negativo e modificador do efeito da terapia, que deve ser considerado no projeto de ensaios clínicos e na prática clínica.

### 3.3 OBESIDADE LEVANDO A REDUÇÃO DA ATIVIDADE DO MTORC1 NAS CÉLULAS T INVARIANTES ASSOCIADAS À MUCOSA, OCASIONANDO RESPOSTAS METABÓLICAS E FUNCIONAIS DEFEITUOSAS

A mTORC1 é uma via de sinalização que regula o metabolismo de lipídeos, a formação e manutenção de adipócitos e também está envolvida no controle da termogênese. Em um estudo realizado por O'Brien, A et al. (2019) foram acompanhados 30 obesos excluindo-se fumantes, pacientes que fazem uso de qualquer tipo de antiinflamatório, GLP-1 ou inibidores de cotransportador 2 de sódio e glicose, além de portadores de comorbidades inflamatórias, excerto DMII. Analisaram-se as células MAIT presentes na camada leuco-plaquetária do sangue pós centrifugação onde os seguintes parâmetros foram levados em consideração: sequência de RNA, produção de citocinas, consumo de glicose, acidez extracelular, presença da mTOR, captação de aminoácidos e experimentos com BCH.

Os resultados confirmaram que os dados de sequenciamento mostraram taxas reduzidas de glicólise e atividade de mTORC1 em células MAIT de adultos obesos, que são paralelas à perda de produção de IFN-g relatada na obesidade. Finalmente, foram encontradas evidências

de que defeitos no transporte de aminoácidos contribuem para o metabolismo de células MAIT descrito em pacientes obesos (O'BRIEN, A., et al 2019).

As células MAIT usam o metabolismo glicolítico durante a produção de IFN-g e que esse processo é regulado pelo mTORC1, que por sua vez depende do fluxo de aminoácidos na célula. Na obesidade, o RNA-Seq das células MAIT revelou uma regulação negativa dos genes envolvidos no metabolismo glicolítico e na sinalização de mTORC1. Foram confirmadas essas alterações usando uma série de experimentos in vitro. Em suma, esses achados forneceram o mecanismo das alterações relatadas na produção de IFN-g de células MAIT na obesidade (O'BRIEN, A., et al 2019).

### 3.4 HIPÓXIA DO TECIDO ADIPOSEO NA OBESIDADE E SEU IMPACTO NOS PRÉ-ADIPÓCITOS E MACRÓFAGOS

De acordo com Engin, A. (2017) os indivíduos obesos apresentam menor consumo de oxigênio no tecido adiposo, menor densidade capilar e menor fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Consequentemente, os adipócitos não recebem oxigênio suficiente. A hipóxia do tecido adiposo pode ocorrer quando o conteúdo de gordura corporal excede mais de 20% do peso corporal. Em condições hipóxicas, a glicólise anaeróbica se faz a principal via de produção de energia e há um aumento da produção de lactato ((ENGIN, A., 2017).

O fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF-1) se faz uma molécula de sinalização importante para que a hipóxia induza respostas inflamatórias. Quando em condições de hipóxia, o HIF-1 aumenta dramaticamente e desencadeia super expressão de genes que codificam enzimas glicolíticas e fatores angiogênicos. A hipóxia afeta funções como angiogênese, proliferação celular, apoptose, inflamação e resistência à insulina. Outros fatores também influenciam, como NF-kappaB, adenosina monofosfato cíclica (cAMP), proteína de ligação a elementos de resposta (CREB), entre outras (ENGIN, A., 2017).

As mitocôndrias apresentam um papel fundamental na produção de ATP e se fazem a principal fonte de geração de radicais de oxigênios reativos (EROs), principalmente após sinal de hipóxia. Duas vias tentam justificar esta produção, sendo pela expressão de HIF-1 induzida por hipóxia e sua cascata de eventos de sinalização ou a hipóxia inibir parcialmente o transporte de elétrons mitocondriais, produzindo alterações que aumentem a geração de EROs (ENGIN, A., 2017).

Os macrófagos do tecido adiposo estão localizados ao redor dos adipócitos mortos e formam estruturas semelhantes a coroas que circundam os adipócitos mortos. Assim, a hipóxia

inibe a migração de macrófagos da região hipóxica para o outro lado. Desse modo, em condições hipóxicas, a produção de citocinas de células T é maior em comparação com macrófagos normóxicos (ENGIN, A., 2017). Além disso, de acordo com Canter, R. J et al. (2018), devido à grande quantidade de tecido adiposo há um influxo de macrófagos e transição de um fenótipo M2 (anti-inflamatório), para M1 (pró-inflamatório), com diminuição da prevalência das células T reguladoras (Tregs). Entre as células T inatas presentes no tecido adiposo estão células Natural Killer, que são encontradas no tecido adiposo visceral mais que em qualquer outro tecido, tendo função anti-inflamatória com produção de IL-10 e tem sua frequência diminuída em obesos.

Em relação ao fator de crescimento endotelial vascular, a sua super expressão resulta em aumento do número e tamanho dos vasos sanguíneos no tecido adiposo branco e no tecido adiposo marrom, além de proteção contra hipóxia e obesidade induzidas por dieta hiperlipídica (ENGIN, A., 2017). No entanto, a síntese de VEGF no tecido adiposo visceral humano é ineficiente e os adipócitos exibem alterações funcionais em resposta à hipóxia, o que altera a expressão de até 1300 genes. Isso inclui genes que codificam adipocinas importantes, como leptina, IL-6, VEGF e alguns tipos de metaloproteinases. Embora o HIF-1 seja um dos principais ativadores transcricionais do VEGF em adipócitos, a sua atividade não é suficiente para induzir a expressão de VEGF na obesidade e a transcrição é controlada, também, por outros fatores de transcrição (ENGIN, A., 2017).

Em resposta à densidade vascular reduzida, os macrófagos expressam o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) no tecido adiposo para facilitar a formação de capilares na obesidade. Pelo menos três fatores podem ser propostos para estimular a transcrição do VEGF nos adipócitos. Em primeiro lugar, a adipogênese leva à expressão de VEGF através do HIF-1. Em segundo lugar, a hiperinsulinemia relacionada à obesidade induz a expressão de HIF-1alfa no RNAm e na proteína nos adipócitos, que é traduzida na transcrição do VEGF. Finalmente, a atividade do HIF-1 é aumentada nos adipócitos pela hipóxia, que causa a expressão do VEGF (ENGIN, A., 2017).

Em relação à hipóxia e a fibrose do tecido adiposo, sabe-se que a expansão do tecido na obesidade com angiogênese inadequada resulta em fornecimento reduzido de oxigênio e desenvolvimento de hipóxia e ativação subsequente de HIF-1 inibe a diferenciação de pré-adipócitos e inicia a fibrose do tecido adiposo. Ainda, a hipóxia contribui para a imigração e ativação de células imunes, o que agrava ainda mais a fibrose do tecido adiposo, além de ser

fator chave da disfunção do mesmo tecido, induzindo às células adiposas a resistência à insulina (ENGIN, A., 2017).

Em suma, embora as evidências sobre a influência da hipóxia no tecido adiposo humano sejam poucas, um nível aumentado de HIF-1 alfa é encontrado no tecido adiposo visceral de obesos mórbidos. A reversão da hipóxia pode reduzir a inflamação do tecido adiposo, melhorar a ação da insulina e reduzir o risco de doença cardiovascular na obesidade (ENGIN, A., 2017).

### 3.5 PAPEL DA LEPTINA E DO SOCS3 NA INIBIÇÃO DO INTERFERON TIPO I NA OBESIDADE

Foi realizada a investigação do papel do SOCS3 na indução da resposta alterada do interferon tipo I em pessoas com obesidade e a tolerância induzida pela leptina à resposta do interferon tipo I após a estimulação de receptor do tipo toll (TLR) em doadores saudáveis e células U937. Sabemos que PBMCs de pessoas com obesidade apresentam uma redução na capacidade de produzir interferons do tipo I após estimulação com TLR. Essa resposta alterada se correlaciona diretamente com uma superexpressão do SOCS3 em pessoas com obesidade, propondo que o SOCS3 influencia na indução dessa resposta reduzida (TERÁN-CABANILLAS; HERNÁNDEZ, 2016).

O SOCS3 é um regulador do interferon tipo I, assim como da leptina e de citocinas pró-inflamatórias, que se encontram elevadas em indivíduos obesos. Ademais, a inibição da resposta celular pela ação do SOCS3 foi descrita em tecidos periféricos como causadora de resistência à insulina, leptina e intolerância à glicose. A superexpressão do SOCS3 se correlaciona a uma resposta alterada do interferon tipo I em várias infecções virais, por exemplo, infecção crônica pelo vírus da hepatite C (TERÁN-CABANILLAS; HERNÁNDEZ, 2016).

Após o silenciamento de siRNA de SOCS1 e SOCS3, apenas os PBMCs de voluntários obesos que foram silenciados por SOCS3 apresentaram aumento na expressão e produção de IFN- $\alpha$ . Em contrapartida, esse aumento na resposta ao IFN- $\alpha$  não foi constatado em voluntários não obesos, o que comprova que o SOCS3 está envolvido na inibição de interferons do tipo I após estimulação da TLR na obesidade (TERÁN-CABANILLAS; HERNÁNDEZ, 2016).

Foi avaliado se altas doses de leptina poderiam induzir uma resposta pró-inflamatória e expressão de proteínas supressoras de sinalização de citocinas (SOCS) em PBMCs de voluntários saudáveis, bem como em monócitos humanos U937. Como previsto, altas doses de leptina induziram a expressão de SOCS1 e SOCS3 em ambos os tipos de células. Foi observado que os níveis de expressão de SOCS1 e SOCS3 foram mais elevados em monócitos estimulados

com leptina do que com LPS, o que contrapõe com o efeito observado em PBMCs, nas quais foi percebido maior expressão de SOCS3 em células estimuladas por LPS. Uma provável causa para isso é que os monócitos apresentam maior expressão do receptor de leptina quando comparados com outros PBMCs, de forma que os monócitos U937 induzem uma resposta mais intensa à leptina do que a evidenciada por outros PBMCs com menor expressão de receptor de leptina (TERÁN-CABANILLAS; HERNÁNDEZ, 2016).

O LPS induz tolerância cruzada a vários ligantes de TLR, incluindo TLR-3 e TLR-7, entretanto, os mecanismos que induzem essa tolerância ainda não foram estudados. Assim como as citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo LPS são reguladas negativamente pelo SOCS3 e a leptina também é regulada pelo SOCS3, concluímos que a leptina também induz tolerância aos ligantes TLR-3 e TLR-7. Isso é importante porque indivíduos obesos apresentam altos níveis séricos de leptina. Já foi relatado que há uma diminuição da resposta do interferon tipo I em PBMCs de pessoas com obesidade estimuladas com ligantes TLR. O fato de a leptina inibir a resposta do interferon tipo I durante a estimulação com TLR justifica o motivo da obesidade se relacionar a uma resposta negativa após a infecção por patógenos reconhecidos por ligantes da TLR, como vírus da hepatite e influenza (TERÁN-CABANILLAS; HERNÁNDEZ, 2016).

### 3.6 IMPLICAÇÕES REUMÁTICAS, MUSCULOESQUELÉTICAS E RELACIONADAS À ATIVIDADE FÍSICA

O tecido adiposo de obesos é caracterizado por uma produção sistêmica de fatores pró-inflamatórios em baixo grau. Adipocinas são hormônios citocina-like envolvidos em processos fisiológicos e fisiopatológicos, sendo atuantes no sistema imune intato e adaptativo, produzidos pelos tecidos cartilaginoso, ósseo e predominantemente pelo tecido adiposo branco. Também modulam ativamente a resposta inflamatória aguda e crônica, desempenhando importante papel na autoimunidade, inflamação, obesidade além do remodelamento e catabolismo ósseo e cartilaginoso. Assim, alterações funcionais podem levar ao desenvolvimento de osteoartrite, artrite reumatóide, artrite psoriásica e outras doenças imunológicas (FERNÁNDEZ CR, et al., 2019; NIKIPHOROU E e FRAGOULIS GE, 2018).

No tecido adiposo se encontram adipócitos, pré-adipócitos e células imunes (células T, células B reguladoras, eosinófilos e macrófagos) que em estado normal interagem e desempenham papel homeostático, mantendo um perfil anti-inflamatório de Interleucinas (IL-10, IL-4 e IL-13). Em contrapartida, na obesidade há aumento dos perfis Th1 e Th17 e polarização dos macrófagos para o fenótipo M1, o que resulta na produção de citocinas

inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-6. Assim se correlacionam obesidade e doenças inflamatórias crônicas e autoimunes, como DM2, doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer e patologias musculoesqueléticas (FERNÁNDEZ CR, et al., 2019; NIKIPHOROU E e FRAGOULIS GE, 2018).

A predisposição à obesidade na artrite reumatoide e o vínculo com comorbidades cardiovasculares exigem que estilo de vida e nutrição sejam abordados. O aumento do uso de glicocorticóides no manejo da doença requer orientação e tratamento direcionados, sendo observada uma associação entre o IMC e sua atividade, aumento das chances de não-remissão, piores qualidade de vida e capacidade funcional. A artrite psoriásica geralmente coexiste com outras comorbidades como diabetes mellitus, perfil lipídico alterado e doença hepática gordurosa. Pacientes obesos obtiveram baixos percentuais de resposta boa ou moderada ao tratamento, segundo a Liga Europeia Contra o Reumatismo. No Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a obesidade foi descrita em cerca de um terço das pacientes do sexo feminino, com dados contraditórios de sua relação com o aumento do IMC (NIKIPHOROU E e FRAGOULIS GE, 2018).

A degeneração do disco intervertebral é uma desordem musculoesquelética crônica e multifatorial, com mudanças estruturais que progressivamente levam a perda da estabilidade mecânica e da absorção de choques, causa comum de dor lombar. A obesidade causa sobrecarga mecânica, reações bioquímicas e produção exacerbada de mediadores inflamatórios, que promovem degeneração de matriz, recrutamento de células imunológicas, senescência e morte das células discais (FERNÁNDEZ CR, et al., 2019). Existem estudos objetivando atestar que o exercício físico melhora o perfil metabólico e atenua condições inflamatórias crônicas, reduzindo a polarização de macrófagos pró-inflamatórios. Genericamente, os macrófagos expostos a noradrenalina respondem diferentemente aos linfócitos, sobretudo durante situações estressantes, como exercícios físicos. As catecolaminas atuam como imunomoduladores, favorecem a resposta imune inata durante estresse, enviando sinais às células fagocíticas visando evitar possíveis infecções quando a resposta linfocitária estiver enfraquecida (ORTEGA E, et al., 2019; VON AH MORANO AE, et al., 2020).

Exercícios físicos regulares e planejados participam na regulação neuroimune, propiciando benefícios em indivíduos obesos, ativam o eixo do sistema nervoso simpático (SNS) e hipotálamo-ptuitária-adrenal (HPA) e participam da regulação adrenérgica do sistema imunológico, modulando a resposta imune inata mediada por fagócitos, o que pode diferir em pacientes com desordens inflamatórias. Em pessoas saudáveis, o exercício aumenta a liberação

de catecolaminas que podem inibir a produção de citocinas inflamatórias e estimular a função inata contra patógenos. Sugere-se que o exercício, além de induzir superexpressão de receptores adrenérgicos  $\beta$  nas células imunes e mudança do fenótipo M1 para M2, causa uma redução na expressão dos receptores TLR, na desregulação da produção de citocinas, na supressão da infiltração de macrófagos e na porcentagem de Monócitos CD14 e CD16 (VON AH MORANO AE, et al., 2020).

No entanto, a obesidade pode alterar respostas induzidas pelo exercício, com impactos ainda não completamente elucidados, considerando que a intensidade inadequada pode induzir desregulação ainda maior das respostas inflamatórias. Um programa de exercícios adequado leva à diminuição na desregulação de mediadores inflamatórios, de atividades fagocíticas e microbicidas, bem como normaliza transições fenotípicas entre os macrófagos M1 (pró-inflamatório) e M2 (anti-inflamatório), o chamado "efeito biorregulatório do exercício" (VON AH MORANO AE, et al., 2020).

### 3.7 RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA A

De acordo com Green W e Beck M, (2017), a obesidade tem uma associação significativas a um maior risco de doenças crônicas, como diabetes tipo II, doença renal e doença cardiovascular. Além disso, ela também tem sido considerada um forte fator de risco para complicações graves e morte ocasionadas pela infecção pelo vírus influenza A, apresentando um efeito deletério no sistema imunológico do adulto hospedeiro e aumentando a suscetibilidade a doenças infecciosas (ROJAS-OSORNIO S et al., 2019).

No período do surto da gripe H1N1, a obesidade foi identificada como um forte fator de risco para o aumento na morbimortalidade, para hospitalização e para a necessidade de ventilação mecânica em indivíduos portadores da gripe (HONCE R e SCHULTZ-CHERRY W, 2019). E quando comparados a indivíduos de peso saudável, a população obesa apresentou risco mais elevado de hospitalizações por afecções do trato respiratório durante a gripe sazonal (GREEN W E BECK M, 2017).

Segundo Honce R e Schultz-cherry W, 2019, o estado nutricional tem sido relacionado a alteração da evolução viral no hospedeiro e mostrou prolongar infecções, retardar a depuração e aumentar a multiplicação viral, fatores que atuam aumentando potencialmente a transmissão do vírus.

Foi observado em pacientes obesos hospitalizados com doença grave pelo vírus influenza A um pico de carga viral mais altas em comparação aos pacientes não obesos. Os

linfócitos do sistema imune adaptativo dão continuidade ao controle e à liberação do vírus influenza A, a fim de resolver a infecção, entretanto, a obesidade interfere reduzindo e atrasando esses processos. As respostas das células T e das células B mostraram eficácia reduzida no hospedeiro obeso, o que prejudicou a resolução da infecção (HONCE R e SCHULTZ-CHERRY W, 2019). Ademais, de acordo com Rojas-osornio S et al., (2019) em vários contextos clínicos, indivíduos obesos portadores da infecção por influenza A apresentaram maior possibilidade de desenvolver sintomas graves, como febre persistente, tosse intensa e pneumonia, sejam em adultos ou criança.

Segundo, Rojas-osornio S et al., (2019), as deficiências na ativação e função das células T CD4 + e CD8 + foram encontradas em estudos realizados com células mononucleares em linfonodos periféricos isoladas de humanos com peso adequado, sobrepeso e obesidade. Após estimulação ex vivo com o vírus H1N1, as células T CD8 + e CD4 + derivadas de indivíduos obesos produziram mais IL-5 e menos IFN-g em células T ativadas quando comparado com as células T derivadas de indivíduos saudáveis. De acordo com Green W E Beck M, 2017, culturas in vitro de células mononucleares periféricas evidenciaram que as células T CD4+ e T CD8+ de pessoas obesas expressavam níveis reduzidos de marcadores de ativação, incluindo ligantes CD69, CD28, e CD40 e receptores de IL-12, além de níveis reduzidos de interferon gama e granzima B. Esses achados evidenciam que a desregulação metabólica relacionada à obesidade tem sido associada a má função das células T efectoras e das células T auxiliares (HONCE R e SCHULTZ-CHERRY W, 2019).

No âmbito da vacinação, estudos de eficácia da vacina contra o vírus influenza em coortes humanas mostraram que há um declínio maior na eficácia da vacina ao longo do tempo em indivíduos obesos do que o observado em populações não obesas. Adultos com sobrepeso e obesos tiveram um declínio maior nos títulos de anticorpos específicos para influenza após 12 meses de vacinação. Com base nesses estudos, adultos obesos vacinados apresentaram o dobro do risco de influenza ou doença semelhante à influenza em comparação com adultos vacinados com peso saudável (HONCE R e SCHULTZ-CHERRY W, 2019).

#### **4 CONCLUSÃO**

Os resultados expostos nesta revisão salientam o impacto considerável que a obesidade tem no sistema imunológico. Um ambiente lipídico acarreta alterações na homeostase corporal que desencadeiam distúrbios de mediadores inflamatórios. Da mesma forma, o perfil lipídico representa um risco elevado para diferentes tipos de câncer, bem como variações da eficácia no

âmbito da vacinação, apresentando um declínio maior na eficácia da vacina ao longo do tempo em indivíduos obesos. No entanto, há uma necessidade de mais estudos para esclarecer melhor a inflamação que ocorre na obesidade e como ela afeta a resposta imunológica. Desta maneira, a intervenção terapêutica poderá ser mais adequada e eficaz.

### REFERÊNCIAS

- ANDERSEN, Catherine J Andersen *et al.* Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. **Advances in nutrition**, [s. l.], v. 7, 7 jan. 2017.
- ALWARAWRAH, Yazan *et al.* Changes in Nutritional Status impact immune Cell Metabolism and Function. **Frontiers in immunology**, [s. l.], n. 1055, ed. 9, 16 maio 2018.
- APOVIAN, C. M. Obesity: Definition, Comorbidities, Causas, and Burden. **AM J Manag Care**, v. 22, n 7. p. s176-85, 2016.
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nat Rev Endocrinol**, v. 15, n.5, p. 288-298, 2019.
- CANTER, R. J et al. Obesity as an immune-modifying factor in cancer. **Journal of leukocyte biology**, v. 104, n. 3, p. 487-497, 2018.
- DA SILVA, N. I et al. Adipocinas e sua relação com obesidade. **Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, v. 46, n.1, 2019.
- DEL CORNÒ, Manuela *et al.* Innate Lymphocytes in Adipose Tissue Homeostasis and Their Alterations in Obesity and Colorectal Cancer. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 9, n. 2556, 5 nov. 2018.
- ENGIN, Atilla *et al.* Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. **Springer**, [s. l.], 6 jun. 2017.
- FERNÁNZDEZ, C.R et al. Molecular Relationships among Obesity, Inflammation and Intervertebral Disc Degeneration: Are Adipokines the Common Link? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n 8. p. 2030, 2019.
- GRAVE, Márcia Alexandra Gaita. **A OBESIDADE E O SISTEMA IMUNITÁRIO**. 2017. Disponível em:

[http://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/20235/1/Grave\\_M%C3%A1rcia\\_Alexandra\\_Gaita.pdf](http://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/20235/1/Grave_M%C3%A1rcia_Alexandra_Gaita.pdf). Acesso em: 26 jul. 2020.

GREEN, William D; BECK, Melinda A. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. **Current Opinion in Immunology**, [s. l.], v. 46, 1 jun. 2017.

GREEN, William D; BECK, Melinda A. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. **AnnalsATS**, [s. l.], v. 14, 25 ago. 2017.

HONCE, Rebekah; SCHULTZ-CHERRY, Stacey. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. **Frontiers in immunology**, [s. l.], 10 maio 2019.

JACOBSEN, Mette J. *et al.* Altered Methylation Profile of Lymphocytes Is Concordant with Perturbation of Lipids Metabolism and Inflammatory Response in Obesity. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], 6 set. 2015.

NIKIPHOROU, E.; FRAGOULIS, G.E. Inflammation, obesity and rheumatic disease: common mechanistic links. A narrative review. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 10, n 8. p. 157-167, 2018.

O'BRIEN, Aisling *et al.* Obesity Reduces mTORC1 Activity in Mucosal-Associated Invariant T Cells, Driving Defective Metabolic and Functional Responses. **The Journal of Immunology**, [s. l.], 12 abr. 2019.

OLIVEIRA, Marcos Felipe Andrade de *et al.* IL-33 in obesity: where do we go from here?. **Springer N**, [s. l.], 9 jan. 2019.

ORTEGA, E *et al.* Adrenergic Regulation of Macrophage-Mediated Innate/Inflammatory Responses in Obesity and Exercise in this Condition: Role of  $\beta$ 2 Adrenergic Receptors. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v. 19, n 8. p. 1089-1099, 2019.

ROJAS-OSORNIO, S *et al.* Immunity to influenza: Impact of obesity. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 13, n. 5, p. 419-429, 2019.

SERENA, CAROLINA *et al.* Obesity and Type 2 Diabetes Alters the Immune Properties of Human Adipose Derived Stem Cells. **Stem cells**, [s. l.], 29 jun. 2016.

SINGH, Siddharth *et al.* Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [s. l.], 17 maio 2018.

SZPIGEL, Anaïs *et al.* Lipid environment induces ER stress, TXNIP expression and inflammation in immune cells of individuals with type 2 diabetes. **Springer**, [s. l.], 24 ago. 2017.

TERÁN-CABANILLAS, Elí; HERNÁNDEZ, Jesús. Role of Leptin and SOCS3 in Inhibiting the Type I Interferon Response During Obesity. Springer Science+Business Media New York, [s. l.], 4 out. 2016.

VON AH MORANO, A. E *et al.* The role of glucose homeostasis on immune function in response to exercise: The impact of low or higher energetic conditions. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n 4. p. 3169-3188, 2020.