



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA



LUCAS HENRIQUE MENDONÇA UCHÔA BORGES

MARCADORES INFLAMATÓRIOS E A SUA CORRELAÇÃO COM O
SURGIMENTO DE COMORBIDADES EM PACIENTES OBESOS: REVISÃO
INTEGRATIVA

MOSSORÓ-RN

2022

LUCAS HENRIQUE MENDONÇA UCHÔA BORGES

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS E A SUA CORRELAÇÃO COM O SURGIMENTO
DE COMORBIDADES EM PACIENTES OBESOS: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal Rural
do Semi-Árido - UFERSA, como requisito
parcial para obtenção do título de bacharel
em medicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Aline Lidianne
Batista.

MOSSORÓ-RN

2022

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

BL933 Borges, Lucas Henrique Mendonça Uchôa.
Borge Marcadores inflamatórios e a sua correlação com
sm o surgimento de comorbidades em pacientes obesos
 : revisão integrativa / Lucas Henrique Mendonça
 Uchôa Borges. - 2022.
 33 f. : il.

Orientadora: Aline Lidiane Batista.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2022.

1. Citocina. 2. Obesidade. 3. Comorbidade. 4.
Inflamação. I. Lidiane Batista, Aline , orient.
II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

LUCAS HENRIQUE MENDONÇA UCHÔA BORGES

MARCADORES INFLAMATÓRIOS E A SUA CORRELAÇÃO COM O SURGIMENTO
DE COMORBIDADES EM PACIENTES OBESOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade Federal Rural
do Semi-Árido - UFERSA, como requisito
parcial para obtenção do título de bacharel
em medicina .

Aprovado em: __17__ / __06__ / __22__

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Aline Lidiane Batista – Orientadora
Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA

Prof. Dr. Emanuel Kennedy Feitosa de Lima – Examinador
Universidade Federal Rural do Semi-Árido - UFERSA

Prof. Dr. Micássio Fernandes de Andrade – Examinador
Universidade Federal Rural do Semi-Árido - UFERSA

RESUMO

Introdução: A obesidade é definida como índice de massa corporal maior que 30 kg/m², existindo em 2016 mais de 650 milhões de obesos em todo o mundo, segundo a OMS. No Brasil de acordo com o PNS 2020 temos 25,9% da população obesa, representando assim ¼ da população com risco aumentado para diversas doenças. O tecido adiposo é possivelmente o maior órgão no paciente obeso, ele passa a ter grande influência em todo o organismo. Temos a inflamação crônica de baixo grau uma forte candidata a criar microambientes propícios para o surgimento de diversos agravos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura onde foram levantados artigos baseado na pergunta “Quais marcadores inflamatórios apresentam correlação com o desenvolvimento de comorbidades em indivíduos obesos?”, para isso utilizamos as bases de dados PubMed e Scielo utilizando-se os descritores obesity “n” inflammation “n” Cytokine publicados até 2021, chegando-se assim a um total de 18 artigos. **Resultados;** Os artigos selecionados foram incluídos em grandes grupos: Síndromes metabólicas; Cardiovascular; Osteoarticular; Câncer. O estresse metabólico causado pela inflamação causa alterações intracelulares que alteram a fosforilação intracelular, iniciando assim uma resistência à insulina, que em sua história natural chega a DM2. Pela forte correlação, com os agravos citados anteriormente, é possível acreditar que a síndrome metabólica possa também ocorrer por mecanismos semelhantes, porém ainda são necessários estudos complementares para que se estabeleça essa possível correlação. O tecido perivascular também causa alterações nos vasos e um desequilíbrio, propiciando um menor relaxamento dos vasos, ambiente favorável à formação de placas de gordura e a formação de trombos, o que pode ser preditor de hipertensão, tromboembolismo, entre outros agravos cardiovasculares. O metabolismo ósseo também é afetado, sendo o ambiente inflamatório fator estimulante de osteoclastos, o que causa maior degeneração óssea e um ambiente favorável à degenerações articulares sendo assim o possível envolvimento de osteoartrite, degeneração dos discos da coluna vertebral, osteopenia, osteoporose entre outros. **Conclusão:** A inflamação crônica de baixa intensidade da obesidade é um link entre diversos agravos sendo principalmente citado o TNF-alfa, IL-6 e IL-1beta como mediadores de diversos processos. Porém ainda é preciso mais estudos que possam ser utilizados como base para o desenvolvimento de possíveis rastreios em pacientes obesos, buscando a prevenção do surgimento de diversos agravos, causando assim uma diminuição de sua incidência.

Palavras-chave: Citocina; Obesidade; Comorbidade; Inflamação

ABSTRACT

Introduction: Obesity is defined as a body mass index greater than 30 kg/m², and in 2016 there were more than 650 million obese people worldwide, according to the WHO. In Brazil, according to the PNS 2020, we have 25.9% of the obese population, thus representing ¼ of the population at increased risk for various diseases. Adipose tissue is possibly the largest organ in the obese patient, it has a great influence on the entire organism. We have low-grade chronic inflammation as a strong candidate to create microenvironments conducive to the emergence of various diseases. **Methodology:** This is an integrative literature review where articles were raised based on the question “Which inflammatory markers are correlated with the development of comorbidities in obese individuals?”, for this we used PubMed and Scielo databases using the descriptors obesity “n” inflammation “n” Cytokine published until 2021, thus reaching a total of 18 articles. **Results;** The selected articles were included in large groups: Metabolic syndromes; Cardiovascular; Osteoarticular; Cancer. The metabolic stress caused by inflammation causes intracellular changes that alter intracellular phosphorylation, thus initiating insulin resistance, which in its natural history reaches DM2. Due to the strong correlation with the diseases mentioned above, it is possible to believe that the metabolic syndrome can also occur through similar mechanisms, but further studies are still needed to establish this possible correlation. Perivascular tissue also causes changes in the vessels and an imbalance, providing less relaxation of the vessels, a favorable environment for the formation of fatty plaques and the formation of thrombi, which can be a predictor of hypertension, thromboembolism, among other cardiovascular diseases. Bone metabolism is also affected, and the inflammatory environment is a stimulating factor for osteoclasts, which causes greater bone degeneration and a favorable environment for joint degenerations, thus the possible involvement of osteoarthritis, degeneration of spinal discs, osteopenia, osteoporosis, among others. **Conclusion:** The low-intensity chronic inflammation of obesity is a link between several diseases, with TNF-alpha, IL-6 and IL-1beta being mainly cited as mediators of several processes. However, more studies are still needed that can be used as a basis for the development of possible screenings in obese patients, seeking to prevent the emergence of various diseases, thus causing a decrease in their incidence.

Keywords: cytokine; obesity; comorbidity; inflammation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Produtos do tecido adiposo.....	10
FIGURA 2 - Inflamação da obesidade.....	13
FIGURA 3 - Fluxograma da seleção de artigos	15
FIGURA 4 - Correlação entre obesidade e síndrome metabólica	19
FIGURA 5 - interação entre metabolismo ósseo e a inflamação da obesidade	21
FIGURA 6 - Fatores de risco e processos moleculares na degeneração do disco vertebral.....	22
FIGURA 7- Correlação entre o câncer e a obesidade.....	23

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Artigos selecionados para o trabalho.....	16
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
5 CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A obesidade tem se tornado cada vez mais um dos maiores problemas de saúde pública, atingindo atualmente proporções epidêmicas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2016, mais de 1,6 bilhões de adultos possuem sobrepeso e 650 milhões são obesos, ainda segundo a OMS a prevalência da obesidade triplicou de 1975 até 2016. No Brasil, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2020), atualmente mais da metade dos adultos apresentam excesso de peso, 60,3% (96 milhões de pessoas), sendo 62% mulheres e 57,5% homens, já a obesidade atinge 25,9% da população (41,2 milhões de adultos). Define-se como obeso o indivíduo com índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30Kg/m². Entretanto, isso não é apenas um número, a grande preocupação médica é o risco elevado de doenças associadas ao sobrepeso e a obesidade, entre elas destacam-se diabetes do tipo 2, doenças cardiovasculares, esteatose hepática, doenças respiratórias, neurodegeneração, doenças biliares e alguns tipos de câncer (HOTAMISLIGIL, 2006).

A obesidade humana é frequentemente associada a uma inflamação que afeta principalmente órgãos metabólicos, como o tecido adiposo branco, sendo a cronicidade dessa inflamação considerada uma das principais causas de comorbidades associadas à obesidade humana (CAPUTO et al., 2020). Um dos primeiros estudos sobre esta temática evidenciou que a administração de TNF- α causa um aumento nos triglicerídeos séricos e nas lipoproteínas de baixa densidade em ratos e humanos, acredita-se que isso seja o resultado da diminuição da lipase lipoproteica, além de efeitos no apetite e nas funções gastrointestinais (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993). Além disso, o tecido adiposo não é o único local de tal ação de citocinas na obesidade, sabemos que fígado, pâncreas, cérebro e possivelmente músculo possuem um aumento da exposição a inflamação no estado de obesidade (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

Tendo em mente que as citocinas são capazes de mediar diversas funções celulares e a obesidade, via uma inflamação continuada, aumenta os níveis circulantes de citocinas, é possível que existam correlações específicas entre citocinas e agravos comuns na obesidade. Com isso uma revisão de literatura buscando analisar esta correlação pode identificar possíveis preditores de

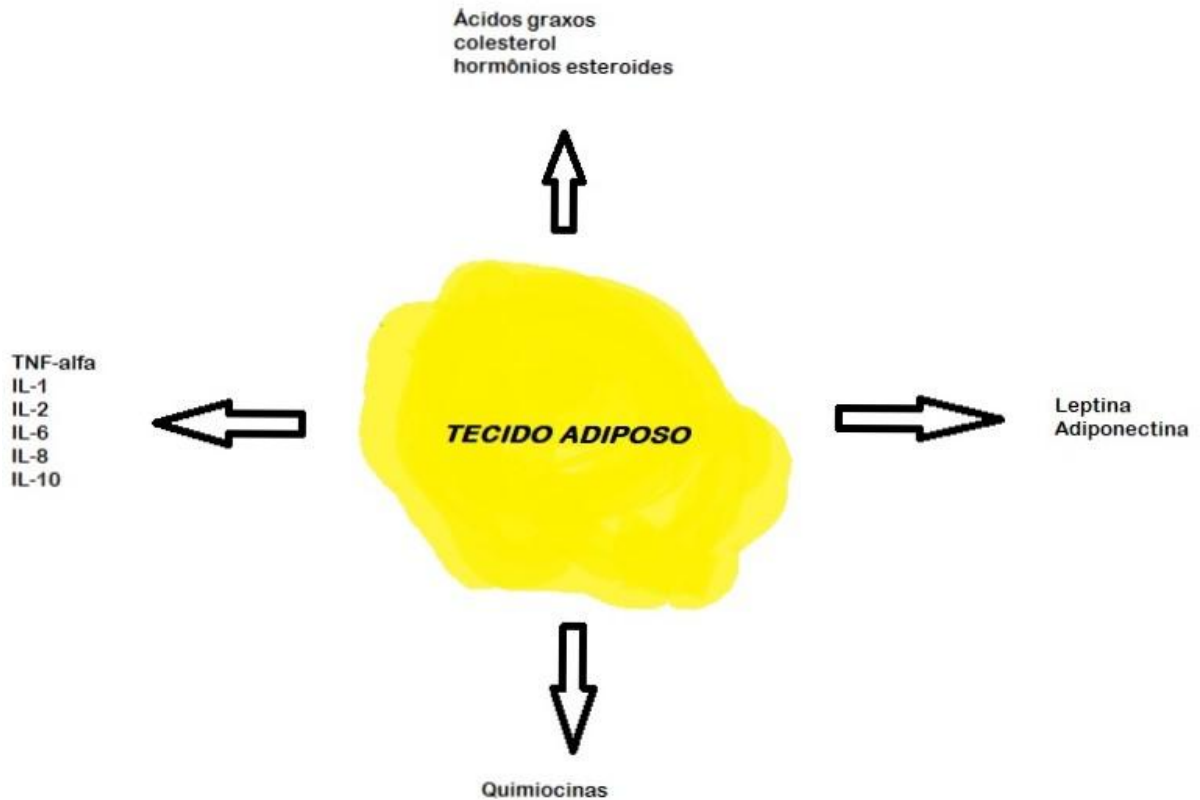
gravidade, correlações entre agentes inflamatórios específicos e o surgimento de um agravo sendo assim de suma importância no auxílio do diagnóstico precoce das doenças relacionadas à obesidade, visando tratamentos mais personalizados para cada paciente. Para buscar alcançar o objetivo, este estudo será executado em uma forma de revisão narrativa com o principal objetivo de identificar na base de dados do PUBMED e Scielo artigos que relacionam marcadores inflamatórios com comorbidades frequentes em pacientes obesos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A obesidade apresenta alterações muito além do aumento da massa do tecido adiposo, tecido esse que em pacientes obesos pode representar o maior órgão em seu corpo. Historicamente a suspeita da relação entre obesidade e inflamação iniciou-se com estudos de Berson & Yalow que identificaram uma importante associação entre a resistência à insulina e respostas imunes em estados infecciosos, como em casos de sepse. Hoje já sabemos que diversas doenças inflamatórias como hepatite C, HIV e artrite reumatóide podem apresentar graus de resistência à insulina. Sendo a obesidade uma doença que estimula a resistência à insulina, ainda que a época sem o entendimento do mecanismo, pode-se traçar uma relação entre a inflamação e a obesidade. Podemos definir a inflamação como uma resposta clássica a uma infecção ou a uma lesão tecidual, que é mediada por diversas substâncias, entre elas podemos citar as citocinas que realizam um papel de regular a duração e intensidade da resposta além de recrutar novas células para o local. As variadas citocinas podem ser enquadradas em diversas categorias como as interleucinas (IL), os interferons (INF), os fatores de necrose tumoral (TNF), as quimiocinas e os fatores de transformação de crescimento (TGF). Em pacientes obesos esta inflamação é iniciada pelo estímulo nutricional e posteriormente sustentado pela ação de diversas substâncias (figura 1), entre elas as citocinas como representado na figura 2. Neste sentido, um mediador inflamatório do tecido adiposo foi tido como um grande candidato o fator de necrose tumoral TNF-alfa, sendo tido como um antagonista da insulina, inibindo a sinalização em seu receptor (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). No entanto, nesta época ainda não existia uma relação específica entre inflamação e respostas sistêmicas e tão pouco a relação entre as citocinas inflamatórias e a resistência à insulina ou outros agravos..

Hoje já se tem estabelecido que o tecido adiposo possui atividade secretória, liberando diversos fatores como demonstra a figura 1. Sendo para além dos ácidos graxos, prostaglandinas e colesterol o tecido adiposo um liberador de outras moléculas bioativas, que possuem além das funções autócrinas funções parácrinas, afetando assim, todo o organismo. Associado a isso temos o tamanho o qual o tecido adiposo pode atingir, podendo chegar a se tornar o maior órgão do corpo, o que influenciará diretamente no volume de substâncias secretadas por ele.

Figura 1 - Produtos do tecido adiposo



Fonte : Autor, 2022

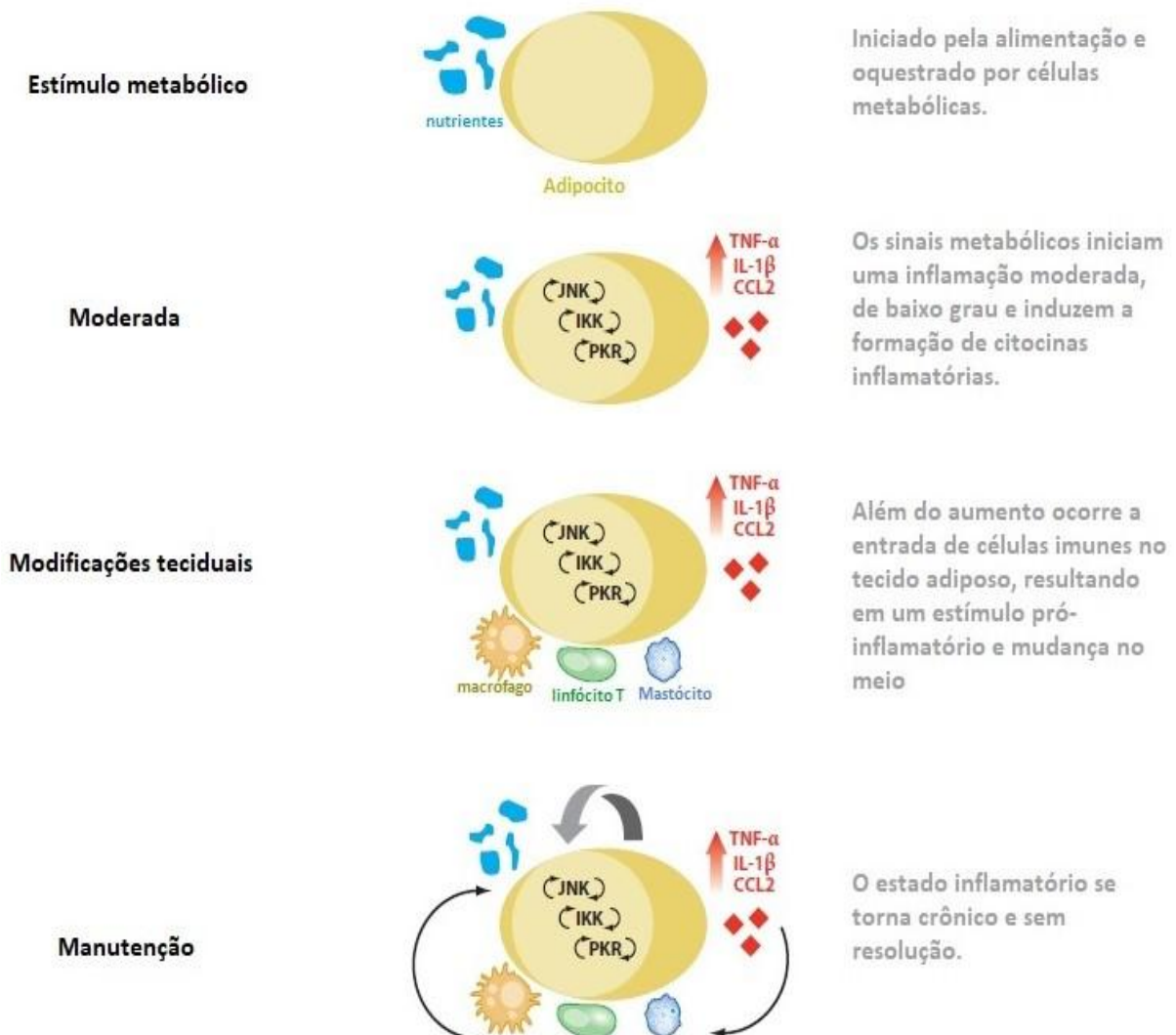
É entendido que o estado inflamatório induzido pelo excedente metabólico é distinto e fora do paradigma da inflamação clássica definida pelos sinais cardinais de dor, calor, rubor e turgor (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Consistindo, portanto, a inflamação na obesidade de uma natureza diferente, entende-se que o gatilho inicial seria metabólico, causado pelo consumo excessivo de nutrientes, apontando-se os adipócitos e outras células metabólicas, as responsáveis por sustentar a resposta inicial. A primeira correlação com uma citocina foi feita através da descoberta de que camundongos obesos revelaram níveis aumentados de TNF-alfa no tecido adiposo quando comparados a camundongos controle magros (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993). Este relatório foi logo seguido por uma riqueza de estudos que descrevem as diferenças inflamatórias entre animais obesos e magros, assim como humanos. Agora temos o entendimento que não apenas o TNF-alfa, mas uma série de citocinas inflamatórias estão aumentadas em tecidos obesos incluindo a

IL-6, IL-1 β , CCL2 e outros (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). investigações identificaram expressão das quinases c-jun N-terminal (JNK), inibidor de K quinase (IKK) e mais recentemente proteína quinase R (PKR) como os principais contribuintes intracelulares para a indução nos tecidos metabólicos (figura 2), além disso o sensor imunológico conhecido como inflamassoma e os receptores Toll-like (TLRs) do sistema imune inato também são ativados em tecidos obesos (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Junto às alterações citadas a obesidade possui uma característica adicional de infiltrado do sistema imunológico nos tecidos. Observando-se um marcante aumento da população de macrófagos no tecido adiposo, principalmente quando observamos uma dieta rica em gorduras, células estas conhecidas como mais um contribuinte para o aumento da expressão de citocinas.

Com isso, é de suma importância entender qual seria o tipo de infiltrado imunológico presente nestes tecidos, visto que o sistema imune possui uma gama de células com funções diferentes que podem causar as mais diversas alterações. Foi identificado que ratos obesos apresentam um aumento da população de macrófagos M1, que por sua vez foram relacionados a uma piora na sensibilidade à insulina (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). O perfil denominado como M1 é caracterizado pela alta produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias ao contrário do perfil M2 que possui uma função mais direcionada para a fagocitose e remodelamento tecidual. Além do aumento da população de macrófagos M1 em números absolutos, também podemos observar um maior percentual se comparados aos macrófagos M2, tido como anti-inflamatório, o que por si só já explicaria uma inflamação crônica sustentada. Não apenas o macrófago, mas células T killer também estão aumentadas no tecido adiposo contribuindo desta forma para a criação de um meio pró-inflamatório. Além disso, populações de células T do tecido adiposo, sendo a proporção CD8⁺ para CD4⁺ aumentada à medida que a obesidade se agrava e as células T reguladoras têm uma diminuição, o que corrobora ainda mais para um ambiente favorável a ativação imunológica. Outra característica marcante da inflamação metabólica encontrada na obesidade é a sua cronicidade, a produção de citocinas pró-inflamatórias e o infiltrado de células imunes parecem acontecer gradualmente e permanecer sem resolução (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

Em resumo, podemos observar na figura 2, a inflamação induzida pela obesidade é (a) metabólica - uma inflamação induzida por nutrientes que orchestra uma resposta por células metabólicas; (b) é moderada - expressão local e de baixo grau de mediadores inflamatórios induzidos por sensores de estresse como IKK e JNK; (c) causa modificações no tecido - altera a composição do sistema imune local, favorecendo a um ambiente pró-inflamatório; e (d) é mantida - crônica, com a manutenção do estado inflamatório sem resolução aparente.

Figura 2 - Inflamação da obesidade



3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

O estudo foi realizado por meio de uma revisão integrativa. Tratando-se assim de um estudo com coleta de dados em fontes secundárias por meio de um levantamento bibliográfico, tendo também a influência do autor que realiza a busca. Com isso, buscando realizar um resumo de estudos relacionados à temática principal, podendo servir como base para novos estudos.

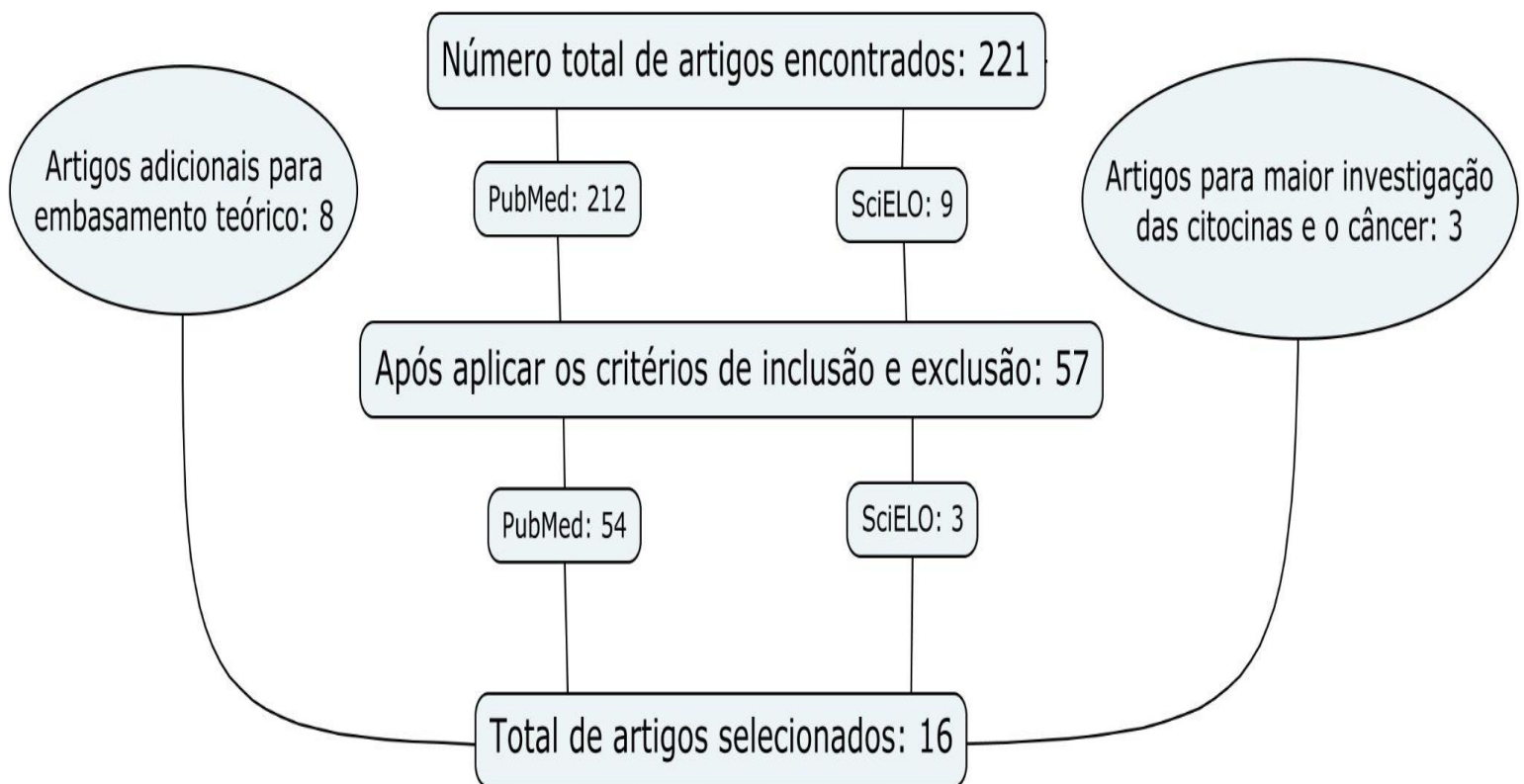
Para realizar esta busca, foi utilizado o desenvolvimento de uma pergunta base, buscando-se assim um guia para se iniciar a busca, ainda que seja este um método comumente utilizado para uma revisão bibliográfica, ainda assim ele apresenta-se como um bom primeiro passo para outros tipos de revisão. Sendo esta uma pergunta elaborada a partir de diversos componentes relacionados ao anagrama PICO : população; intervenção (ou exposição); comparação; e desfecho (O, outcome, do inglês) (GALVÃO; PEREIRA, 2014). A população é a de indivíduos obesos (definido anteriormente como pessoas com IMC maior ou igual à 30 Kg/m²), comparando o aumento de marcadores inflamatórios e buscando com essa comparação ser capaz de correlacionar com as comorbidades comuns na obesidade. Com isso foi possível chegar a pergunta base “Quais marcadores inflamatórios apresentam correlação com o desenvolvimento de comorbidades em indivíduos obesos?”.

As plataformas escolhidas para a busca de trabalhos foram PubMed e Scielo, utilizando-se os descritores Obesity “n” Inflammation “n” Cytokine publicados até janeiro de 2021. Sendo utilizados artigos que contenham em seu resumo ou título os descritores (podendo ser incluído também caso cite apenas uma citocina específica, ainda que não cite a palavra Cytokine) e que tragam a correlação entre inflamação e agravos relacionados à obesidade. Artigos que não tratem da relação entre marcadores inflamatórios e as complicações da obesidade serão excluídos da base de dados de realização do estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca por artigos, que está esquematizada na figura 3, iniciou-se pelo PubMed, seguindo as delimitações supracitadas, foram encontrados 212 artigos, dos quais 54 atendiam os critérios de inclusão iniciais. O mesmo processo foi feito na plataforma Scielo, onde encontraram-se 9 artigos, dentre esses 3 atendiam os critérios iniciais. Com o total de 57 artigos, após a leitura foram mantidos 18 artigos, sendo excluídos artigos que, ainda que tragam o tema obesidade e inflamação, não abordavam correlações com possíveis doenças, o que é o objetivo principal do trabalho. Porém após a busca foram buscados artigos com os descritores obesity “n” cytokine “n” cancer na base de dados do PubMed, onde foram encontrado 60 revisões sistemáticas, sendo 3 selecionadas para acrescentar sobre o tema câncer, visto que na triagem inicial foram encontrados poucos artigos e o câncer é altamente relacionado à obesidade.

Figura 3 - Fluxograma da seleção de artigos



Fonte : autor, 2022

Após a leitura dos artigos selecionados para a produção do trabalho, estes foram catalogados, de acordo com a temática:

TABELA 1 - Artigos selecionados para o trabalho

Referências	
Síndromes metabólicas	
Autor	Título
LEE, LEE 2014	Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance, Biochim
LEICK et al., 2007	Adipose Tissue Interleukin-18 mRNA and Plasma Interleukin-18: effect of obesity and exercise
KHODABANDEHLOO et al., 2016	Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction.
DALI-YOUCCEF et al., 2012	Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance
KIM; LEE; KOWN, 201	Inflammation-mediated obesity and insulin resistance as targets for nutraceuticals
SOKOLOVA et al., 2017	Association between Type 2 Diabetes, Obesity and Key Immunological Components of IgE-mediated Inflammation.
ESSER et al., 2014	Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes.
EMANUELA et al., 2012	Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome
Cardiovascular	
Autor	Título

PHILLIPS et al., 2013	Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype
VIRDIS, 2016	Endothelial Dysfunction in Obesity: role of inflammation
GRUZDEVA et al., 2017	Relationship key factor of inflammation and the development of complications in the late period of myocardial infarction in patients with visceral obesity
ÅKERBLOM, 2019	Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes.
Osteoarticular	
Autor	Título
CAO, 2011	Effects of obesity on bone metabolism
Francisco et al., 2017	Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: when the levee breaks.
RUIZ-FERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2019	Molecular Relationships among Obesity, Inflammation and Intervertebral Disc Degeneration: are adipokines the common link?
Câncer	
Autor	Título
DENG <i>et al.</i> , 2016	Obesity, Inflammation, and Cancer.
Yoon YS, et al.	Circulating adipokines and risk of obesity related cancers: A systematic review and meta-analysis
SHIMIZU, Masahito <i>et al</i>	Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis.

JOSHI, Rakhi Kumari <i>et al.</i>	Obesity Related Adipokines and Colorectal Cancer: a review and meta-analysis
-----------------------------------	--

Fonte : autor, 2022.

Os primeiros estudos realizados que envolviam a inflamação crônica causada pela obesidade a um agravo, relacionava-se a resistência à insulina e por consequência o surgimento de diabetes. Ainda que o papel das células imunes no tecido adiposo não tenha sido totalmente elucidado, parece provável que a resposta inflamatória mediada por estas desempenhe um papel patogênico chave no desenvolvimento de resistência à insulina induzida pela obesidade (KIM; LEE; KOWN, 2011). Um importante fator conhecido é o TNF-alfa estudado em diversos artigos sendo observado um aumento significativo na expressão de TNF-alfa no tecido adiposo de 19 mulheres obesas na pré-menopausa em comparação com 18 mulheres não obesas, demonstrando também uma forte correlação entre a expressão de TNF-alfa no tecido adiposo e o grau de hiperinsulinemia, como medida de resistência à insulina (DALI-YOUCHEF; MECILI; RICCI; ANDRÈS, 2012). Para além do TNF-alfa podemos citar que IL-6 é uma citocina pró-inflamatória clássica que é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 em humanos, a expressão e os níveis plasmáticos de IL-6 são positivamente correlacionados com o índice de massa corporal e impacta negativamente na sinalização da insulina pela fosforilação da serina do substrato do 1 do receptor de insulina (IRS-1) (KHODABANDEHLOO; GORGANI-FIRUZJAEI; PANAHI; MESHKANI, 2016). Experimentalmente a expressão de um mutante negativo dominante para CCL-2 para camundongos obesos e diabéticos (db/db) diminuíram significativamente a sua resistência à insulina, em contraste, a superexpressão de CCL-2 estimulou o acúmulo de macrófagos no tecido adiposo e promoveu resistência à insulina (DALI-YOUCHEF; MECILI; RICCI; ANDRÈS, 2012).

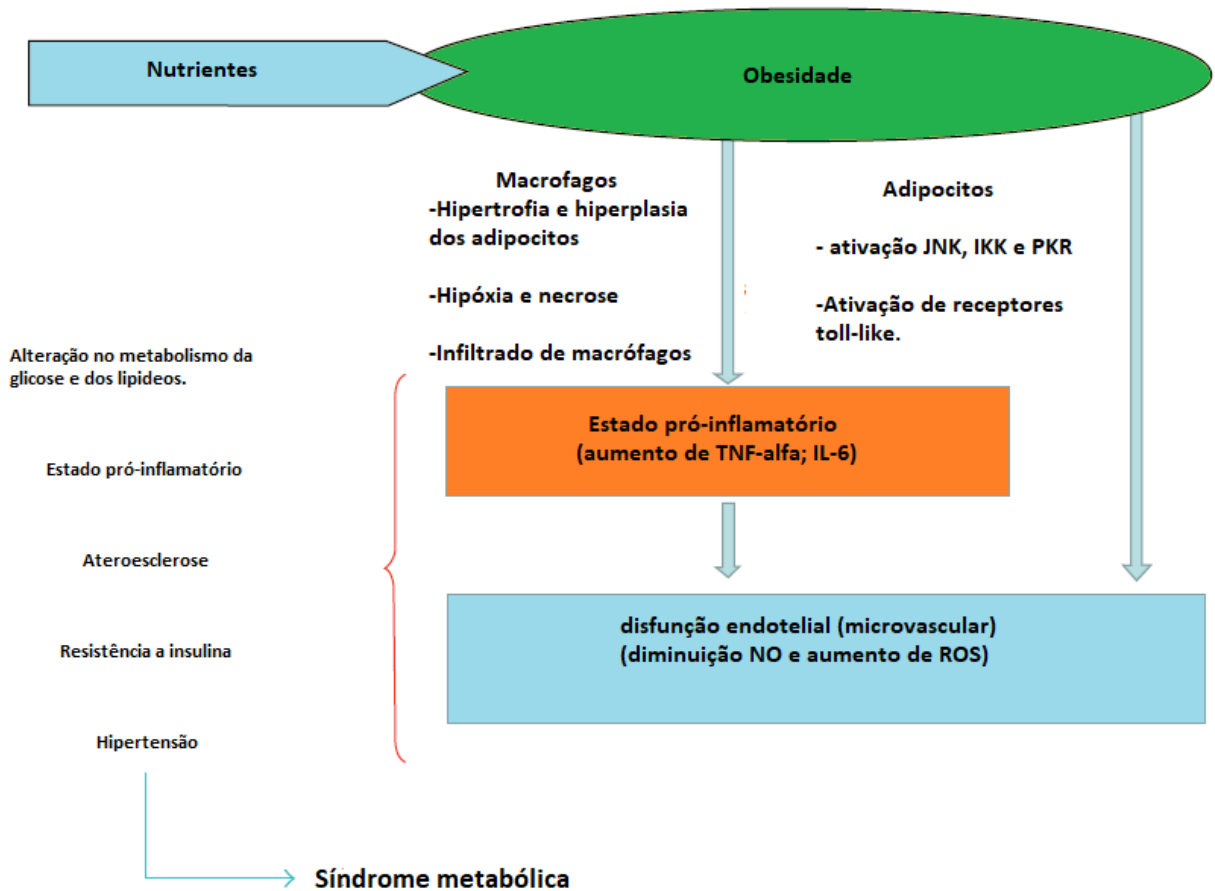
É entendido que a resistência à insulina faz parte do curso natural do desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, além de corroborar com outras alterações envolvendo o metabolismo de gorduras. Indivíduos obesos com IL-1beta detectável na circulação e concentração elevada de IL-6 representa importante risco

para desenvolver diabetes mellitus tipo 2 em comparação a pacientes obesos com IL-6 elevada mas IL-1 beta em níveis indetectáveis (DALI-YOUCHEF; MECILI; RICCI; ANDRÈS, 2012).

Foi notado que os níveis séricos de citocinas IL-4 e IL-5 foram significativamente maiores em pacientes com DM2 do que em controles sem DM2 com IMC 18-24,9 Kg/m² (SOKOLOVA *et al.*, 2017). Também foi visto uma correlação positiva entre os níveis de IL-4, IMC e circunferência abdominal. Porém essas correlações ainda não são completamente entendidas. Além do citado, pacientes pré-diabéticos também apresentam níveis de IL-5 elevados, podendo ser um preditor do surgimento da DM2, além dos métodos tradicionalmente utilizados para acompanhamento da glicose, sendo encontrado a correlação positiva entre IL-5 e a hemoglobina glicada em pacientes obesos com DM2 (SOKOLOVA *et al.*, 2017).

Tendo em vista as correlações citadas anteriormente é natural que se busque ligar a inflamação crônica de baixo grau da obesidade com a síndrome metabólica, por uma cascata de eventos como demonstrado na figura 4, uma síndrome com alta prevalência e incidência na população mundial. A associação entre obesidade visceral e síndrome metabólica é bem conhecida, mas os mecanismos fisiopatológicos não são completamente compreendidos, a obesidade e seu estado pró-inflamatório que começa nas células metabólicas com posterior recrutamento de células imunes (TNF-alfa; IL-6; adiponectina; etc...) foi o que estimulou a hipótese de que a inflamação da obesidade pode levar a complicações que levam a síndrome metabólica (hipertensão, aterosclerose, dislipidemia, resistência à insulina e DM) porém outros estudos são necessários para focar o papel do tecido adiposo na patogênese (ESSER *et al.*, 2014). Sendo assim, ainda que exista uma correlação lógica entre os agravos, ainda não é possível, através dos estudos existentes, que se estabeleça a correlação entre a inflamação crônica da obesidade, suas citocinas e o surgimento da síndrome metabólica. Ficando a ideia de que a inflamação crônica de baixo grau desempenha um papel na patogênese da resistência à insulina, com níveis de PCR e às citocinas pró inflamatórias (como TNF-alfa) associado também a DM2 e maior risco de síndrome metabólica (PHILLIPS *et al.*, 2013).

FIGURA 4 - Correlação entre obesidade e síndrome metabólica



Fonte : traduzido de EMANUELA et al., 2012

Tendo em vista a figura 4 outra alteração comum na obesidade é a quebra da homeostase vascular que é garantida pela ação do relaxamento do endotélio e de fatores de contração como óxido nítrico, ciclooxigenase, endotelina e espécies reativas de oxigênio, sendo a quebra do equilíbrio entre os fatores citados um preditor independente de aterosclerose, trombose e eventos cardiovasculares em geral. O tecido adiposo perivascular desempenha um papel na regulação da inflamação de baixo grau, com aumento da secreção de TNF-alfa e IL-6, relatórios experimentais indicam que o TNF-alfa pode estimular a produção de ROS via ativação de NADPH oxidase ou pela ativação de NF-KB que também medeia a expressão de citocinas inflamatórias (VIRDIS, 2016). em estudos laboratoriais foi observado que vasos de indivíduos obesos apresentam alterações que são revertidas com anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa, mostrando assim que os pequenos vasos de pacientes obesos apresentam reduções na viabilidade de óxido

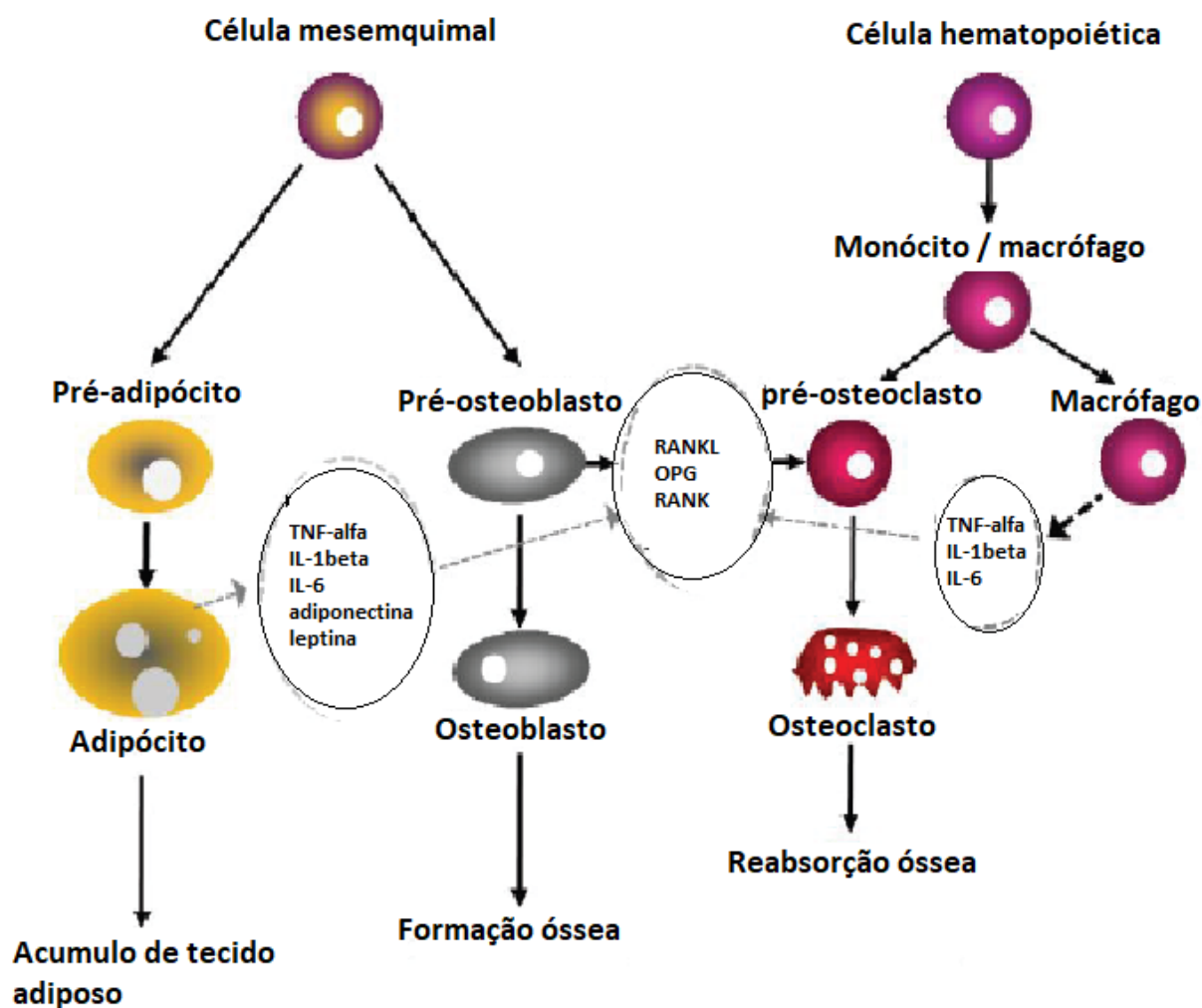
nítrico (VIRDIS, 2016) . Em resumo, pacientes obesos estão mais propensos a uma contração de seus vasos e alterações endoteliais que podem obter repercussões sistêmicas, principalmente atrelada ao aumento de TNF-alfa e redução do óxido nítrico.

É de conhecimento que a obesidade é fator de risco para doenças cardiovasculares, buscando-se correlações entre a inflamação crônica da obesidade com doenças cardíacas. Neste sentido observou-se que pacientes com infarto agudo do miocárdio demonstraram elevados marcadores pró-inflamatórios (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-12, CRP) e redução de marcadores anti-inflamatórios (IL-10) no período intra hospitalar, sendo essas mudanças mais pronunciadas na presença de obesidade (GRUZDEVA et al., 2017). Em pacientes com síndrome coronariana aguda, as concentrações de IL-18 aumentaram após o evento agudo e permaneceu aumentado por 6 meses, com significativa associação entre os níveis basais e mortalidade cardiovascular (ÅKERBLOM, 2019). O que representa mais dois acometimentos de pacientes obesos, o primeiro relacionado diretamente a obesidade por ação do tecido adiposo perivascular e o segundo representando um aumento da mortalidade cardiovascular, por consequência do nível basal de IL-18, em pacientes obesos, estar aumentado.

Outra interação ocorre por interferência no sistema osteoarticular, pois este é altamente dinâmico através do processo de remodelagem óssea, o qual envolve absorção e formação óssea constante. Sendo os osteoblastos reguladores desse processo, através do recrutamento de osteoclastos via RANKL. esta regulação é influenciada por citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1 e IL-6), que cumprem importante papel na diferenciação dos osteoclastos, sendo este o link entre a inflamação crônica da obesidade e a perda de matriz óssea como visto na figura 5. A inflamação crônica e o aumento de citocinas inflamatórias induzem à reabsorção e perda óssea em pacientes com periodontite, pancreatite, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide, sendo também estabelecido que sua suprarregulação são mediadores primários de osteopenia (CAO, 2011). Atualmente a maioria dos estudos que correlacionam o metabolismo ósseo e a inflamação da obesidade são experimentais com modelos animais, porém é notória a relação entre alterações no metabolismo ósseo humano e a obesidade. A obesidade pode aumentar a

reabsorção óssea através da regulação de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF-alfa, capazes de estimular a atividade osteoclástica através da regulação da via RANKL/RANK/OPG, sendo significativamente associada a doenças degenerativas e inflamatórias do sistema músculo-esquelético (CAO, 2011).

Figura 5 - Interação entre metabolismo ósseo e a inflamação da obesidade



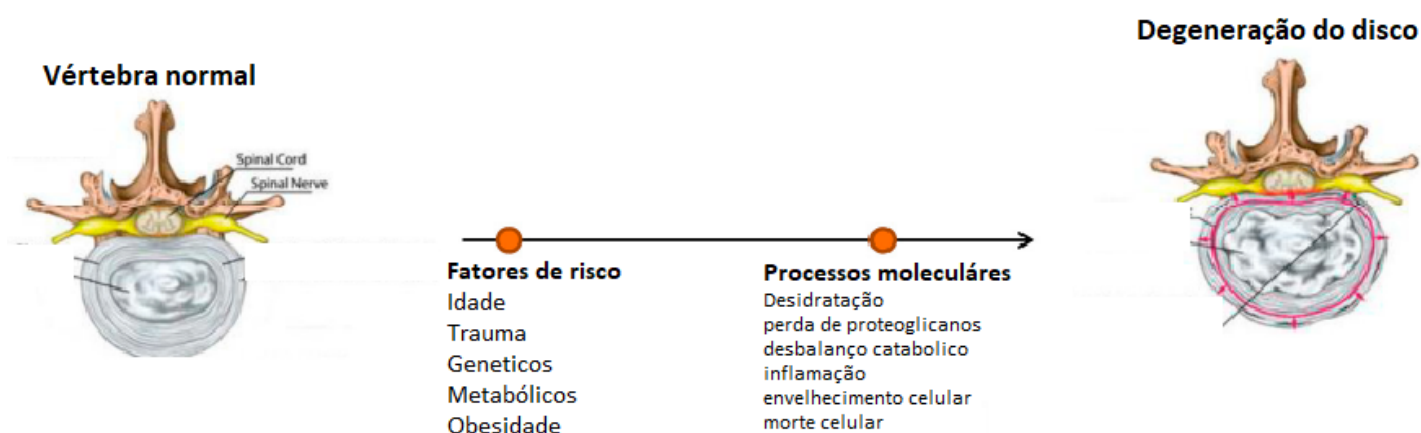
Fonte : traduzido de CAO,2011

Outra alteração dos ossos que observa-se na obesidade é o aumento da osteoartrite, ambos relacionados a uma inflamação crônica de baixo grau, a obesidade é um fator reconhecidamente importante para a incidência quanto para a progressão da osteoartrite. Dessa forma um desbalanço biomecânico e um aumento da inflamação, pode proporcionar um desbalanço no metabolismo articular, criando um ambiente propício à destruição articular. Porém é importante dizer que a relação

entre fatores biomecânicos e a inflamação não são totalmente compreendidos, sendo preciso estudos adicionais para se entender o início e a progressão da osteoartrite (Francisco et al., 2017).

Podemos ainda incluir nas doenças, epidemiologicamente, que relacionam obesidade e o sistema osteoarticular as doenças degenerativas do disco da coluna vertebral. Existem alguns dados contraditórios relatando que o peso cumulativo repetitivo ou associado a maior massa corporal não tem relação com a degeneração do disco da coluna vertebral (RUIZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2019). Sendo assim podemos perceber que existem fatores que estimulem a degeneração relacionados a alterações metabólicas e/ou inflamatórias como observado na figura 6, onde está demonstrado os fatores de risco e os processos moleculares relacionados. As evidências indicam que a obesidade além da ação mecânica, exerce importantes efeitos metabólicos e inflamatórios na homeostase dos discos intervertebrais, que são mediadas por adipocinas, no entanto a maioria dos estudos está se concentrando na leptina com poucas pesquisas avaliando o papel das adipocinas com ações demonstradas na osteoartrite e artrite reumatóide (RUIZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2019).

Figura 6 - Fatores de risco e processos moleculares na degeneração do disco vertebral

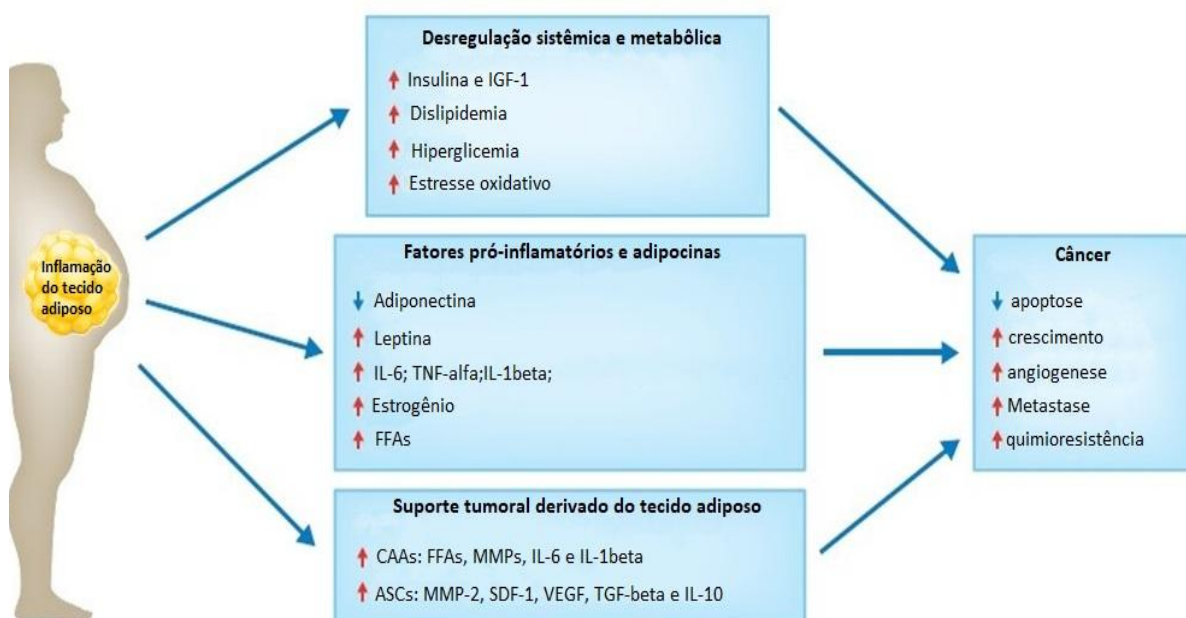


Fonte : traduzido de RUIZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2019

Por fim, sabemos que a obesidade é relacionada, epidemiologicamente a diversos tipos de câncer. porém ainda não temos a clareza total da fisiopatologia que

proporciona esta correlação, a figura 7 sugere ambientes favoráveis para o desenvolvimento de câncer por desregulações metabólicas, fatores pró-inflamatórios e adipocinas. Podemos relacionar a obesidade com a criação de um ambiente favorável ao surgimento de câncer, pela sua inflamação. No entanto nem todas as inflamações promovem o desenvolvimento tumoral, na inflamação crônica temos uma diminuição das células T CD8+ e NK nos locais onde ela ocorre o que pode favorecer o desenvolvimento tumoral, sendo assim a inflamação associada a obesidade pode ser um forte preditor do risco de câncer, chegando até ele a ser maior que a própria obesidade.

Figura 7 - Correlação entre o câncer e a obesidade



Fonte : traduzido de DENG *et al.*, 2016

Algumas citocinas, que possuem a sua concentração elevada na obesidade, auxiliam o surgimento de câncer. A IL-6 implica no crescimento de uma variedade de cânceres, a IL-6 modula a via janus kinase/stat para promover a proliferação de células cancerígenas, sobrevivência e angiogênese, sendo os seus níveis correlacionados com a agressividade da doença e seu prognóstico (DENG *et al.*, 2016). TNF-alfa e IL-6 desempenham um papel importante na promoção da carcinogênese via ativação de fatores de transcrição e por vias oncogênicas (Yoon YS, *et al.*). Os níveis circulantes de TNF-alfa estão aumentados na obesidade devido à secreção pelos infiltrados de células imunes e pelos próprios adipócitos.

Semelhante à IL-6, o TNF-alfa tem sido associado à transformação celular, proliferação, invasão, angiogênese e metástase. Para além das citadas, temos a IL-1beta que é estimulada por múltiplos fatores da obesidade como ácidos graxos livres, colesterol, hiperglicemia e espécies reativas de oxigênio, sendo os polimorfismos de IL-1beta associado ao aumento do risco de câncer e aumento do tumor, sendo a IL-1beta associada a um mau prognóstico (DENG et al., 2016). De acordo com esses conhecimentos podemos suspeitar de que estas citocinas estejam atreladas ao surgimento de uma grande variedade de tumores. No entanto Yoon YS, et al de 2019 na sua meta-análise não conseguiu observar uma significativa correlação entre as citocinas e o risco de câncer, porém é preciso que se delimitem novos estudos, pois a temática cancer demonstra uma grande dificuldade de ser observada por apenas uma ótica visto que temos diversos fatores como os citados na figura 7 e idade, hábitos de vida, genéticos entre outros.

5 CONCLUSÃO

No paciente obeso, o tecido adiposo pode chegar a representar o maior órgão do seu corpo, sendo capaz assim de alterar todo o organismo. Esta capacidade é correlacionada a alteração do padrão de macrófagos presentes no tecido, manutenção de uma inflamação crônica e um infiltrado de células imunes. Os níveis elevados de citocinas, principalmente TNF-alfa, IL-6 e IL-1 beta, são capazes de alterar e criar um ambiente extremamente pró-inflamatório de forma sistêmica, sendo assim importantes mediadores em diretos ou indiretos de diversas comorbidades da obesidade.

Os estudos demonstraram maior volume em relação a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2 podendo serem os primeiros alvos de intervenções voltadas a diminuir a inflamação para que se evite a resistência insulínica. Porém, a síndrome metabólica ainda precisa de mais estudos para que se estabeleça uma melhor correlação entre as citocinas e o seu aparecimento, visto que esta representa uma condição complexa, que envolve algumas alterações.

As doenças cardiovasculares possuem um grande aumento em pacientes obesos e neste trabalho foi observado que a lesão endotelial seria causada pela ação das citocinas o que facilita o surgimento de hipertensão, trombos e aterosclerose.

Os ossos representam outra estrutura afetada diretamente por uma inflamação crônica sustentada, sendo as citocinas influenciadoras de sua degradação, assim como da degeneração articular por células imunes e macrófagos. Desta forma, o paciente obeso pode apresentar-se com osteoartrite, artrose, degeneração articular e do disco vertebral, osteopenia e osteoporose.

Como último achado temos a correlação com diversos tipos de câncer, pelo enfraquecimento da vigilância imune, facilitação da angiogênese em tumores e estímulo da proliferação. O que torna de suma importância para o tratamento e prevenção do câncer.

Por fim, fica evidente a correlação entre a inflamação crônica de baixo grau da obesidade com o desenvolvimento de diversas comorbidades altamente

prevalentes na população obesa. Desta forma, este se faz um importante alvo para estudos futuros que busquem novos métodos de rastreio e prevenção de agravos em pacientes obesos.

REFERÊNCIAS

HOTAMISLIGIL, Gökhan S.. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, [s.l.], v. 444, n. 7121, p. 860-867, dez. 2006. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1038/nature05485>

GREGOR, Margaret F.; HOTAMISLIGIL, Gökhan S.. Inflammatory Mechanisms in Obesity. **Annual Review Of Immunology**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 415-445, 23 abr. 2011. Annual Reviews.

<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>.

PRADO, Wagner Luiz do *et al.* Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 378-383, out. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-86922009000600012>.

CAPUTO, Tiziana et al. Anti-adipogenic signals at the onset of obesity-related inflammation in white adipose tissue. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [s.l.], p. 3000-40000, 11 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-020-03485-z>.

HOTAMISLIGIL, G.; SHARGILL, N.; SPIEGELMAN, B.. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. : direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, [s.l.], v. 259, n. 5091, p. 87-91, 1 jan. 1993. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.7678183>

Yalow RS, Glick SM, Roth J, Berson SA. 1965. Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes. Ann. N. Y. Acad. Sci. 131:357–73

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. : passos para sua elaboração. Epidemiologia e Serviços de Saúde, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 183-184, mar. 2014. **Instituto Evandro Chagas**.

<http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742014000100018>.

Ministério da saúde. Pesquisa Nacional de Saúde. Disponível em: **Pesquisa Nacional de Saúde**. Acesso em: 22 maio 2022.

B.-C. Lee, J. Lee, Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance, Biochim. **Biophys. Acta** (2013),

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.017>

LEICK, Lotte; LINDEGAARD, Birgitte; STENSVOLD, Dorthe; PLOMGAARD, Peter; SALTIN, Bengt; PILEGAARD, Henriette. Adipose Tissue Interleukin-18 mRNA and Plasma Interleukin-18: effect of obesity and exercise*. **Obesity**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 356-363, fev. 2007. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2007.528>.

KHODABANDEHLOO, Hadi; GORGANI-FIRUZJAEI, Sattar; PANAHI, Ghodratollah; MESHKANI, Reza. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. **Translational Research**, [S.L.], v. 167, n. 1, p. 228-256, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2015.08.011>.

DALI-YOUCHEF, Nassim; MECILI, Mustapha; RICCI, Roméo; ANDRÈS, Emmanuel. Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance. **Annals Of Medicine**, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 242-253, 26 jul. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2012.705015>.

KIM, Myung-Sunny; LEE, Myeong Soo; KOWN, Dae Young. Inflammation-mediated obesity and insulin resistance as targets for nutraceuticals. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 1229, n. 1, p. 140-146, jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06098.x>.

SOKOLOVA, Raditsa N. *et al.* Association between Type 2 Diabetes, Obesity and Key Immunological Components of IgE-mediated Inflammation. **Folia Medica**, [S.L.], v. 59, n. 2, p. 159-164, 1 jun. 2017. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/folmed-2017-0021>.

ESSER, Nathalie *et al.* Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [S.L.], v. 105, n. 2, p. 141-150, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>.

EMANUELA, Faloia; GRAZIA, Michetti; MARCO, De Robertis; PAOLA, Luconi Maria; GIORGIO, Furlani; MARCO, Boscaro. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. **Journal Of Nutrition And Metabolism**, [S.L.], v. 2012, p. 1-7, 2012. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/476380>.

PHILLIPS, Catherine M. *et al.* Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. **Obesity**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 154-161, jan. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20263>.

VIRDIS, Agostino. Endothelial Dysfunction in Obesity: role of inflammation. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 83-85, 21 mar. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-016-0133-8>.

GRUZDEVA, Olga *et al.* Relationship key factor of inflammation and the development of complications in the late period of myocardial infarction in patients with visceral obesity. **Bmc Cardiovascular Disorders**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 500-505, 19 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0473-x>.

ÅKERBLOM, Axel *et al.* Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes. **Clinical Cardiology**, [S.L.], v. 42, n. 12, p. 1202-1209, 9 out. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/clc.23274>.

CAO, Jay J. Effects of obesity on bone metabolism. **Journal Of Orthopaedic Surgery And Research**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 30, 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-799x-6-30>.

FRANCISCO, Vera *et al.* Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: when the levee breaks. **Journal Of Orthopaedic Research**, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 200-205, 28 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jor.23788>.

RUIZ-FERNÁNDEZ, Clara *et al.* Molecular Relationships among Obesity, Inflammation and Intervertebral Disc Degeneration: are adipokines the common link?. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 2030, 25 abr. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20082030>.

DENG, Tuo *et al.* Obesity, Inflammation, and Cancer. **Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 421-449, 23 maio 2016. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>.

Yoon YS, *et al.* Circulating adipokines and risk of obesity related cancers: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.03.006>

SHIMIZU, Masahito *et al.* Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. **Seminars In Immunopathology**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 191-202, 4 set. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-012-0336-6>.

JOSHI, Rakhi Kumari *et al.* Obesity Related Adipokines and Colorectal Cancer: a review and meta-analysis. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 397-405, 15 jan. 2014. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.1.397>.

