



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A OBESIDADE E O SISTEMA IMUNITÁRIO

Trabalho submetido por
Márcia Alexandra Gaita Grave
Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A OBESIDADE E O SISTEMA IMUNITÁRIO

Trabalho submetido por
Márcia Alexandra Gaita Grave
Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Maria Guilhermina Martins Moutinho

novembro de 2017

Agradecimentos

Aos meus pais, que são o grande amor da minha vida, agradeço do fundo do meu coração tudo aquilo que fizeram por mim e todo o apoio incondicional que me ofereceram sem pedir nada em troca, porque foi graças a estes dois anjos que eu não desisti, devido a todos os obstáculos que apareceram neste percurso, e consegui chegar até aqui.

À minha orientadora Professora Doutora Maria Guilhermina Martins Moutinho agradeço a calma e paciência que teve comigo, e toda a ajuda que me deu no decorrer desta monografia.

À minha irmã, agradeço por tudo o que o passámos juntas ao longo destes 23 anos e por tudo o que ela significa para mim.

À minha melhor amiga Joana Sofia Tavares, a minha colega de curso e a minha irmã sem ser de sangue, agradeço por sempre ter estado do meu lado e me ter motivado sempre que o caminho era demasiado dificultado, e agradeço por ter sido e continuar a ser uma peça essencial na minha vida profissional e pessoal.

Aos meus amigos agradeço a paciência que tiveram comigo e por todo o apoio que me deram ao longo deste percurso.

Resumo

Ao longo dos últimos anos a obesidade tem vindo a aumentar de forma acentuada a nível mundial. Realidade esta que também está refletida em Portugal. A obesidade é considerada, atualmente, uma Doença Crónica Não Transmissível que afeta não só os países desenvolvidos como também os países em desenvolvimento.

A obesidade é uma condição que está a afetar a saúde pública e que acarreta várias comorbilidades como Diabetes *Mellitus*, neoplasias, doenças cardiovasculares, disfunções endócrinas e metabólicas (como a resistência à insulina), disfunções da vesícula biliar, problemas pulmonares, maior risco de infeções pós-cirúrgicas, e a mais recente, a disfunção do sistema imunitário. Existindo vários estudos que reforçam a ideia de que a obesidade altera a função do sistema imunitário, na maioria dos casos, diminuindo-o.

Nesta revisão da literatura, o principal objectivo focou-se em dar as noções básicas sobre a obesidade e o sistema imunitário e correlacionar os dois temas abordando as alterações observadas no sistema imunitário dos indivíduos obesos, a influência da obesidade em infeções e alterações metabólicas.

Para a elaboração da presente revisão foram pesquisados cerca de 60 artigos entre as datas 1995 e 2017 em bases de dados como o PubMed, ScienceDirect, Web Of Science, Elsevier, B-on e Google Scholar.

Palavras-chave: Obesidade, Imunidade, Tecido Adiposo, Infeção

Abstract

Over the last few years obesity has been increasing in sharply globally. This reality is also reflected in Portugal. Obesity is currently considered a Chronic Noncommunicable Disease that affects not only developed countries but also developing countries.

Obesity is a condition that is affecting public health and entails several comorbidities such as diabetes mellitus, neoplasias, cardiovascular diseases, endocrine and metabolic dysfunctions (such as insulin resistance), gallbladder dysfunctions, lung problems, increased risk of infections post-surgical, and the most recent, dysfunction of the immune system. There are several studies that reinforce the idea of obesity altering the function of the immune system, in most cases decreasing it.

In this review of the literature, the main objective was to give the basics about obesity and the immune system and to correlate the two themes addressing the changes observed in the immune system of obese individuals, the influence of obesity on infections and metabolic alterations.

For the preparation of the present review we searched about 60 articles between the dates 1995 and 2017 in databases such as PubMed, ScienceDirect, Web of Science, Elsevier, B-on and Google Scholar.

Keywords: Obesity, Immunity, Adipose Tissue, Infection

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas	11
1. Introdução	13
1.1 A Obesidade	14
1.1.1 Causas da Obesidade	14
1.1.2 Prevalência da Obesidade	16
1.1.3 Mortalidade e Comorbilidades Associadas à Obesidade	17
2. O Tecido Adiposo	21
2.1. O Tecido Adiposo como Órgão Imune	23
3. O Sistema Imunitário	25
3.1 Imunidade Inata e Imunidade Adquirida	25
3.2 Células e Moléculas Solúveis do Sistema Imunitário	26
3.2.1 Macrófagos	26
3.2.2 Células Dendríticas (DC)	28
3.2.3 Neutrófilos	29
3.2.4 Células Natural-Killer	29
3.2.5 Mastócitos, Basófilos e Eosinófilos	30
3.2.6 Linfócitos B	31
3.2.7 Linfócitos T	33
3.2.8 Células NK/T	34
4. Obesidade e Imunodepressão	35

4.1 Alterações da Imunidade na Obesidade	35
4.2 Obesidade Relacionada com Infecção	38
4.3 A Influência da Obesidade na Resposta à Vacinação	40
4.4 A obesidade e a Memória das Células Imunes	42
5. Patologias Associadas à Obesidade e às Células Th17	45
6. Conclusão	49
7. Bibliografia	51

Índice de Figuras

Figura 1 - Prevalência mundial da obesidade (adaptada de Fruh, 2017)	16
Figura 2 - Distribuição da prevalência da obesidade por sexo e idade em Portugal (adaptada de Silva <i>et al.</i> , 2016)	16
Figura 3 - Interações adipócito-imunidade na obesidade (adaptada de Dixit, 2008).....	19
Figura 4 - O Tecido Adiposo e os seus componentes (adaptado de Ouchi, Parker, Lugus, & Walsh, 2011).....	21
Figura 5 - Adipocinas associadas a inflamação e a doenças auto-imunes (adaptada de Hutcheson, 2015)	24
Figura 6 - Esquema do tecido adiposo de um indivíduo magro e um indivíduo obeso (adaptado de Catalán <i>et al.</i> , 2013)	35
Figura 7 - Modificação nos Linfócitos na Obesidade (adaptada de Meckenstock & Therby, 2015)	37
Figura 8 - Impacto da obesidade na formação de células T memória numa infeção primária (adaptada de (Karlsson & Beck, 2010)	43
Figura 9 - Doenças associadas à obesidade e interações sistema imunológico-sistema metabólico em indivíduos obesos (adaptada de Endo <i>et al.</i> , 2017).....	45

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Comorbilidades associadas à obesidade (adaptada de Fruh, 2017)	17
Tabela 2 - Células e moléculas solúveis que constituem o sistema imunitário (adaptada de Cruvinel <i>et al.</i> , 2010)	26
Tabela 3 - Características das classes de Imunoglobulinas (adaptada de Júnior et al., 2010). 32	

Lista de Abreviaturas

- AICD – Morte Celular Induzida (do inglês *Activation-Induced Cell Death*)
- APC – Célula Apresentadora de Antígeno (do inglês *Antigen Presenting Cell*)
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- BAT – Tecido Adiposo Castanho (do inglês *Brown Adipose Tissue*)
- BCR – Receptor de Células B (do Inglês *B Cell Receptor*)
- CRO – Doença de *Crohn*
- DC – Célula Dendrítica (do inglês *Dendritic Cell*)
- DCNT – Doença Crónica Não Transmissível
- DCV – Doença Cardiovascular
- DIO – Obesidade induzida pela dieta (do inglês *Diet Induced Obesity*)
- DRGE – Doença de Refluxo Gastro Esofágico
- EA – Espondilite Anquilosante
- EAE – Encefalomielite Autoimune Experimental (do inglês *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*)
- EM – Esclerose Múltipla
- H1N1 – Hemaglutinina 1 Neuraminidase 1 (do inglês *Hemagglutinin 1Neuraminidase 1*)
- HA – Hemaglutinina
- HAV – *Hepatitis A Virus*
- HBsAg - Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
- HCC – Hepatoceular Carcinoma
- IBD – Doença Inflamatória Intestinal (do inglês *Inflammatory Bowel Disease*)
- IG – Imunoglobulina
- IL – Interleucina
- IMC – Índice Massa Corporal
- INSEF – Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico
- LB – Linfócito B
- LES – Lúpus Eritematoso Sistémico
- LT – Linfócito T
- LTH – Linfócito T Auxiliar (do inglês *helper*)
- LPS – Lipopolissacarideo

MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade (do inglês *Major Histocompatibility Complex*)

MPEC – Células Efetoras Percursoras de Memória (do inglês *Memory Precursor Effector Cells*)

NA – Neuraminidase

NK – Células Natural Killer

Pso – Psoríase

SI – Sistema Immunitário

Sjo – Síndrome de *Sjogren's* (do inglês *Sjogren's Syndrome*)

SLEC – Células Efetoras de Curta Duração (do inglês *Short-lived Effector Cells*)

SNC – Sistema Nervoso Central

TCR – Receptor de Células T (do inglês *T Cell Receptor*)

TLR – Receptores Toll (do inglês *Toll Receptors*)

TNF- α – Factor de Necrose Tumoral α (do inglês *Tumor Necrosis Factor*)

UC – Colite Ulcerosa (do inglês *Ulcerative Colitis*)

VHB – Vírus da Hepatite B

WAT – Tecido Adiposo Branco (do inglês *White Adipose Tissue*)

WHO – Organização Mundial de Saúde (do inglês *World Health Organization*)

1. Introdução

No decorrer das últimas décadas a obesidade tem vindo a crescer abruptamente. Tendo-se, assim, transformado num problema de saúde a nível mundial que já atingiu cerca de 500 milhões de adultos e cerca de 43 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade (Grenha, Alves, Ribeiro & Cavaco, 2013).

Com estes valores a aumentarem de ano para ano, a obesidade passou a ser considerada uma epidemia mundial que afeta, não só os países desenvolvidos como antigamente mas também os países em desenvolvimento (Francischi *et al.*, 2000).

De um modo geral, a obesidade caracteriza-se como sendo um excesso de adiposidade (de causalidade multifatorial), sendo a sua causa mais comum conhecida ingestão calórica excessiva associada a um estilo de vida sedentário (Fruh, 2017).

A esta patologia são associadas inúmeras comorbilidades, sendo o foco principal nesta monografia, a disfunção imunitária. A relação entre obesidade e a diminuição de ação do sistema imunitário tem sido descrita na literatura, assim como a associação entre o tecido adiposo e as células imunocompetentes (Grenha, Alves, Ribeiro, & Cavaco, 2013).

O sistema imunitário, é um dos sistemas mais complexos do corpo humano. É constituído por um conjunto de moléculas, células e órgãos, tendo como finalidade combater todo o tipo de ataques ao nosso organismo e, simultaneamente, manter a sua homeostase (Cruvinel *et al.*, 2010).

A nível científico, torna-se muito importante conhecer mais sobre a relação entre a obesidade e o sistema imunitário de modo a ser possível evitar problemas de saúde a longo prazo para os indivíduos obesos.

Nesta introdução teórica irei abordar temas como a obesidade, a sua distribuição e prevalência, fatores de risco e noções básicas acerca do tecido adiposo, para melhor compreensão dos temas que se seguem a esta introdução. Bem como, noções acerca do sistema imunitário, como se subdivide e as células que o constituem e contribuem para o seu funcionamento.

1.1 A Obesidade

A obesidade é um distúrbio do metabolismo humano muito antigo, havendo casos registados da sua incidência em múmias egípcias e esculturas gregas (Francischi *et al.*, 2000).

Porém, apesar da sua antiguidade, a obesidade é um problema de saúde pública muito atual, sendo considerada uma doença do grupo das Doenças Crónicas Não Transmissíveis e que, cada vez mais, preocupa a população mundial, pois está a afetar não só os países desenvolvidos como também os países em desenvolvimento (Fruh, 2017; Pinheiro, Freitas & Corso, 2004; Francischi *et al.*, 2000).

A obesidade caracteriza-se como sendo um excesso de adiposidade, com várias causas possíveis, sendo a mais comum um balanço energético positivo prolongado que resulta de uma ingestão calórica excessiva em associação a um estilo de vida sedentário (Grenha *et al.*, 2013).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO), o excesso de peso e a obesidade são definidos como uma acumulação, anormal/excessiva, de gordura que apresenta um risco elevado para a saúde. O excesso de peso é definido por um Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 25 kg/m³ e a obesidade por um IMC igual ou superior a 30 kg/m³ (Fruh, 2017).

1.1.1 Causas da Obesidade

A obesidade resulta de um grupo heterogéneo de condições multifatoriais, que conduz ao fenótipo de obesidade, sendo uma desordem com predisposição genética. A etiologia desta desordem nutricional é influenciada pelo genótipo que pode ser diminuído ou aumentado por fatores exteriores à genética, como por exemplo o ambiente externo e interações psicológicas e sociais que podem atuar sobre mediadores fisiológicos envolvidos no gasto e consumo energético (Francischi *et al.*, 2000).

De acordo com a WHO esta DCNT (Doença Crónica Não Transmissível) mostra que existe uma interação entre fatores dietéticos e ambientais com uma predisposição

genética. Porém, devem-se realizar mais estudos acerca deste assunto pois são necessárias mais evidências científicas de que certas populações são mais suscetíveis do que outras à obesidade devido a fatores genéticos. (Francischi *et al.*, 2000).

No entanto, apesar de existirem evidências de que a influência da genética é o fator mais importante para a determinação da distribuição da gordura corporal, que nos obesos é geneticamente pré-disposta a acumulação visceral de gordura, a variação do IMC vai ser determinada maioritariamente pelo ambiente. Isto pode ajudar a afirmar que a obesidade, mesmo que seja em parte determinada por fatores genéticos, os determinantes ambientais e dietéticos desempenham o papel principal no desenvolvimento da mesma (Pinheiro *et al.*, 2004).

Tal reforça que a obesidade é principalmente causada pelos fatores alimentares (a dieta) e pela inexistência de atividade física, o que explica a variação da prevalência da mesma em diferentes grupos populacionais (Francischi *et al.*, 2000).

Por outro lado, a nível alimentar, a obesidade é maioritariamente causada por um aumento da energia que advém de uma maior ingestão de lípidos que vão favorecer o aumento da adiposidade (Francischi *et al.*, 2000). Há evidência de que a obesidade esteja associada à proporção de energia ingerida proveniente de gorduras, independentemente do total calórico da dieta (Pinheiro *et al.*, 2004).

1.1.2 Prevalência da Obesidade

A prevalência da obesidade, a nível mundial e, em Portugal, é de 20-29,9% como se pode verificar na Figura 1.

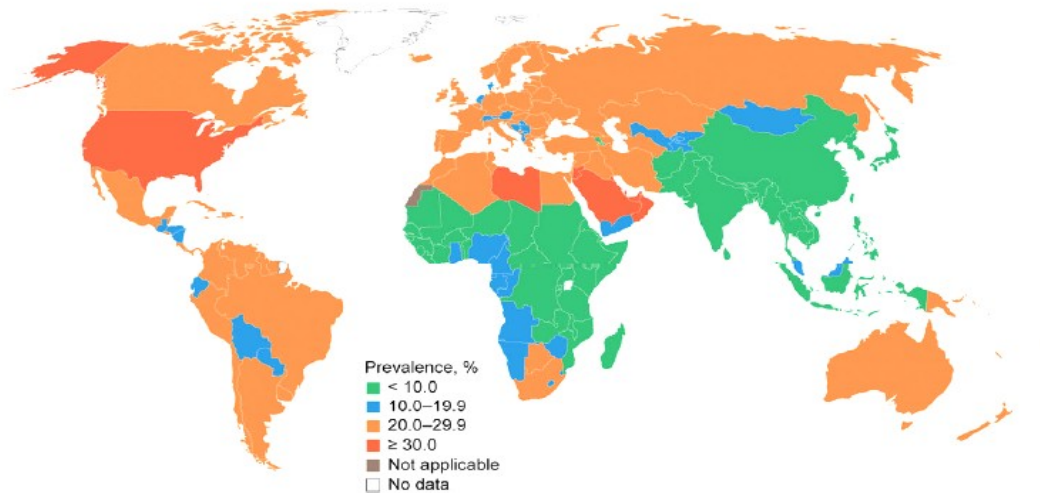


Figura 1 - Prevalência mundial da obesidade (adaptada de Fruh, 2017)

De acordo com o INSEF (Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico), a distribuição da prevalência de obesidade é de 28,7% em Portugal, tendo sido verificada uma maior prevalência no sexo feminino e verificado um aumento proporcional em relação à idade (Figura 2) (Silva *et al.*, 2016).

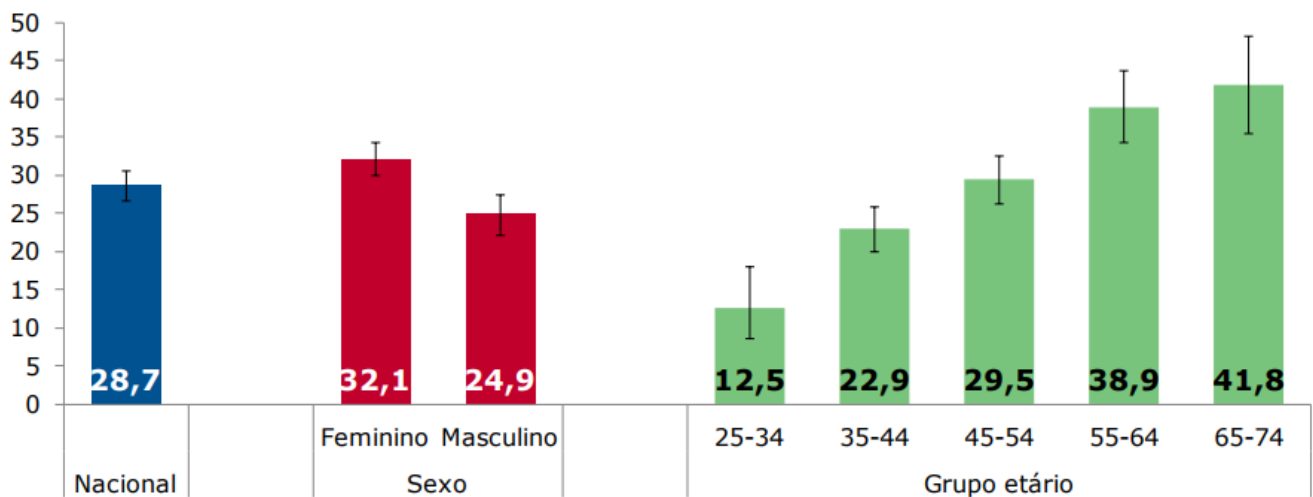


Figura 2 - Distribuição da prevalência da obesidade por sexo e idade em Portugal (adaptada de Silva *et al.*, 2016)

1.1.3 Mortalidade e Comorbilidades Associadas à Obesidade

A obesidade está associada a um aumento significativo na taxa de mortalidade, tendo os indivíduos obesos uma diminuição entre 5 a 10 anos da esperança média de vida (Fruh, 2017).

Um indivíduo obeso, em comparação com um indivíduo de IMC normal, tem uma probabilidade de morrer aumentada, por todas as causas, em mais de 20%. Em relação à Diabetes *Mellitus* tem um risco de mortalidade duas vezes superior ao de um indivíduo com IMC normal. No que diz respeito a disfunções da vesícula biliar tem uma probabilidade de mais 40% de desenvolver a doença e uma probabilidade de 25% a mais ao nível de doenças coronárias. Numa análise geral um homem com 40% do peso acima do desejável apresenta uma taxa de mortalidade, para todas as causas, superior em 55% (Francischi *et al.*, 2000).

A obesidade está associada a várias comorbilidades, entre elas neoplasias, doenças cardiovasculares, disfunções endócrinas e metabólicas (como a resistência à insulina), disfunções da vesícula biliar, problemas pulmonares, maior risco de infeções pós-cirúrgicas, entre outros (Tabela 1).

Tabela 1 - Comorbilidades associadas à obesidade (adaptada de Fruh, 2017)

Tipo	Comorbilidades associadas à obesidade
Cancro/Oncologia	Cancro da mama pós-menopausa, cancro do endométrio, cólon e retal, cancro da próstata, cancro do ovário, adenocarcinoma esofágico, cancro do pâncreas e do rim
Cardiovascular	Doença coronária, cardiomiopatia, hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose acelerada, hipertensão pulmonar da obesidade, dislipidemia, insuficiência cardíaca crónica, linfedema
Gastrointestinal	Doença da vesícula biliar (colecistite, colelitíase), DRGE, esofagite de refluxo, Esteatohepatite não alcoólica (NASH), Doença Hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD, infiltração gordurosa do fígado, pancreatite aguda

Genitourinário	Incontinência de stress
Metabólico/Endócrino	Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 2, síndrome metabólica, resistência à insulina e dislipidemia
Muscoloesquelético / Ortopédico	Dor nas costas, quadris, tornozelos, pés e joelhos; Osteoartrite, fascite plantar, epífises femorais, Doença de <i>Blount</i> e <i>Legg-Calve</i> , Doença de <i>Perthes</i>
Sistema Neurológica e SNC	AVC, Demência de hipertensão intracraniana idiopática e Meralgia parestésica
Obstetricia e perianal	Hipertensão gestacional, Macrosomia fetal, Baixo peso à nascença, defeitos do tubo neuronal, parto prematuro, aumento da infecção pós-parto, pré-eclampsia, diabetes gestacional
Pele	Hirsutismo, psoríase, intertrigo (bacteriano ou fúngico), aumento do risco de celulite, úlceras de estease venosa, fascite necrotizante, carbúnculos, <i>Keratosis pilaris</i> e <i>Acantose nigricans</i> e <i>acrochondons</i>
Psicológico	Ansiedade, depressão, transtorno de personalidade e depressão associada ao estigma da obesidade
Cirúrgico	Aumento do risco cirúrgico e complicações pós-operatórias, trombose venosa profunda, incluindo infecção da ferida, embolia pulmonar e pneumonia pós-operatória
Reprodutivo (Mulher)	Anovulação, puberdade precoce, ovários policísticos, infertilidade, hiperandrogenismo e disfunção sexual
Reprodutivo (Homem)	Hipogonadismo, diminuição da libido e disfunção sexual
Extremidades	Varicosidades venosas, edema venoso e/ou linfático das extremidades inferiores

Recentemente foi descoberta a mais promissora a nível científico, a diminuição da resposta imunitária, pois uma vez conhecidos os seus mecanismos será possível diminuir a mortalidade associada à obesidade. Existem provas de que há uma correlação entre o tecido adiposo e as células do sistema imunitário que reforçam a ideia da diminuição da função imunitária nos indivíduos obesos (Figura 3). Uma das teorias que pode explicar tal fato passa pelas adipocinas pró-inflamatórias induzirem stress oxidativo e resistência à leptina, causando alterações tanto na imunidade inata como na imunidade adquirida (Grenha, Alves, Ribeiro, & Cavaco, 2013).

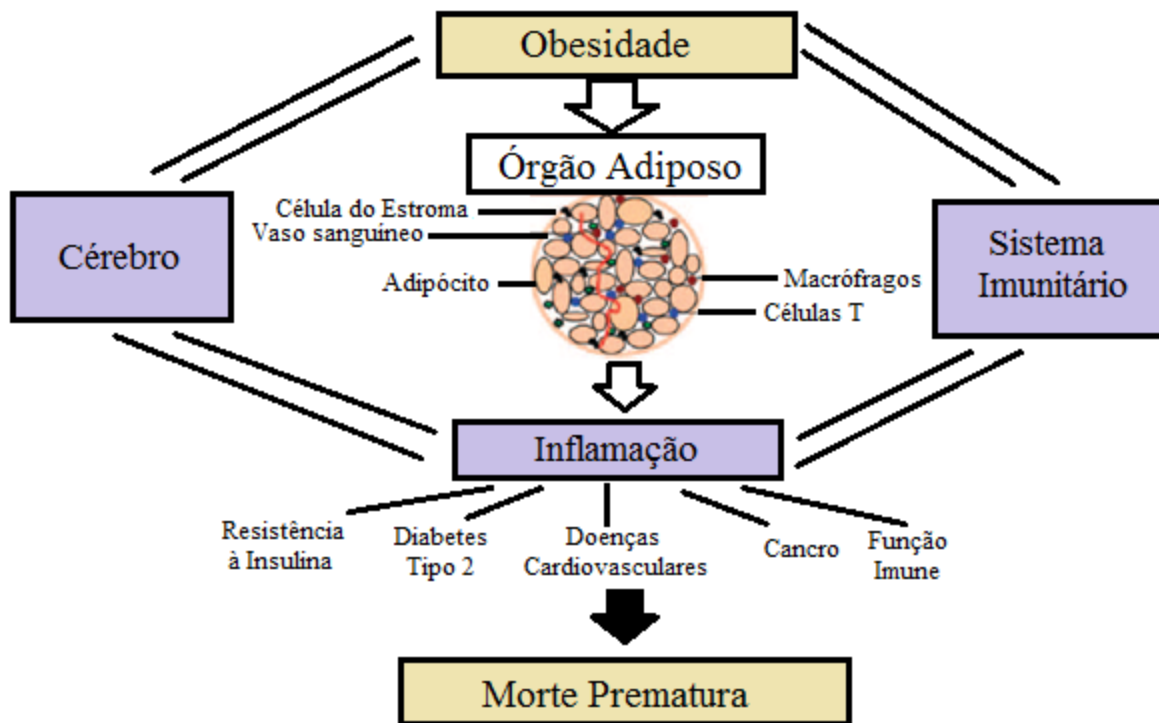


Figura 3 - Interações adipócito-imunidade na obesidade (adaptada de Dixit, 2008)

2. O Tecido Adiposo

O tecido adiposo é o principal órgão metabólico e endócrino do corpo humano e, contém principalmente adipócitos, mas também tecido conjuntivo, tecido nervoso e células do sistema imunitário (Figura 4). Este tecido, no geral, pode ser dividido em duas grandes categorias devido à sua funcionalidade: Tecido Adiposo Branco (WAT) e Tecido Adiposo Castanho (BAT) (Moulin, Marguti, Peron, Rizzo, & Halpern, 2009; Odegaard & Chawla, 2015).

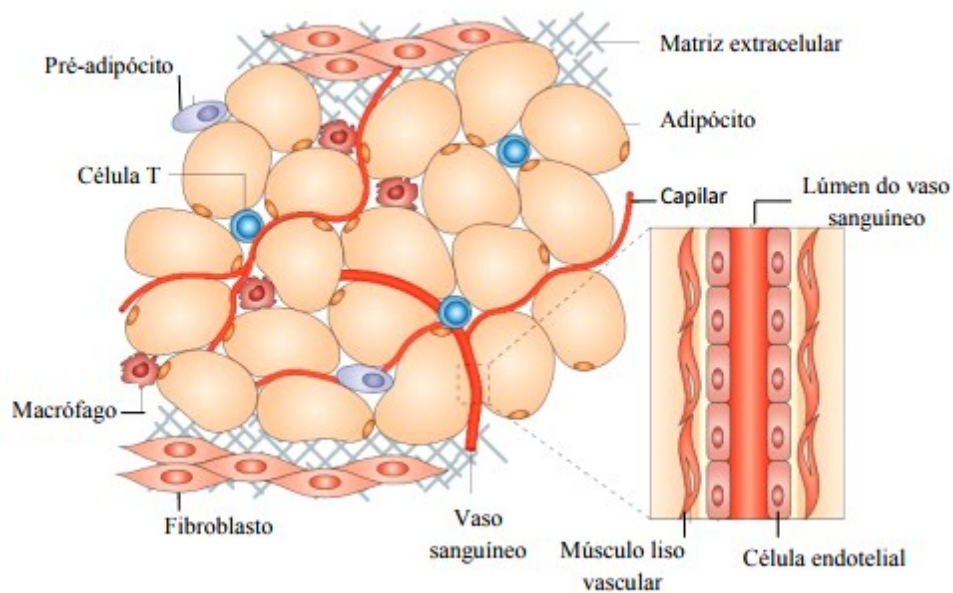


Figura 4 - O Tecido Adiposo e os seus componentes (adaptado de Ouchi, Parker, Lugus, & Walsh, 2011)

O WAT é um tecido anabólico que serve como depósito primário de nutrientes a longo prazo nos mamíferos, e esta é a sua função fisiológica primária que mais se encontra estudada. Este tecido pode ainda ser subdividido em depósitos viscerais e subcutâneos, cada um com funções diferentes, mas que se acumulam (Gesta, Tseng, & Kahn, 2007; Rosen & Spiegelman, 2014).

Após uma refeição, ocorre um período de abundância de nutrientes no organismo e, nesse momento, o WAT vai captar os lípidos do sangue e vai armazená-los na forma de triglicéridos num glóbulo lipídico que confere aos adipócitos brancos a aparência de “anel de sinal” (do inglês *signet-ring*), característica dos mesmos. Quando

não existe uma ingestão contínua de alimentos, as concentrações de lípidos no sangue, conseqüentemente, vão diminuir e o fluxo de nutrientes para os adipócitos também vai diminuir pois estes começam a libertar os nutrientes armazenados na forma de ácidos gordos para a circulação de forma a fornecer energia alternativa (Odegaard & Chawla, 2015; Rosen & Spiegelman, 2014).

O eixo insulina-glucagon domina a função de armazenamento do WAT, porém outros eixos regulatórios também são capazes de influenciar este armazenamento: o sistema nervoso simpático, hormonas sexuais, péptidos endócrinos derivados do intestino, fígado e músculo. Recentemente, foi acrescentado mais um eixo de regulação metabólica composto por mediadores imunológicos, leucócitos e outras células do sistema imunitário (Mathis, 2013; Osborn & Olefsky, 2012; Schwartz et al., 2013).

O BAT é um tecido altamente catabólico dedicado à termogénese. Os adipócitos castanhos, para conseguirem desencadear a termogénese, têm apenas pequenos lípidos armazenados e rodeiam o seu citoplasma com mitocôndrias que contêm proteínas de desacoplamento, o que permite às células gerarem calor com a dissipação dos gradientes de prótons mitocondriais produzidos pelo metabolismo oxidativo (Lowell & Spiegelman, 2000; Odegaard & Chawla, 2015; Rosen & Spiegelman, 2014).

Ao contrário do WAT, o BAT é relativamente insensível ao estado nutricional e às indicações endócrinas e é cativado pelos nervos simpáticos para uma regulação rápida e fácil pelo SNC (Sistema nervoso Central). E, no BAT o eixo regulatório imune não provou influenciar significativamente os adipócitos castanhos diretamente. Porém, as respostas imunes do tipo 2 são cruciais no processo de termogénese do BAT (Odegaard & Chawla, 2015).

Relativamente aos adipócitos, as suas principais funções são armazenar o excesso de energia, proteger os órgãos vitais e isolar o corpo contra a perda de calor (adipócitos castanhos). Mas, no entanto, existe evidência na literatura de que os adipócitos são, também, células endócrinas que secretam uma variedade de adipocinas como a leptina, adiponectina e resistina. Num estado de obesidade, os adipócitos segregam citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL-6 que estimulam a inflamação do tecido adiposo (Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

De acordo com a sugestão da existência de uma inflamação crónica na obesidade, foram realizados estudos que sugerem que os adipócitos são capazes de atuar

como células apresentadoras de antígenos (APC) para células T na inflamação do tecido adiposo (Huh *et al.*, 2014).

2.1. O Tecido Adiposo como Órgão Imune

O termo “órgão imune” refere-se a um tecido com funções imunológicas exclusivas. No entanto, atualmente este termo tem-se vindo a estender, cada vez mais, para os órgãos cuja principal função não é de grau imunológico mas que possuem mecanismos imunológicos especializados para desempenhar papéis fisiológicos. O WAT desempenha um papel importante no que diz respeito à defesa microbiana, à cicatrização de feridas e também na inflamação, o que o transforma, neste contexto, também num órgão imune (Daïen & Sellam, 2015; Thrum, 2017).

Na obesidade existe um aumento do tecido adiposo. Este aumento está associado a uma maior invasão de leucócitos (predominantemente de macrófagos M1) e a uma baixa inflamação sistémica (Daïen & Sellam, 2015; Thrum, 2017).

Nos indivíduos obesos existe uma lipogénese ectópica nos órgãos linfáticos reforçada o que contribui para o desenvolvimento de doenças crónicas como a diabetes *Mellitus* tipo 2, a aterosclerose, doença hepática ou até mesmo algumas doenças malignas, como visto anteriormente (Iannone *et al.*, 2016; Thrum, 2017).

A interação que existe entre o sistema metabólico e algumas células do sistema imunitário controla a rotatividade de energia e a capacidade de organizar uma resposta imune inata e adquirida de sucesso. Tal é possível através da expressão de recetores comuns, ligandos e vias de sinalização em células hematopoiéticas e adipócitos. Um bom exemplo disto é a ativação de recetores tipo *Toll* por ácidos gordos livres, o que vai desencadear a libertação de ácidos gordos livres adicionais (Iannone *et al.*, 2016; Thrum, 2017).

Atualmente foram descobertas propriedades imunológicas no tecido adiposo e, portanto, este tecido torna-se capaz de interferir com doenças auto-imunes (Thrum, 2017).

O tecido adiposo é também composto por células T e células mieloides, para além dos adipócitos. Num estado de não obesidade, o WAT tem inclinação para um

estado anti-inflamatório. Tal acontece porque as células Th2, que são a população dominante de células T, as células T reguladoras, células B reguladoras e células NK/T são suficientemente eficazes na supressão da inflamação. O aumento da adiposidade leva a existência de um maior número de células imunes associadas a um fenótipo pró-inflamatório, incluindo as células Th17 (Hutcheson, 2015).

Visto que a maioria das doenças auto-imunes são marcadas por inflamação crônica, a obesidade apresenta um meio sistêmico pré-disposto para apoiar a progressão deste tipo de doença. Alguns estudos associaram a obesidade a um maior risco ou aumento de atividade de doenças auto-imunes inflamatórias como a artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, Doença de Crohn, colite ulcerosa e psoríase. A adiposidade além de alterar a composição das células imunes do WAT, resulta também na expressão de adipocinas alteradas (Figura 5) (Hutcheson, 2015).

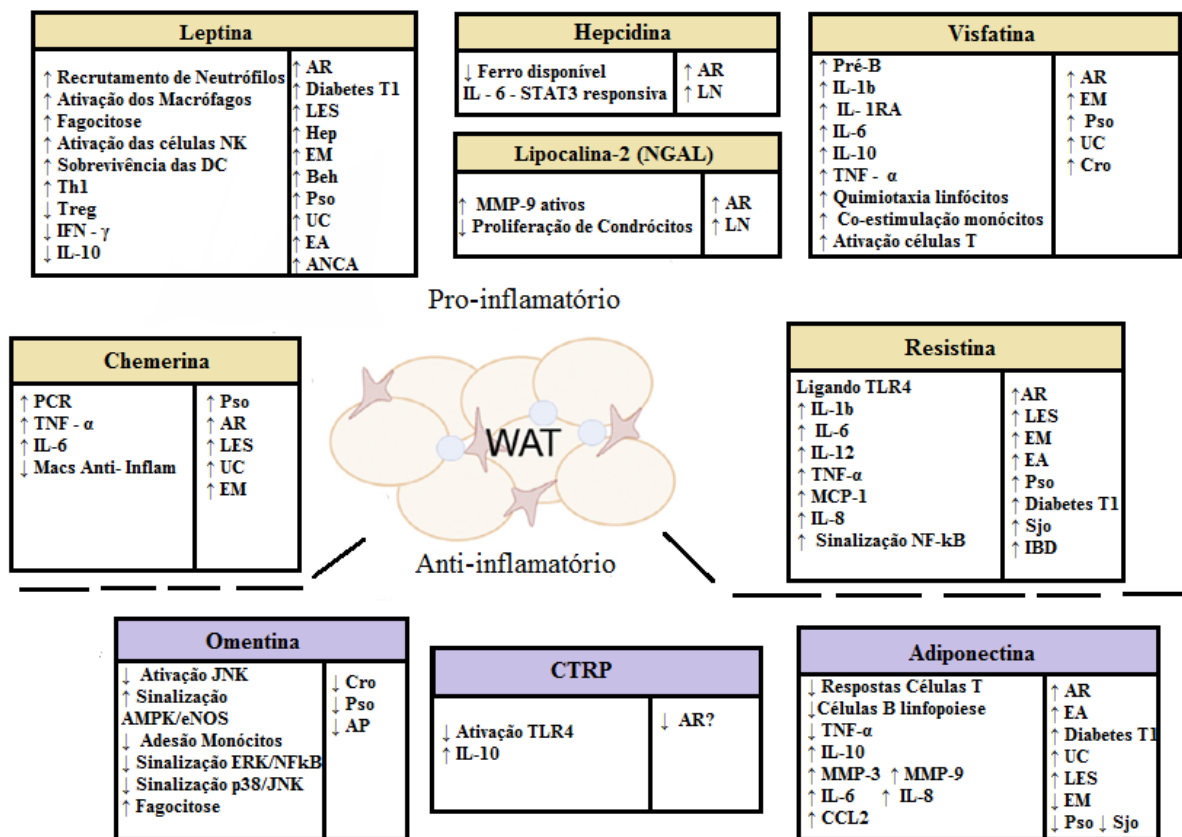


Figura 5 - Adipocinas associadas a inflamação e a doenças auto-imunes (adaptada de Hutcheson, 2015)

3. O Sistema Imunitário

O sistema imunitário é formado por um conjunto de moléculas, células e órgãos e, tem como principal função proporcionar ao corpo a sua homeostase e tentar combater todos os ataques que o organismo possa sofrer (Cruvinel *et al.*, 2010).

Este sistema do nosso organismo é composto por várias células como os macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células *Natural Killer* (NK), mastócitos, eosinófilos, Linfócitos T, B e NK/T, entre outras.

3.1 Imunidade Inata e Imunidade Adquirida

O sistema imunitário pode subdividir-se em processos de imunidade inata e imunidade adquirida.

A imunidade inata compreende a resposta rápida e pré-definida a um grande, mas limitado, número de estímulos externos ou internos. É constituída por todos os tipos de barreiras (químicas e físicas), moléculas solúveis (Tabela 2) como as citocinas, por exemplo, e células especializadas (Tabela 2), que estão presentes em todos os indivíduos, mesmo sem estes terem tido um contacto prévio com agentes agressores ou imunogénicos. Este tipo de imunidade, de um modo geral, não sofre alteração, nem qualitativa nem quantitativa, apesar de existir evidência de que as células NK possuem memória imunológica, após contacto com os agentes agressores (Cruvinel *et al.*, 2010; O'Sullivan, Sun, & Lanier, 2015; Sun *et al.*, 2011).

As principais células que fazem parte da sua constituição são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células NK (Tabela 2).

A imunidade adquirida é um processo que é dependente da ativação de células especializadas, como os linfócitos, e das moléculas solúveis que por eles são produzidas, como os anticorpos e as citocinas (Tabela 2). Este tipo de resposta imunitária pode ser definido como sendo de resposta específica e diversa ao nível do reconhecimento do agente agressor, com memória e auto-limitada (Cruvinel *et al.*, 2010).

As células que a constituem são: linfócitos B e T.

As células apresentadoras de antígenos (APC) são fundamentais para a sua ativação pois apresentam antígenos associados a moléculas pertencentes ao MHC (*Major Histocompatibility Complex*) para os linfócitos T (LT).

Tabela 2 - Células e moléculas solúveis que constituem o sistema imunitário (adaptada de Cruvinel *et al.*, 2010)

Componente	Imunidade Inata	Imunidade Adquirida
Células	Fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos)	Linfócitos T
	Células NK	Linfócitos B
	Mastócitos, basófilos e eosinófilos	
Moléculas Solúveis	Complemento	Anticorpos
	Proteínas de fase aguda	Citocinas
	Citocinas	Quimiocinas
	Quimiocinas	

Os dois tipos de resposta imunitária não têm, no entanto, uma ação isolada, funcionando os dois como complemento um do outro no desenvolvimento de uma defesa eficaz contra infeções indesejadas, danos celulares ou mecanismos patogénicos. (Martí, Marcos, & Martínez, 2001).

3.2 Células e Moléculas Solúveis do Sistema Imunitário

3.2.1 Macrófagos

Os macrófagos possuem uma característica muito importante que é a sua plasticidade funcional. Os macrófagos originados a partir dos monócitos presentes no

sangue são geralmente usados em processos inflamatórios (Majdoubi, Kishta, & Thibodeau, 2016). Os monócitos sofrem diferenciação em macrófagos classicamente ativados (macrófagos M1) ou em macrófagos alternativamente ativados (macrófagos M2) após estimulação (Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

Estas células são capazes de fagocitar agentes patogênicos sendo, assim, células fagocíticas muito eficientes. Além disso, são capazes de permanecer no tecido por meses, ou até mesmo anos, cumprindo a função de alertar o organismo para situações de *stress* (Cruvinel *et al.*, 2010).

Além de terem um papel bastante ativo na imunidade inata, este tipo de células é também capaz de apresentar antígenos, através do MHC, às células T estimulando assim uma resposta ao nível da imunidade adquirida mediada por LT (Cruvinel *et al.*, 2010).

Os macrófagos, além de serem fagócitos residentes nos tecidos, desempenham também outros papéis como a remoção de detritos celulares derivados de células apoptóticas, participam na regulação da angiogênese e na remodelação da matriz celular (Chawla, Nguyen, & Goh, 2011).

Estas células, tipicamente, correspondem entre 10 a 15% das células vasculares do estroma presentes no tecido adiposo visceral de um indivíduo de peso normal. Porém, o seu número aumenta para valores compreendidos entre 40 e 50% das células vasculares do estroma presentes no tecido adiposo visceral e indivíduos obesos e em modelos de ratinhos (Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

As populações de macrófagos que residem no tecido adiposo de um indivíduo magro são diferentes das que residem no tecido adiposo de um indivíduo obeso. Num indivíduo de peso normal, a população de macrófagos predominante no tecido adiposo é de macrófagos M2, que são capazes de expressar altos níveis de arginase-1, o recetor de manose, e segregam citocinas anti-inflamatórias incluindo o antagonista dos recetores IL-10 e IL-1. As citocinas do tipo Th2 como IL-4, IL-10 e IL-13 estimulam a polarização M2 (Chawla *et al.*, 2011; Huh *et al.*, 2014).

Pelo contrário, na obesidade, o IFN- γ e o lipopolissacarídeo (LPS) impulsionam a polarização dos monócitos para macrófagos de tipo M1 e promovem a secreção de

citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12 e MCP-1 (Ham *et al.*, 2013; Huh *et al.*, 2014; Mathis, 2013).

3.2.2 Células Dendríticas (DC)

As células dendríticas são um tipo de célula que se localiza, geralmente, nos tecidos periféricos (pele, fígado e intestino). Estas células, especializadas na captura e apresentação de antígenos aos linfócitos T são um elo de ligação entre a imunidade inata e a imunidade adquirida. Estas têm a capacidade de serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e tornarem possível a sensibilização de LT da resposta adquirida (Cruvinel *et al.*, 2010; Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

As DC imaturas são células eficientes na captura de antígenos, assim como as DC maduras são eficientes na sua apresentação aos LT. As células imaturas vão desde a medula óssea até aos tecidos periféricos, através da corrente sanguínea, onde se vão tornar residentes (Banchereau *et al.*, 2000).

Após terem estabelecido contacto com o antígeno, estas células são ativadas e migram até aos órgãos linfóides secundários e são capazes de reter o mesmo antígeno por longos períodos de tempo, o que contribui em muito para a memória imunológica (Cruvinel *et al.*, 2010).

O papel das DC na inflamação do tecido adiposo ainda não foi estudado profundamente. Porém, um estudo revelou que em ratos obesos através de DIO, o número de células dendríticas que expressam CD11c⁺ está aumentado no seu tecido adiposo. Além disto, foi também relatado que as células CD11c⁺ adiposas podem levar à proliferação de células T CD4 e diferenciação de células Th17. De um modo geral, existe evidência de que o número de células dendríticas CD11c⁺ presentes no tecido adiposo demonstra uma co-relação positiva com o IMC (Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

Contudo, uma vez que as DC são reguladores de vários linfócitos existe uma grande necessidade de realização de mais estudos para investigar o papel destas células na inflamação do tecido adiposo na obesidade.

3.2.3 Neutrófilos

Os neutrófilos são as células do grupo dos leucócitos que são mais abundantes na corrente sanguínea periférica, e apresentam um papel essencial nas fases mais primordiais das reações inflamatórias, sendo ativados por vários estímulos: produtos bacterianos, proteínas do complemento, imunocomplexos, quimiocinas e citocinas. Estes estão, também entre as primeiras células que chegam aos tecidos atraídas por quimiocinas (como por exemplo a IL-8) (Huh *et al.*, 2014).

Este tipo de células, de acordo com o aumento das citocinas pró-inflamatórias, está também ligeiramente aumentado em indivíduos obesos. São encontrados poucos neutrófilos no tecido adiposo magro mas, em contrapartida, são o primeiro tipo de célula inflamatória a acumular-se no tecido adiposo visceral e no fígado. Tal sugere uma sobreposição temporal entre os dois tipos de resposta imunitária na inflamação induzida pela obesidade (Majdoubi, Kishta, & Thibodeau, 2016).

Foi realizado um estudo em que se demonstrou que os pacientes obesos apresentavam um aumento significativo de proteínas derivadas dos neutrófilos, a mieloperoxidase e a calprotectina, e também um aumento na expressão de marcadores para a ativação dos mesmos, como o CD66b. A infiltração de neutrófilos no tecido adiposo de ratinhos DIO demonstrou-se elevada num curto espaço de tempo (3 dias). Estes resultados sugerem que os neutrófilos possam estar implicados na modulação da inflamação do tecido adiposo num estadio inicial de obesidade (Huh *et al.*, 2014; Talukdar *et al.*, 2012).

3.2.4 Células Natural-Killer

As células *Natural-Killer* são consideradas um subgrupo dos linfócitos, tendo em conta a sua morfologia, a sua origem a partir da medula óssea e a expressão dos marcadores linfóides. Constituem 5-20% das células mononucleares do sangue. Desta forma, são consideradas uma das linhas de defesa mais importantes, pois são capazes de reconhecer e lisar células que são infetadas por vírus, bactérias, protozoários e células tumorais. Além disto, ainda conseguem recrutar os macrófagos e os neutrófilos e ativar células como as DC e os LB e LT (Cruvinel *et al.*, 2010; Vivier *et al.*, 2011).

As células NK são células que fazem parte da imunidade inata e que se acumulam, em grande quantidade, no tecido adiposo visceral. Posto isto, foi recentemente proposto um papel importante destas células no stress oxidativo adiposo que é induzido pela obesidade (Majdoubi, Kishta, & Thibodeau, 2016).

Recentemente, as células NK têm vindo a despertar o interesse dos cientistas por apresentarem uma série de características funcionais e de desenvolvimento comuns às células do sistema imunitário adquirido. Estas células apresentaram também, recentemente, qualidades funcionais comumente associadas à memória imunológica na resposta a agentes patogénicos (O'Sullivan, Sun, & Lanier, 2015).

3.2.5 Mastócitos, Basófilos e Eosinófilos

Os mastócitos são um tipo de células que são originadas através de progenitores hematopoiéticos CD34⁺ na medula óssea e, geralmente, não são encontradas na circulação sanguínea. Estas células maduras têm tendência a distribuir-se de forma estratégica junto a vasos sanguíneos, nervos e debaixo do epitélio da pele e das mucosas e são encontradas em maior concentração nas áreas de contacto com o meio ambiente, pois desempenham um papel fundamental nas reações inflamatórias agudas. Estas células têm na sua superfície receptores de alta afinidade, ligados a moléculas de IgE e, são ativados através do reconhecimento de antígenos pelas IgE (Cruvinel *et al.*, 2010; Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

Recentemente, alguns estudos sugeriram que os mastócitos também poderiam regular a inflamação do tecido adiposo na obesidade. Este tipo de célula contém muitos grânulos carregados com vários mediadores como a histamina, a serotonina, a heparina, a serina protease e citocinas. Quando recebem sinais estimulantes, os mastócitos libertam rapidamente estes mediadores para conseguirem regular as respostas inflamatórias (Huh *et al.*, 2014).

Em ratinhos obesos, o número de mastócitos no tecido adiposo está aumentado (Liu *et al.*, 2009).

Os basófilos são granulócitos que se formam na medula óssea onde amadurecem e constituem menos de 1% dos leucócitos presentes na circulação sanguínea periférica. Estes não estão habitualmente presentes nos tecidos periféricos mas, em conjunto com

os eosinófilos, podem ser arrastados para uma reação anti-inflamatória (Cruvinel *et al.*, 2010).

Os eosinófilos são, também, granulócitos e são células bastante importantes no combate a infecções, pois a sua ação antiparasitária é uma das mais eficazes e fortes do organismo humano, tendo também um papel importante nas respostas alérgicas (Fulkerson & Rothenberg, 2013).

Estes também têm origem na medula óssea, onde produzem e armazenam vários grânulos proteolíticos secundários. Quando atingem a maturação, os eosinófilos são lançados para a corrente sanguínea em pequenas quantidades, mas onde se acumula uma maior quantidade dos mesmos é nas mucosas do TGI, do sistema respiratório e genital. No combate a infecções, os eosinófilos são recrutados para os sítios de infecções parasitárias ou reações alérgicas por moléculas de adesão e quimiocinas (Cruvinel *et al.*, 2010).

No tecido adiposo, os eosinófilos são responsáveis por 90% da expressão de IL-4 e aceleram a proliferação dos macrófagos M2 por segregação de citocinas de tipo Th2 como a IL-4 e a IL-13. Ratinhos com deficiência em eosinófilos apresentaram um aumento de massa gorda e de respostas inflamatórias, o que não foi demonstrado em ratinhos com número normal de eosinófilos. Estes dados sugerem que este tipo de célula pode atuar como célula imune anti-inflamatória na inflamação do tecido adiposo induzida pela obesidade (Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

3.2.6 Linfócitos B

Os Linfócitos B (LB) são produzidos em três locais diferentes: numa primeira fase no saco vitelino, durante a vida fetal no fígado e por fim na medula óssea. As células que se diferenciam em LB sofrem a sua maturação ainda na medula óssea, mas quando se formam os LB maduros estes vão entrar na circulação sanguínea e alojar-se nos órgãos linfóides secundários. Neste tipo de célula, as moléculas que são responsáveis pelo reconhecimento de antígenos são as imunoglobulinas de membrana, IgM e IgD (Tabela 3), podendo também ser denominadas de receptores de LB (BCR) (Júnior, Antônio, Araújo, Tiekko, & Catelan, 2010).

Os LB são células responsáveis pela imunidade humoral, ou seja, pela produção e libertação de anticorpos capazes de neutralizar e/ou destruir os antígenos contra os quais foram gerados. Para tal, os LB sofrem a sua ativação que passa por um processo de proliferação e diferenciação que termina na formação de plasmócitos que produzem imunoglobulinas com alta afinidade para o epítipo do antígeno que desencadeou a resposta. Outra função dos LB é funcionarem, também, como células apresentadoras de antígeno depois de interiorizarem e processarem o antígeno ligado ao recetor de superfície, o BCR (Huh *et al.*, 2014; Júnior *et al.*, 2010).

Tabela 3 - Características das classes de Imunoglobulinas (adaptada de Júnior et al., 2010)

Classe	Estrutura	Propriedades
IgA	Monomérica	Presente na saliva, lágrimas e leite. Previne a colonização por agentes patogénicos.
	Dimérica	Presente em mucosas do TGI, respiratório e urogenital.
IgD	Monomérica	Faz parte do BCR. Imunoglobulina de membrana.
IgE	Monomérica	Envolvida em processos alérgicos e parasitários. A sua interação com os basófilos e mastócitos causa a libertação de histamina.
IgG	Monomérica	Principal imunoglobulina da imunidade adquirida. Atravessa a placenta.
IgM	Monomérica	Faz parte do BCR.
	Pentamérica	Forma encontrada no soro

segregada precocemente na resposta imunológica adquirida.

3.2.7 Linfócitos T

Os linfócitos T, são produzidos pela medula óssea, através de células linfóides que se diferenciam em células pré-timócitos. Os pré-timócitos vão dar origem aos linfócitos T que vão amadurecer nos tecidos linfóides. O processo de maturação destas células envolve um receptor de células T funcional (TCR) e co-receptores CD4⁺ e/ou CD8⁺. O TCR é formado por duas cadeias pépticas da família das imunoglobulinas, com uma região variável e outra constante (Júnior *et al.*, 2010).

Os LT só são capazes de reconhecer antígenos processados, que sejam apresentados por moléculas de MHC na superfície de uma APC (Júnior *et al.*, 2010).

Existem vários tipos de LT efetores, entre eles os principais são: os linfócitos auxiliares (Th) e os linfócitos citotóxicos (Tc). Os Linfócitos T auxiliares (LTh) são divididos em função do padrão de citocinas que produzem, pois durante um estímulo dado por uma APC um linfócito Th0 pode ser transformado num linfócito Th1, Th2 ou Th17 dependendo do ambiente de citocinas presente. (Júnior *et al.*, 2010).

Os LTh1 são responsáveis por produzir grandes quantidades de IL-2. Esta produção de IL-2 leva a que se origine uma proliferação de LTCD4⁺ e LTCD8⁺, contribuindo também para o aumento da capacidade citotóxica dos LTCD8⁺. As respostas originadas pelos LTh1 desencadeiam os mecanismos de hipersensibilidade tardia, ativam os macrófagos e são muito eficazes na eliminação de agentes patogénicos intracelulares (Júnior *et al.*, 2010; Wagner *et al.*, 2010).

Os LTh2 são células muito importantes nas respostas imunes humorais e produzem IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, o que favorece a produção de anticorpos. Os LTh17 são um recente subtipo de LT efetores que se mostrou muito importante no combate contra infeções causadas por microrganismos extracelulares. Por fim, os LTCD8⁺ são células capazes de reconhecer antígenos intracitoplasmáticos apresentados por

moléculas do MHC-I. Estes linfócitos reconhecem células infetadas por vírus e células tumorais. Após a sua adesão a células alvo e a ocorrência de estímulo adequado, os LTCD8⁺ proliferam e podem eliminar por citotoxicidade qualquer célula que apresente o antígeno específico apresentado, independentemente da presença ou não de outras moléculas (Júnior *et al.*, 2010).

A maioria dos subtipos de linfócitos T está envolvida na regulação da inflamação do tecido adiposo na obesidade. O número de células T está aumentado no tecido adiposo visceral, assim como existe um aumento na sua proliferação e infiltração como resposta a fatores específicos do tecido adiposo (Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

3.2.8 Células NK/T

As células NK/T são uma pequena porção de LT que expressam marcadores encontrados em células NK que têm um papel importante na regulação da resposta imunológica. Estas células parecem ter a mesma origem que os LT (Júnior, Antônio, Araújo, Tiekko, & Catelan, 2010).

As NK/T apresentam duas estratégias no reconhecimento de agentes patogénicos. A primeira ocorre por sinalização de receptores Toll (TLR) pelo LPS. A segunda ocorre através do reconhecimento específico de glicosilceramidas que estão presentes na parede celular das bactérias que são apresentadas por CD1d. Esta última forma de sinalização garante o reconhecimento de agentes patogénicos que não apresentem ligantes para TLR na sua parede celular (Yokoyama, 2004).

4. Obesidade e Imunodepressão

4.1 Alterações da Imunidade na Obesidade

Vários estudos demonstram alterações no sistema imunitário em indivíduos obesos. Na obesidade existe um excesso acentuado de tecido adiposo, que é um órgão imunológico com função endócrina. Este tecido é responsável pela produção de proteínas que estão relacionadas com o sistema imunitário como a adiposina, adiponectina, o TNF- α (fator de necrose tumoral), IL-6, IL-1 β e leptina (Lamas, Marti, & Martínez, 2002; Meckenstock & Therby, 2015; Milner & Beck, 2016).

No tecido adiposo visceral (aumentado nos indivíduos obesos), a secreção excessiva de citocinas e adipocinas para a função pró e anti-inflamatória causa um desequilíbrio entre substâncias pró e anti-inflamatórias (Meckenstock & Therby, 2015).

Na obesidade é induzida uma mudança fenotípica de um estado anti-inflamatório M2 para um estado M1 pró-inflamatório (figura 6) (Catalán, Gómez-Ambrosi, Rodríguez, & Frühbeck, 2013).

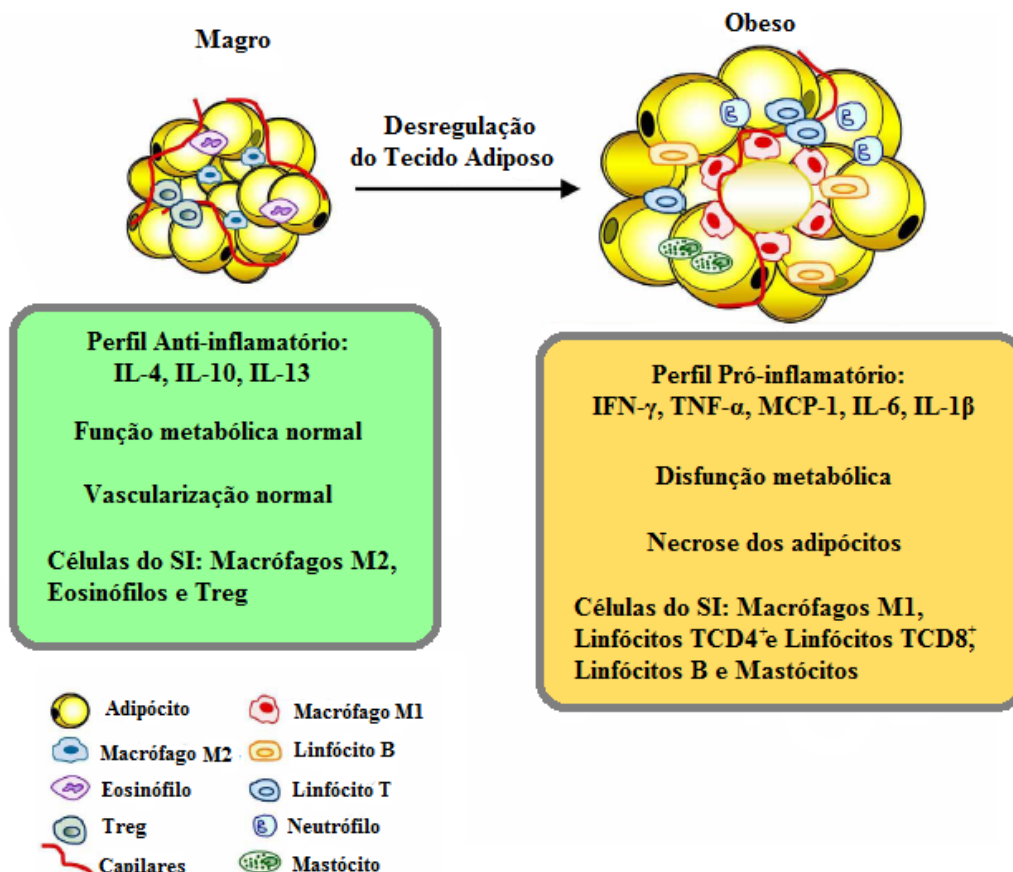


Figura 6 - Esquema do tecido adiposo de um indivíduo magro e um indivíduo obeso (adaptado de Catalán *et al.*, 2013)

A adiponectina, em indivíduos num estado de obesidade, encontra-se diminuída, o que poderá estar associado a alterações da citotoxicidade das células NK e produção de citocinas. Contrariamente existe um excesso de produção de TNF- α , IL-6 e IL-1 β no WAT dos indivíduos obesos. Assim, foi admitida a hipótese de que a exposição crónica à citocina pró-inflamatória venha a dessensibilizar as células imunes no que diz respeito a respostas imunitárias durante uma possível infeção (Milner & Beck, 2016).

A adipsina, também se encontra aumentada nos indivíduos obesos, pois é segregada abundantemente pelo tecido adiposo. Esta proteína possui a atividade do fator D do complemento e acelera o primeiro passo da ativação na via alternativa do complemento e, em contrapartida, os adipócitos também produzem o fator D e C3 da cascata do complemento. Isto sugere uma ligação entre a adipsina e a via alternativa do complemento com o estado de obesidade (Lamas *et al.*, 2002).

A leptina, que também é segregada pelo tecido adiposo, tem sido vista como uma nova fonte de evidência para a disfunção da resposta imune nos indivíduos obesos. A leptina é responsável pela regulação do apetite e do gasto de energia e o seu recetor é expresso em vários tipos de células do sistema imunitário, pelo que se pensa que seja capaz de ativar vários sinalizadores semelhantes a citocinas (Lamas *et al.*, 2002).

Posto isto, a leptina parece fazer parte de um número de respostas imunitárias relacionadas com a resposta pró-inflamatória, vários efeitos na função dos linfócitos, regulação da apoptose, proliferação e maturação das células T, na modulação de marcadores ativados nas células TCD4⁺ e CD8⁺ e na produção de citocinas. Tem também ação sobre a regulação da apoptose de monócitos, proliferação e desenvolvimento de células mieloides, na recuperação da imunodepressão causada pelo jejum e um papel protetor contra o TNF- α . Ainda tem um papel na estimulação da atividade dos macrófagos e neutrófilos, melhorando a resposta do sistema imunitário. As células NK também são influenciadas pela leptina, na sua diferenciação e proliferação, na sua ativação e na sua funcionalidade (Grenha *et al.*, 2013; Martí, Marcos, & Martínez, 2001; Milner & Beck, 2016; O'Rourke *et al.*, 2005).

A leptina também é responsável pelo aumento de produção de IL-2, que promove a proliferação e diferenciação das células T citotóxicas e estimula as células NK, e pelo aumento da resposta dos LTh1, o que aumenta a produção de interferão- γ , que é responsável pela resposta fagocitária dos macrófagos, e TGF- β . Contrariamente, é

responsável pela diminuição da resposta dos LTh2 o que leva, conseqüentemente, à diminuição da produção das IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (Grenha *et al.*, 2013; Martí *et al.*, 2001; Milner & Beck, 2016; Nave *et al.*, 2008).

Pelo seu excesso de tecido adiposo, os indivíduos obesos apresentam hiperleptinemia, e vários estudos realizados em ratinhos com estado de obesidade induzido demonstraram que os monócitos, células NK e células T desenvolvem resistência à leptina, o que vai causar uma diminuição da função imunitária (Milner & Beck, 2016).

Estudos realizados em ratinhos obesos que apresentavam mutações no gene da leptina ou no seu recetor (OB-Rb) observaram uma linfopénia em todos os tipos de células T, diminuição de linfócitos B e, conseqüentemente, uma diminuição da resposta linfocitária a mitogénios. Foi possível, observar-se também uma diminuição da produção de IL-2, o que pode explicar a diminuição da proliferação das células T. Além disto, a produção de TNF- α pelo tecido adiposo dos ratinhos obesos é maior, o que afeta o desenvolvimento do tecido linfóide e leva à apoptose. Uma linfopénia de células T em humanos também é observada e tal poderá ser derivada da produção aumentada do TNF- α em indivíduos obesos (Lamas *et al.*, 2002).

Na obesidade, os linfócitos também apresentam várias alterações (Figura 7).

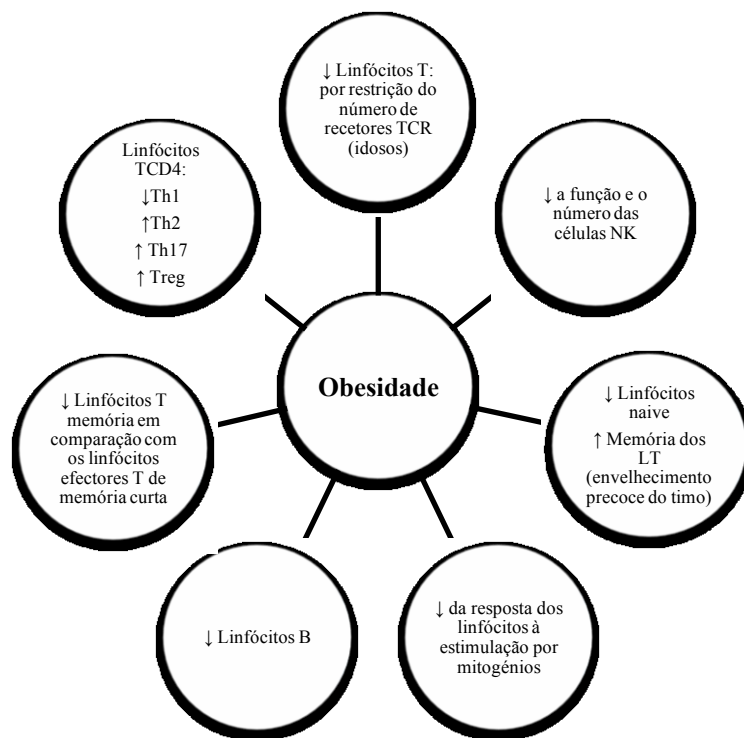


Figura 7 - Modificação nos Linfócitos na Obesidade (adaptada de Meckenstock & Therby, 2015)

4.2 Obesidade Relacionada com Infecção

Atualmente, existem vários estudos que sustentam a ideia de que a obesidade está associada a uma maior susceptibilidade a infecções (Karlsson & Beck, 2010).

De acordo com Meckenstock & Therby (2015) os indivíduos obesos hospitalizados têm uma maior probabilidade de desencadear infecções como sépsis e pneumonias, e outras complicações como infecções associadas aos cateteres (Grenha *et al.*, 2013; Milner & Beck, 2016).

Alguns estudos concluíram que existe um aumento da incidência de infecções hospitalares e pós-operatórias em indivíduos obesos. Num estudo realizado por Choban *et al.* (1995), foi analisada uma amostra de 849 pacientes hospitalizados por cirurgia e chegou-se aos seguintes resultados: em pacientes com um IMC inferior a 27 verificou-se uma taxa de infecção nosocomial de 0,5%, em pacientes com um IMC entre 27 e 31 verificou-se uma taxa de infecção nosocomial de 2,8% e em pacientes com IMC superior a 31 verificou-se uma taxa de infecção nosocomial de 4%. Tal sugere que com o aumento do peso aumenta também o risco de infecção nosocomial em meio hospitalar, mostrando que os indivíduos obesos são os que apresentam uma maior suscetibilidade (Meckenstock & Therby, 2015; Milner & Beck, 2016).

Falando da população de indivíduos obesos em geral, existem provas de que as infecções mais comuns são causadas pelo vírus *Influenza*, vírus *Coxsackie* e vírus da encefalomiocardite e por bactérias como *Mycobacterium tuberculosis* e *Helicobacter pylori* (Grenha *et al.*, 2013; Karlsson & Beck, 2010).

A obesidade está associada a uma maior suscetibilidade a infecções respiratórias. Foi constatado que pré adolescentes com excesso de peso apresentam um risco duas vezes superior para infecções respiratórias do que os pré-adolescentes com um baixo IMC. A obesidade encontra-se, também, associada a uma função broncopulmonar diminuída (Hainer, Zamrazilová, Kunešová, Bendlová, & Aldhoon-Hainerová, 2015).

Em 2009, devido ao surto do vírus H1N1 (vírus *Influenza*), a obesidade foi descrita como um fator de risco independente para um aumento da gravidade da infecção e tal contribuiu para que vários estudos sobre a forma como a obesidade afeta o sistema imunitário em caso de infecção fossem realizados (Gardner, Beli, Clinthorne, & Duriancik, 2011). Numa infecção por vírus *Influenza*, a imunidade inata vai atuar de

imediatamente com a ativação das células NK que vão lisar as células infetadas e através da libertação de interferão γ vão chamar macrófagos e células dendríticas. As últimas vão produzir interferão α e β e apresentar antígenos para ativar LT, levando assim ao início da resposta imune adquirida (Gardner *et al.*, 2011).

Foi realizado um estudo com ratinhos DIO (obesidade induzida por dieta), que demonstrou que estes tiveram uma maior taxa de mortalidade comparados com os ratinhos de controlo quando infetados com o vírus Influenza. Tal foi relacionado com uma redução substancial da citotoxicidade das células NK e uma menor expressão de citocinas antivirais, especialmente os interferões do tipo α . A menor toxicidade das células NK pode ser derivada pelo défice de IFN- α e β e à resistência à leptina existente nos indivíduos obesos. Neste mesmo estudo foi possível concluir que a obesidade inibia, assim, a capacidade do sistema imunológico responder eficazmente à infeção pelo vírus Influenza e, conseqüentemente, aumentava a morbidade e mortalidade devido a infeções virais (Gardner *et al.*, 2011; Moulin, Marguti, Peron, Rizzo, & Halpern, 2009).

No que diz respeito a pneumonias nosocomiais, que são sobretudo bacterianas, existem estudos que apoiam a obesidade como um fator de risco da infeção. Quanto a isto sabe-se que a típica resistência à leptina dos indivíduos obesos causa uma menor produção macrofágica de leucotrienos o que leva a uma diminuição da função imunitária contra pneumonias bacterianas (Mancuso, 2013).

De um modo geral, também foram descritas respostas imunes deficitárias em seres humanos obesos. Alguns estudos mostraram que a obesidade aumentava a incidência e a gravidade de certas infeções quando comparados indivíduos obesos com indivíduos de peso normal (Falagas & Kompoti, 2006).

A obesidade tem também sido relacionada com uma maior incidência de alguns tipos de cancro. Os mecanismos que ligam a obesidade ao cancro são multifatoriais e englobam fatores metabólicos e imunológicos. Entre os mecanismos sugeridos, para a obesidade induzir a carcinogénese, está a resistência à insulina e a hiperinsulinémia crónica que daí advém, o aumento da biodisponibilidade de hormonas esteróides e fatores libertados pelos adipócitos como a leptina, o TNF- α e a IL-6. Além disto, a obesidade está, também associada a uma inflamação crónica causada pela produção anormal de citocinas inflamatórias que podem, também, contribuir para o

desenvolvimento de tumores (Ceschi, Gutzwiller, Moch, Eichholzer, & Probst-Hensch, 2007; Moulin *et al.*, 2009).

No que diz respeito às infeções por *Neisseria meningitidis*, as crianças obesas apresentam um risco três vezes superior de serem portadoras do que as crianças não obesas, e esse risco é ainda mais agravado com o aumento do IMC (Hainer *et al.*, 2015).

Na infeção por *Helicobacter pylori* foi visto num estudo que comparou indivíduos obesos com indivíduos de peso normal, que a obesidade podia ser considerada um fator de risco também nesta infeção (Hainer *et al.*, 2015).

4.3 A Influência da Obesidade na Resposta à Vacinação

Até aos dias de hoje pensava-se que a alteração da resposta à vacinação por parte de indivíduos obesos estava apenas relacionada com fatores mecânicos como as diferenças de concentração e de volume de distribuição e com o facto de algumas vacinas terem a recomendação de ser administradas por via intramuscular, o que neste tipo de indivíduos se torna difícil e pode, por vezes resultar numa administração no tecido adiposo e, conseqüentemente, numa menor absorção (Grenha *et al.*, 2013).

Atualmente, está-se a atribuir a alteração da resposta à vacinação em obesos, ao estado inflamatório crónico que é característico na obesidade, definido por um aumento de citocinas (IL-6 e TNF- α) e associa-se isto a uma alteração do sistema imunitário (Eliakim, Swindt, Zaldivar, Casali, & Cooper, 2006; Grenha *et al.*, 2013).

No ano de 2006 estudou-se a influência que o excesso de peso e a obesidade teria sobre a vacinação contra o tétano em crianças e conseguiu-se verificar que os marcadores anti-tétano (IgG anti-tétano) nas crianças obesas se encontravam diminuídos quando comparados com os das crianças com peso normal. Uma explicação possível para estes níveis de IgG diminuídos está no aumento de IL-6, que é produzida pelo tecido adiposo, e que contribui em grande parte para o estado inflamatório crónico, característico em indivíduos obesos. Foi apresentada também outra possível explicação que passava pela possibilidade das citocinas inflamatórias diminuírem a resposta celular imunitária através da alteração da função das células T memória, que foi mostrado pela resposta blastogénica linfocitária reduzida (Eliakim *et al.*, 2006).

Na infecção por VHB há anualmente quatro milhões de casos novos de Hepatite B e um milhão de pessoas que morre por complicações crônicas relacionadas com a mesma. A infecção por VHB pode levar a outro tipo de condições hepáticas graves como a esteatohepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC). Os indivíduos obesos têm, geralmente uma carga superior pré-existente sobre a função hepática e isso pode levar a que estes tenham maior probabilidade de aumentar ainda mais as complicações graves que podem decorrer da infecção por VHB. Isto vai colocar assim o doente obeso com um maior risco de não resposta ao VHB (Painter, Ovsyannikova, & Poland, 2015).

Um estudo acerca deste assunto foi realizado e concluiu-se que a obesidade estava relacionada com uma redução da resposta dos anticorpos à vacina de plasma da Hepatite B (Moulin *et al.*, 2009).

Outro estudo sobre a influência da obesidade da vacinação contra a Hepatite B foi realizado em ratinhos obesos. Esses ratinhos após a vacinação apresentaram uma marcada diminuição da resposta proliferativa linfocitária no baço como resposta ao HBsAg (antigénio de superfície do vírus da Hepatite B) o que induz uma redução na resposta de IgG específicas. Esta alteração vai ter a sua consequência na manutenção da proteção contra o vírus e na memória imunológica (Grenha *et al.*, 2013).

Além das alterações associadas à obesidade na vacinação contra o VHB, esta desordem também mostrou alterar as respostas imunes induzidas pela vacina do HAV. Foi realizado um estudo em que o IMC elevado foi identificado como o fator facultativo mais significativo relacionado com um decréscimo significativo ($<0,05$) nos títulos anti-HAV induzidos pela vacina (Painter *et al.*, 2015).

Com a existência da pandemia da estirpe do vírus Influenza H1N1 mais estudos foram realizados em que a eficácia da vacina contra o Influenza foi avaliada em indivíduos obesos (Karlsson, Sheridan, & Beck, 2010).

A infecção pelo vírus da gripe é da responsabilidade de dois antigénios: a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA). O principal objetivo da vacinação contra este vírus é neutralizar a proteína da superfície HA e prevenir infecções adicionais e os indivíduos com títulos anti-corpos específicos de IAV HA $\geq 1:40$, detetados pelo ensaio de hemaglutinação (HAI), são então considerados protegidos (Painter *et al.*, 2015). O vírus Influenza é um vírus que sofre mutações contínuas nos antigénios de superfície e rearranjos na sua genética, o que leva ao aparecimento de novas estirpes. Numa

vacinação que promova uma resposta positiva por parte das células B memória baseada em anticorpos para a superfície do vírus poderá ser ineficaz para uma nova estirpe, no entanto, as células T memória que são capazes de detetar proteínas menos variáveis na superfície do vírus Influenza são mais eficazes e conseguem manter um certo grau de imunidade contra as estirpes seguintes. É este mecanismo que se apresenta alterado na obesidade (Grenha *et al.*, 2013; Karlsson, Sheridan, & Beck, 2010).

Num estudo realizado em ratinhos obesos, foi considerada uma hipótese para a diminuição da resposta das células T memória, a da resistência à leptina bloquear a ação da IL-15. Foi encontrada, no local de infeção (estado inflamatório) uma incapacidade dos ratinhos aumentarem os seus níveis de IL-6 e TNF- α , o que pode causar uma redução da resposta imunitária de memória (Karlsson *et al.*, 2010).

Nos ratinhos obesos, no local de infeção foi também notada uma diminuição das DC e uma eficácia reduzida na apresentação de antigénios às células T memória. Isto pode ser explicado com base numa menor apresentação de IL-15 pelas DC às células T memória. Uma dificuldade de migração das células T até ao local de infeção foi também relatada neste estudo (Karlsson *et al.*, 2010).

4.4 A obesidade e a Memória das Células Imunes

A imunidade, para além de ter sido estudada através da abordagem tradicional da vacinação começou, também, a ser alvo de estudos sobre a criação de imunidade a longo prazo focados nas células T memória (Ahmed, Bevan, Reiner, & Fearon, 2009; Karlsson & Beck, 2010).

A célula T, como foi visto anteriormente, são ativadas após um alerta de infeção e começam a proliferar. Isto resulta na formação de um grande número de células T efetoras, que contêm células efetoras de curta duração (SLEC) e células efetoras precursoras de memória (MPEC), necessárias para o controlo da infeção. Após a eliminação do agente patogénico as SLEC (90-95% das células efetoras) sofrem morte celular induzida deixando, assim as MPEC para a formação de um grupo de células memória específicas com um período de vida longo. Estas células T memória vão poder atuar em infeções posteriores e em dar respostas posteriores ao mesmo agente patogénico, que passarão a ser maiores, mais rápidas e mais fortes (Harty & Badovinac,

2008; Jameson & Masopust, 2009; Kaech & Wherry, 2007; Karlsson & Beck, 2010; Williams & Bevan, 2007).

A obesidade pode gerar alteração na formação das células T memória. A DIO em ratinhos obesos mostrou que a apresentação do antígeno por DC era diminuída e esta exposição ao antígeno é muito importante na geração de células de memória. A diminuição do número ou da função das células dendríticas pode levar ao aparecimento de células TCD8 alteradas (Karlsson & Beck, 2010; Macia *et al.*, 2006; Smith, Sheridan, Tseng, Sheridan, & Beck, 2009).

Fazendo a junção de todos os fatores, a apresentação alterada do antígeno através das DC, o estado de inflamação crônica e a maior expressão de mediadores inflamatórios durante uma infecção, podemos apontar para a existência de um maior número de SLEC e um menor número de MPEC durante uma infecção primária num indivíduo obeso (Figura 8) (Karlsson & Beck, 2010).

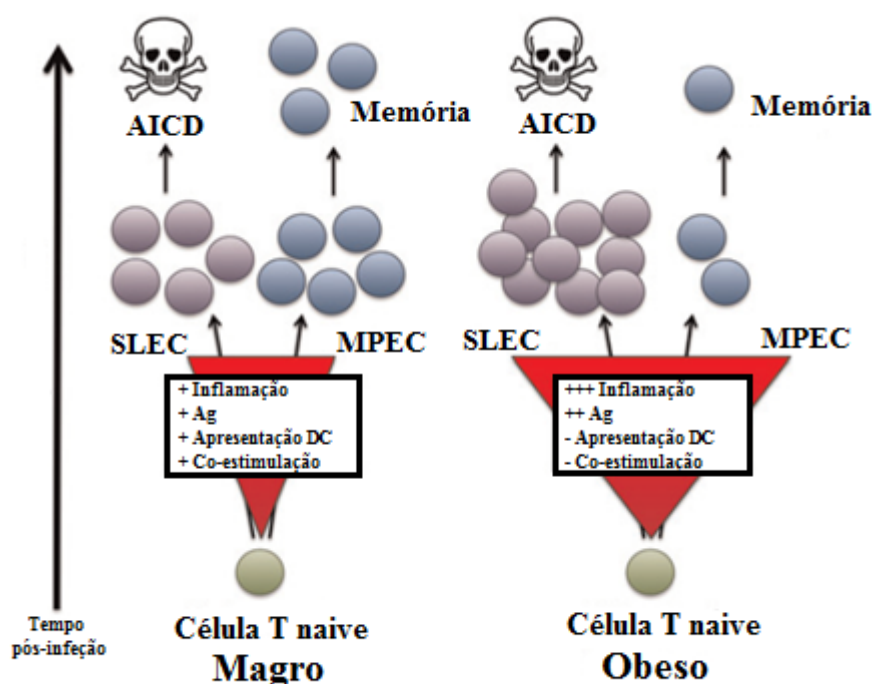


Figura 8 - Impacto da obesidade na formação de células T memória numa infecção primária (adaptada de (Karlsson & Beck, 2010))

Este maior número de SLEC e menor número de MPEC faz com que exista um menor número de células de memória e que as respostas posteriores à mesma infecção não sejam tão eficazes, em indivíduos obesos (Karlsson & Beck, 2010).

5. Patologias Associadas à Obesidade e às Células Th17

Como mencionado anteriormente, a obesidade está relacionada com uma série de condições pró-inflamatórias como a Diabetes Mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, esteatose hepática, neurodegeneração, asma e certos tipos de cancro. Esta condição, também, torna os indivíduos predispostos a várias doenças auto-imunes como a doença inflamatória intestinal, arteriosclerose e psoríase (Figura 9). Outros estudos realizados salientaram ainda a importância das interações entre os sistemas metabólicos e as células imunes na patogénese das doenças associadas à obesidade (Endo, Yokote, & Nakayama, 2017; Kaminski & Randall, 2010; Kanneganti & Dixit, 2012; Kim *et al.*, 2014; Winer *et al.*, 2011; Winer *et al.*, 2009).

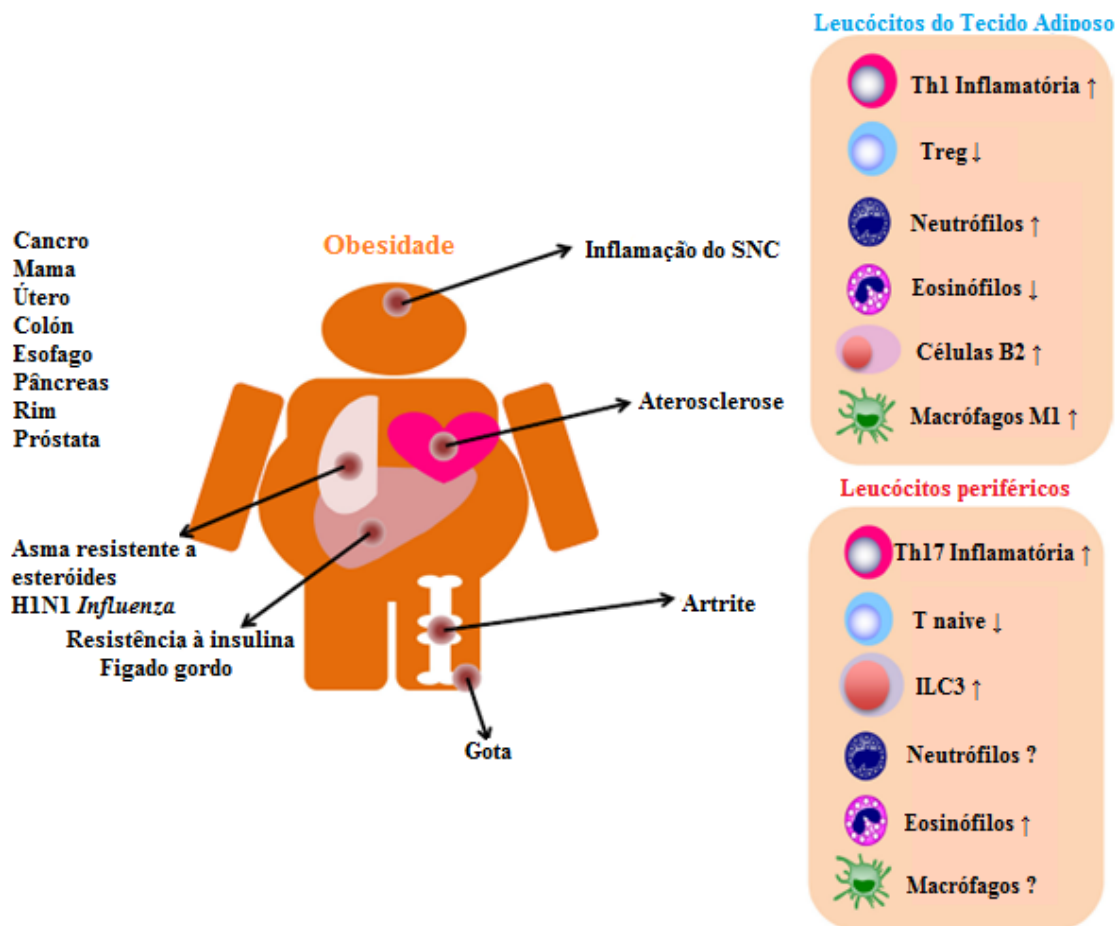


Figura 9 - Doenças associadas à obesidade e interações sistema imunológico-sistema metabólico em indivíduos obesos (adaptada de Endo *et al.*, 2017)

Alguns tipos de células T auxiliares, como as células Th1, Th2, Th17 e Treg, desempenham um papel importante nas respostas imunológicas de defesa do

hospedeiro. Para além desta função, estas células também estão envolvidas na patogénese de várias doenças crónicas (Endo *et al.*, 2017).

As células Th17 são aquelas que apresentam um papel essencial na indução e manutenção de doenças autoimunes, entre elas a Asma Resistente a Esteróides, a Esclerose Múltipla, a Psoríase e Doenças Inflamatórias Intestinais (IBD) (Endo *et al.*, 2017).

Além de produzirem IL-17, estas células T, também produzem uma série de citocinas inflamatórias como IL-17F, IL-21, IL-22, entre outras. Este facto, sugere que a segmentação do subconjunto de células Th17 pode levar a um maior efeito terapêutico do que o bloqueio de uma só célula efetora (Endo *et al.*, 2017).

Embora uma proporção substancial de células Th17 produtoras de IL-17A tenham sido observadas no tecido adiposo visceral, tecido adiposo subcutâneo e baço de ratinhos com peso normal, foi mostrado que uma dieta rica em gorduras diminuía o número de células Th17 no tecido adiposo visceral, mas aumentava os números destas células no tecido adiposo subcutâneo e baço (Endo *et al.*, 2017; Winer *et al.*, 2009; Winer, Paltser, *et al.*, 2009).

Foram realizados alguns estudos que comprovaram que a predisposição das células Th17 no baço e a indução de células ILC3 produtoras de IL-17 no pulmão de indivíduos obesos desempenham um papel importante no desenvolvimento e manutenção da EAE (Encefalomielite Autoimune Experimental) e da patologia da asma, respetivamente. Desta mesma forma, a colite induzida por ácido trinitrobenzeno sulfónico (TNBS), um modelo de doença inflamatória do intestino, mostrou uma forma mais grave associada à expansão de células TH17 em condições obesas do que em condições normais (Endo *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2014; Winer *et al.*, 2009).

Consequentemente, a inclinação para o fenótipo Th17 nos órgãos linfóides em condições obesas contribui parcialmente na aceleração de distúrbios inflamatórios crónicos associados a Th17 como a Esclerose Múltipla, Asma Resistente a Esteróides e IBD. No entanto, o envolvimento das células Th17 na inflamação do tecido adiposo visceral ainda não está claro (Endo *et al.*, 2017).

As células Th17 são células efetoras principais de doenças auto-imunes através da produção de citocinas e quimiocinas. Este tipo de células induz a inflamação local do

tecido através de citocinas pró-inflamatórias como a IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 e quimiocinas como CCL20 e CXCL1, bem como metaloproteases de matriz (MMPs) que tornam possível a entrada das células T na matriz extracelular (Endo *et al.*, 2017).

Os níveis de registros associados a células Th17, incluindo a IL-17-A, são elevados em pacientes com Artrite Reumatóide, Esclerose Múltipla, Doença Inflamatória do Intestino e Asma. O tratamento com anti-IL-17 levou a uma redução substancial nos níveis de quimiocinas no SNC e consequente exacerbação de EAE em ratinhos. Para além disto, a supressão genética de IL-17 destacou um papel patogénico da mesma no desenvolvimento da EAE e de Artrite induzida por colagénio (Endo *et al.*, 2017; Yang, Sundrud, Skepner, & Yamagata, 2014).

No entanto, apesar destas provas de patogenicidade das células Th17 em doenças auto-imunes, alguns dados sugerem que existam também células Th17 não patogénicas. Um exemplo desta co-existência é a neutralização do recetor de IL-17 exacerbar a IBD em humanos, o que nos sugere um possível papel protector pelas células Th17 (Endo *et al.*, 2017).

Este é um assunto que necessita de mais estudos, mas que pode estar na origem do controlo deste tipo de doença em indivíduos obesos.

A IL-17, para além de ter um papel nas respostas imunes associadas à obesidade, tem também um efeito no controlo da adipogénese no contexto da obesidade. Relativamente a este último papel da IL-17, dois estudos sugeriram que a IL-17A é um importante regulador da adipogénese, na regulação da glicose e obesidade em ratos obesos. Nestes estudos, a deficiência de IL-17 aumentou a DIO e alterou a homeostase da glicose. A IL-17 parece ter ação sobre os pré-adipócitos e suprime a diferenciação de adipócitos através da expressão do fator de transcrição proadipogénico das adipocinas e das moléculas envolvidas no metabolismo dos lípidos e glicose (Endo *et al.*, 2017; Zuniga *et al.*, 2010).

Para além do referido acima, a IL-17 também atua sobre os adipócios diferenciados para moderar a absorção de lípidos e glicose e, posteriormente, a produção de leptina. Estes resultados indicam que a IL-17A desempenha, também, um papel crítico na regulação negativa da adipogénese e do metabolismo da glicose e atrasa o desenvolvimento da obesidade em ratos e humanos. Este assunto, merece uma maior

atenção por parte dos investigadores para a obtenção de dados mais concretos (Endo *et al.*, 2017).

6. Conclusão

O aumento da obesidade, não só em Portugal, mas também a nível mundial, torna esta patologia um assunto de extrema importância. A obesidade acarreta várias comorbilidades, entre elas a diminuição do Sistema Imunitário, que foi o foco desta monografia. A diminuição da função do Sistema Imunitário associada ao estado de obesidade também é um assunto que merece atenção pois tem estado nas causas de mortalidade por obesidade.

Existem estudos que defendem que pela obesidade ser um estado de inflamação crónica existe uma resposta imunológica exacerbada. Porém, os vários estudos consultados para a realização desta monografia sugerem que os obesos apresentam imunodepressão, apesar de os mecanismos não estarem totalmente clarificados (Grenha *et al.*, 2013).

Posto isto, é importante que sejam desenvolvidos mais estudos acerca desta relação.

Conhecendo de forma específica as alterações no sistema imunitário que surgem associadas à obesidade como por exemplo as subpopulações celulares e as vias de sinalização alteradas, poder-se-á descobrir uma forma de contribuir para a diminuição da mortalidade associada à obesidade, pois a intervenção terapêutica poderá ser mais eficaz.

A eficácia da vacinação é influenciada pela obesidade. A vacinação nos obesos não se mostra tão eficaz como nos indivíduos com peso normal. Contudo, ainda não existem estudos suficientes acerca deste assunto e que sejam capazes de determinar a alteração subjacente a esta menor eficácia e, por isso, talvez ainda não exista uma adequação da vacina ao IMC do doente, o que poderia contrariar esta ineficácia na vacinação em obesos.

A obesidade tem influência na diminuição do sistema imunitário. Em certos casos, aumenta a incidência e a gravidade de determinadas infeções em comparação com indivíduos de peso normal.

Uma vez que os mecanismos que estão na causa desta alteração do sistema imunitário em indivíduos obesos fiquem totalmente clarificados, a profilaxia que advém da vacinação e terapêutica de combate às infecções poderão ser mais eficazes.

É estritamente necessário conseguir-se compreender melhor esta imunodepressão causada pela obesidade de modo a minimizar o número de infecções e a morbidade e mortalidade associadas à obesidade.

7. Bibliografia

Ahmed, R., Bevan, M. J., Reiner, S. L. & Fearon, D. T. (2009). The precursors of memory: models and controversies. *Nature Reviews Immunology*, 9(9), 662–668. <https://doi.org/10.1038/nri2619>

Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y., ... Palucka, K. (2000). Immunobiology of Dendritic Cells, (18), 767–811. Retirado de <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1003035>

Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A. & Frühbeck, G. (2013). Adipose tissue immunity and cancer. *Frontiers in Physiology*, 4 OCT(October), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00275>

Ceschi, M., Gutzwiller, F., Moch, H., Eichholzer, M. & Probst-Hensch, N. M. (2007). Epidemiology and pathophysiology of obesity as a cause of cancer. *Swiss Medical Weekly*, 137(3–4), 50–56. <https://doi.org/smw-11435> [pii]\r2007/03/smw-11435

Chawla, A., Nguyen, K. D. & Goh, Y. P. S. (2011). Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(11), 738–749. <https://doi.org/10.1038/nri3071>

Choban PS, Heckler R, Burge JC. & Flancbaum L. (1995). Increase d' incidence of nosocomial infections in obese surgical patients. *Am Surg* (61), 1001–1005.

Cruvinel, W. D. M., Júnior, D. M., Antônio, J., Araújo, P., Tieko, T. & Catelan, T. (2010). Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória, 55(11).

Daïen, C. I. & Sellam, J. (2015). Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. *RMD Open*, 1(1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000012>

Dixit, V. D. (2008). Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span. *Journal of Leukocyte Biology*, 84(4), 882–892. <https://doi.org/10.1189/jlb.0108028>

Eliakim, A., Swindt, C., Zaldivar, F., Casali, P. & Cooper, D. M. (2006). Reduced tetanus antibody titers in overweight children. *Autoimmunity*, 39(2), 137–141. <https://doi.org/10.1080/08916930600597326>

Endo, Y., Yokote, K. & Nakayama, T. (2017). The obesity-related pathology and Th17 cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(7), 1231–1245. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2399-3>

Falagas, M. E. & Kompoti, M. (2006). Obesity and infection. *Lancet Infectious Diseases*, 6(7), 438–446. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70523-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70523-0)

Francischi, R., Pereira, L., Freitas, C., Kloper, M., Santos, R., Vieira, P., A. L. J. (2000). OBESIDADE: ATUALIZAÇÃO SOBRE SUA ETIOLOGIA, MORBIDADE E TRATAMENTO, 13(1), 17–28.

Fruh, S. M. (2017). Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management, 3–14. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12510>

Fulkerson, P. C. & Rothenberg, M. E. (2013). Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(2), 117–129. <https://doi.org/10.1038/nrd3838>

Gardner, E. M., Beli, E., Clinthorne, J. F. & Duriancik, D. M. (2011). Energy intake and response to infection with influenza. *Annual Review of Nutrition*, 31, 353–367. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-081810-160812>

Gesta, S., Tseng, Y. H. & Kahn, C. R. (2007). Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source. *Cell*, 131(2), 242–256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.004>

Grenha, A. I., Alves, F., Ribeiro, F. & Cavaco, T. (2013). Obesidade e imunodepressão - factos e números. *Arquivos de Medicina*, 27(5), 192–202.

Hainer, V., Zamrazilová, H., Kunešová, M., Bendlová, B. & Aldhoon-Hainerová, I. (2015). Obesity and infection: Reciprocal causality. *Physiological Research*, 64, S105–S119.

Ham, M., Lee, J.-W., Choi, A. H., Jang, H., Choi, G., Park, J., ... Kim, J. B. (2013). Macrophage Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Stimulates Proinflammatory Responses with Oxidative Stress. *Molecular and Cellular Biology*, 33(12), 2425–2435. <https://doi.org/10.1128/MCB.01260-12>

Harty, J. T. & Badovinac, V. P. (2008). Shaping and reshaping CD8+ T-cell memory. *Nature Reviews Immunology*, 8(2), 107–119. <https://doi.org/10.1038/nri2251>

Huh, J. Y., Park, Y. J., Ham, M. & Kim, J. B. (2014). Crosstalk between Adipocytes and Immune Cells in Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysregulation in Obesity. *Molecules and Cells*, 37(5), 365–371. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0074>

Hutcheson, J. (2015). Adipokines influence the inflammatory balance in autoimmunity. *Cytokine*, 75(2), 272–279. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.004>

Iannone, F., Lopalco, G., Rigante, D., Orlando, I., Cantarini, L. & Lapadula, G. (2016). Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmunity Reviews*, 15(5), 447–450. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.010>

Jameson, S. C. & Masopust, D. (2009). Diversity in T Cell Memory: An Embarrassment of Riches. *Immunity*, 31(6), 859–871. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.11.007>

Júnior, D. M., Antônio, J., Araújo, P., Tieko, T. & Catelan, T. (2010). Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B, 55(11).

Kaech, S. M. & Wherry, E. J. (2007). Heterogeneity and Cell-Fate Decisions in Effector and Memory CD8+ T Cell Differentiation during Viral Infection. *Immunity*, 27(3), 393–405. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.08.007>

- Kaminski, D. A. & Randall, T. D. (2010). Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends in Immunology*, 31(10), 384–390. <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.08.001>
- Kanneganti, T.D. & Dixit, V. D. (2012). Immunological complications of obesity. *Nature Immunology*, 13(8), 707–712. <https://doi.org/10.1038/ni.2343>
- Karlsson, E. A. & Beck, M. A. (2010). The burden of obesity on infectious disease. *Experimental Biology and Medicine*, 235(12), 1412–1424. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010227>
- Karlsson, E. A., Sheridan, P. A. & Beck, M. A. (2010). Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *Journal of Immunology*, 184(6), 3127–3133. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903220>
- Karlsson, E., Sheridan, P. & Beck, M. (2010). Diet-induced obesity in mice reduces the maintenance of influenza-specific CD8+ memory T cells. *The Journal of Nutrition*, 2(24), 1691–1697. <https://doi.org/10.3945/jn.110.123653>.Materials
- Kim, H. Y., Lee, H. J., Chang, Y., Pichavant, M., Stephanie, A., Fitzgerald, K. A., ... Umetsu, D. T. (2014). IL-17 producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity, 20(1), 54–61. <https://doi.org/10.1038/nm.3423>.IL-17
- Lamas, O., Marti, A. & Martínez, J. a. (2002). Obesity and immunocompetence. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56 Suppl 3, S42–S45. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601484>
- Liu, J., Divoux, A., Sun, J., Zhang, J., Clément, K., Glickman, J. N., ... Shi, G. P. (2009). Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nature Medicine*, 15(8), 940–945. <https://doi.org/10.1038/nm.1994>
- Lowell, B. B. & Spiegelman, B. M. (2000). Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*, 404(6778), 652–660. <https://doi.org/10.1038/35007527>

Macia, L., Delacre, M., Abboud, G., Ouk, T.-S., Delanoye, A., Verwaerde, C., ... Wolowczuk, I. (2006). Impairment of dendritic cell functionality and steady-state number in obese mice. *Journal of Immunology*, 177, 5997–6006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.9.5997>

Majdoubi, A., Kishta, O. A. & Thibodeau, J. (2016). Role of antigen presentation in the production of pro-inflammatory cytokines in obese adipose tissue. *Cytokine*, 82, 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.01.023>

Mancuso, P. (2013). Obesity and respiratory infections: Does excess adiposity weigh down host defense? *Pulm Pharmacol*, 26(4), 412–419. <https://doi.org/10.1086/498510.Parasitic>

Martí, A., Marcos, A. & Martínez, J. a. (2001). Obesity and immune function relationships. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2, 131–140. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00025.x>

Mathis, D. (2013). Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metabolism*, 17(6), 851–859. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.05.008>

Meckenstock, R. & Therby, A. (2015). Modifications de l'immunité dans l'obésité: Impact sur le risque infectieux. *Revue de Medecine Interne*, 36(11), 760–768. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.07.013>

Milner, J. J. & Beck, M. A. (2016). Micronutrients, immunology and inflammation The impact of obesity on the immune response to infection, 71(2), 298–306. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000158.Micronutrients>

Moulin, C. M., Marguti, I., Peron, J. P. S., Rizzo, L. V. & Halpern, A. (2009). Impact of adiposity on immunological parameters. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia E Metabologia*, 53(2), 183–189. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000200010>

Nave, H., Mueller, G., Siegmund, B., Jacobs, R., Stroh, T., Schueler, U., ... Brabant, G. (2008). Resistance of Janus kinase-2 dependent leptin signaling in natural killer (NK) Cells: A novel mechanism of NK cell dysfunction in diet-induced obesity. *Endocrinology*, 149(7),

3370–3378. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1516>

O'Rourke, R. W., Kay, T., Scholz, M. H., Diggs, B., Jobe, B. A., Lewinsohn, D. M. & Bakke, A. C. (2005). Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obesity Surgery*, *15*(10), 1463–1468. <https://doi.org/10.1381/096089205774859308>

O'Sullivan, T. E., Sun, J. C. & Lanier, L. L. (2015). Natural Killer Cell Memory. *Immunity*, *43*(4), 634–645. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.013>

Odegaard, J. I. & Chawla, A. (2015). Type 2 responses at the interface between immunity and fat metabolism. *Current Opinion in Immunology*, *36*, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.07.003>

Osborn, O. & Olefsky, J. M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature Medicine*, *18*(3), 363–374. <https://doi.org/10.1038/nm.2627>

Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(2), 85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>

Painter, S. D., Ovsyannikova, I. G. & Poland, G. A. (2015). The weight of obesity on the human immune response to vaccination. *Vaccine*, *33*(36), 4422–4429. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.101>

Pinheiro A., F. S. & C. A. (2004). Uma abordagem epidemiológica da obesidade An epidemiological approach to obesity, *17*(4), 523–533.

Rosen, E. D. & Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell*, *156*(1–2), 20–44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>

Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Tschöp, M. H., Woods, S. C., Morton, G. J., Myers, M. G. & D'Alessio, D. (2013). Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature*, *503*(7474), 59–66. <https://doi.org/10.1038/nature12709>

Silva, A. C., Barreto, M., Gaio, V., Rodrigues, A. P., Kislaya, I., Antunes, L., ... Dias, C. M. (2016). Estado de Saúde. *1ª Conferência Do Inquérito Nacional de Saúde Com Exame Físico: Um Olhar Atento À Saúde Dos Portugueses*.

Smith, A. G., Sheridan, P. A., Tseng, R. J., Sheridan, J. F. & Beck, M. A. (2009). Selective impairment in dendritic cell function and altered antigen-specific CD8+ T-cell responses in diet-induced obese mice infected with influenza virus. *Immunology*, 126(2), 268–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02895.x>

Sun, J. C., Lopez-Verges, S., Kim, C. C., DeRisi, J. L. & Lanier, L. L. (2011). NK Cells and Immune “Memory.” *The Journal of Immunology*, 186(4), 1891–1897. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003035>

Talukdar, S., Oh, D. Y., Bandyopadhyay, G., Li, D., Xu, J., McNelis, J., ... Olefsky, J. M. (2012). Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature Medicine*, 18(9), 1407–1412. <https://doi.org/10.1038/nm.2885>

Thrum, S. (2017). Adipositas und Autoimmunität: Fettgewebe als Immunorgan? *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 76(4), 348–350. <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0298-0>

Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., ... Ugolini, S. (2011). Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science*, 331(6013), 44–49. <https://doi.org/10.1126/science.1198687>

Wagner, A., Souza, S. De, Júnior, D. M., Antônio, J. & Araújo, P. (2010). Sistema Imunitário – Parte III O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade, 55(11).

Williams, M. A. & Bevan, M. J. (2007). Effector and Memory CTL Differentiation. *Annual Review of Immunology*, 25(1), 171–192. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141548>

Winer, D. A., Winer, S., Shen, L., Wadia, P. P., Yantha, J., Paltser, G., ... Engleman, E. G. (2011). B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of

pathogenic IgG antibodies. *Nature Medicine*, 17(5), 610–617.
<https://doi.org/10.1038/nm.2353>

Winer, S., Chan, Y., Paltser, G., Truong, D., Tsui, H., Bahrami, J., ... Dosch, H.-M. (2009). Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nature Medicine*, 15(8), 921–929. <https://doi.org/10.1038/nm.2001>

Winer, S., Paltser, G., Chan, Y., Tsui, H., Engleman, E., Winer, D. & Dosch, H. M. (2009). Obesity predisposes to Th17 bias. *European Journal of Immunology*, 39(9), 2629–2635. <https://doi.org/10.1002/eji.200838893>

Yang, J., Sundrud, M. S., Skepner, J. & Yamagata, T. (2014). Targeting Th17 cells in autoimmune diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(10), 493–500. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.07.006>

Yokoyama, W. M. (2004). Betting on NKT and NK cells. *Immunity*, 20(4), 363–365. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(04\)00085-8](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(04)00085-8)

Zuniga, L. A., Shen, W.-J., Joyce-Shaikh, B., Pyatnova, E. A., Richards, A. G., Thom, C., ... Butcher, E. C. (2010). IL-17 Regulates Adipogenesis, Glucose Homeostasis, and Obesity. *The Journal of Immunology*, 185(11), 6947–6959. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001269>