

O Papel das Adipocinas na Imunologia da Obesidade
The Role of Adipokines in the Immunology of Obesity
El Papel de las Adipocinas en la Inmunología de la Obesidad

Recebido: 29/05/2020 | Revisado: 02/06/2020 | Aceito: 04/06/2020 | Publicado: 16/06/2020

Paulo Estevão Mafra Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-7949>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: paulosoares.974@gmail.com

Emily Tamare de Oliveira Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7310-6410>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: emilytamare@gmail.com

Geisiane Cerqueira da Silva Mafra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2679-0819>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: geisianecerqueirabio@gmail.com

Juliana Gomes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0332-9867>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: jullianagomes99@gmail.com

Rael Luan dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2301-6868>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: raelluan@hotmail.com

João Victor Cordeiro Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3523-271X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: farias.joaovictor@gmail.com

Isabela Cristina Cordeiro Farias

Resumo

A obesidade é vista como um grande problema de saúde pública e caracteriza-se pelo excesso de tecido adiposo no corpo. Este tecido é subdividido em tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM). Estudos demonstram que o tecido adiposo é responsável pela liberação de substâncias sinalizadoras, denominadas adipocinas, estas possuem diversas funções sendo seu papel imunológico a atribuição de maior destaque. O presente trabalho tem como objetivo abordar as características da obesidade e sua relação com o sistema imunológico. Esta condição passou a ser vista como uma doença inflamatória, já que adipocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias se encontram com níveis alterados. O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, com abordagem qualitativa, do tipo exploratória. Os resultados obtidos nesta pesquisa bibliográfica ratificam que a resistina e leptina que são adipocinas pró-inflamatórias estão em quantidades elevadas em pacientes com obesidade, enquanto a adiponectina, Interleucina-4 e Interleucina-10, que são adipocinas anti-inflamatórias, estão em quantidades mais baixas que o normal em pacientes com obesidade. O estudo das moléculas envolvidas na fisiopatologia da obesidade é de extrema importância, visto que esta é uma condição cada vez mais frequente no mundo, e que leva a diversos prejuízos, incluindo o desenvolvimento de doenças inflamatórias e crônicas.

Palavras-chave: Imunologia; obesidade; adipocinas.

Abstract

Obesity is seen as a major public health problem and it is characterized by the excess of fat tissue in the body. This tissue is subdivided into white adipose tissue and brown adipose tissue. Studies have shown that the adipose tissue is responsible for the release of signaling substances, called adipokines, which have several functions and their immunological role is the most important attribution. This paper aims to address the characteristics of obesity and its relationship with the immune system. This condition came to be seen as an inflammatory disease, since pro-inflammatory and anti-inflammatory adipokines are at altered levels. This study is a bibliographic review, with a qualitative approach, of an exploratory type. The results obtained in this bibliographic research confirm that resistin and leptin, which are pro-inflammatory adipokines, are in high levels in patients with obesity, while adiponectin,

Interleukin-4 and Interleukin-10, which are anti-inflammatory adipokines, are in lower levels in these patients when compared to patients with no obesity. The study of the molecules involved in the pathophysiology of obesity is extremely important, since this is an increasingly common condition in the world, and it leads to several losses, including the development of inflammatory and chronic diseases.

Keywords: Immunology; obesity; adipokines.

Resumen

La obesidad es vista como un importante problema de salud pública y se caracteriza por un exceso de grasa en el cuerpo. Este tejido se subdivide en tejido adiposo blanco y tejido adiposo marrón. Los estudios demuestran que el tejido adiposo es responsable de la liberación de sustancias de señalización, llamadas adipocinas, que tienen varias funciones y su función inmunológica es la atribución más importante. Este artículo tiene como objetivo abordar las características de la obesidad y su relación con el sistema inmune. Esta condición llegó a ser vista como una enfermedad inflamatoria, ya que las adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias están en niveles alterados. El estudio es una revisión bibliográfica, con un enfoque cualitativo, de tipo exploratorio. Los resultados obtenidos en esta investigación bibliográfica confirman que la resistina y la leptina, que son adipocinas proinflamatorias, se encuentran en grandes cantidades en pacientes con obesidad, mientras que la adiponectina, la interleucina-4 y la interleucina-10, que son adiponectinas antiinflamatorias, están en mayores cantidades. más bajo de lo normal en pacientes con obesidad. El estudio de las moléculas involucradas en la fisiopatología de la obesidad es extremadamente importante, ya que esta es una condición cada vez más común en el mundo y conduce a varias pérdidas, incluido el desarrollo de enfermedades inflamatorias y crónicas.

Palabras clave: Inmunología; obesidad; adipocinas.

1. Introdução

A obesidade está cada vez mais presente na população mundial e é vista por especialistas como um importante problema de saúde pública. No Brasil, ela tem alcançado índices alarmantes principalmente na população jovem, entre 18 e 24 anos. Segundo a pesquisa realizada em 2017 pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) do Ministério da Saúde, na última década, o índice de pessoas obesas alcançou um crescimento de 110% na faixa etária citada (Brasil,

2018).

Sendo um problema com múltiplas causas, a obesidade está associada à fatores ambientais, genéticos, culturais, alimentares, orgânicos e emocionais, e tem relação com a maior incidência de doenças crônicas como hipertensão, diabetes, aterosclerose e dislipidemias, gerando diminuição da expectativa média de vida (Silva, *et al.*, 2019).

O tecido adiposo, um importante reservatório de energia para os mamíferos, é composto por células (adipócitos) capazes de armazenar lipídios na forma de triacilglicerol (TAG), que quando oxidados produzem mais energia que as proteínas e carboidratos (Fonseca-Alaniz, *et al.*, 2006). Mesmo que de grande importância, o tecido adiposo em excesso, característico da obesidade, pode gerar consequências na qualidade de vida do indivíduo.

Subdividido em dois grupos, o tecido adiposo (TA) é classificado em Tecido Adiposo Branco (TAB), que se localiza de forma subcutânea e visceral, e o Tecido Adiposo Marrom (TAM) que é encontrado no sistema nervoso central e possui função termogênica. Nos últimos anos estudos têm demonstrado a importância do TAB na produção de algumas substâncias que possuem influência sobre processos imunes, neuroendócrinos e metabólicos (Leite, *et al.*, 2009).

Em busca de um termo que englobasse as proteínas secretadas pelo tecido adiposo, em 1999 o termo adipocitocinas foi proposto. No entanto, a denominação foi considerada confusa, pois os adipócitos podem secretar citocinas ou *citocinas-like*. Por isso, atualmente as proteínas secretadas pelas células de gordura são denominadas adipocinas (Prado, *et al.*, 2009).

Algumas das adipocinas mais estudadas são a leptina, adiponectina e resistina, e, acredita-se que estas estejam relacionadas à processos inflamatórios e imunológicos (Silva, *et al.*, 2019). Dessa forma, o objetivo do presente artigo é mostrar a relação entre tais substâncias e o sistema imunológico, em indivíduos obesos, a fim de dar ênfase ao tema contribuindo para o esclarecimento do mesmo.

2. Metodologia

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, de natureza qualitativa, com característica exploratória como preconizado por Pereira *et al.* (2018). Constituída por artigos selecionados por meio de buscas realizadas nos bancos de dados nacionais e internacionais, como: National Library of Medicine (PUBMED), *Medical Literature Analysis and Retrieval*

System Online (MEDLINE), *Literatura da América Latina e Caribe em Ciências de Saúde* (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além da ferramenta do Google Acadêmico e os manuais do Ministério da Saúde, dissertações e teses gratuitos que encontram em formato completo, no período de 2001 a 2020 e contemplam as palavras-chaves utilizadas (Imunologia; Obesidade; Adipocinas).

3. Adipocinas

A obesidade é uma condição caracterizada pelo excesso de TA, sendo esta responsável por não somente armazenar gordura, mas também um órgão endócrino complexo e ativo metabolicamente, capaz de sintetizar moléculas, dentre elas as adipocinas, que são peptídeos bioativos expressos e excretados por meio do TA e atuam como hormônios capazes de influenciar a homeostase energética e regular a função neuroendócrina. As adipocinas são divididas em pró-inflamatórias (grupo que aumenta a resposta inflamatória) e anti-inflamatórias (grupo que diminui a resposta inflamatória). As mesmas, apresentam o seguinte comportamento usual: pró-inflamatórias em menor quantidade e anti-inflamatórias em maior quantidade. O que ocorre na obesidade é um comportamento contrário, ou seja, as anti-inflamatórias diminuem e as pró-inflamatórias se sobressaem (Oliveira, *et al.*, 2011; Brasil, 2019).

A partir destas, o tecido adiposo passou a ser analisado no acompanhamento de pacientes com obesidade, já que nestes casos, encontram-se em níveis desregulares, o que acarreta diversos impactos nas funções fisiológicas, como alteração da ingesta alimentar, sensibilidade à insulina e hipertensão, além de também interferir de maneira negativa no sistema imunológico, balanço energético, metabolismo lipídico e nos processos de angiogênese. As adipocinas mais estudadas são: leptina, resistina, adiponectina e algumas interleucinas (Silva, *et al.*, 2019).

Dessa forma, o estudo das moléculas sobre os mecanismos atuantes nos processos envolvidos com a obesidade é de extrema importância para o melhor entendimento dessa condição, facilitando a compreensão da sua fisiopatologia.

4. Adipocinas Pró – inflamatórias

Esta classe é composta por adipocinas que realizam primariamente a função de induzir a inflamação. Existem inúmeras que, de acordo com seu tipo, realizam outras mais funções (Oliveira, *et al.*, 2011).

As adipocinas pró-inflamatórias trabalham na promoção das respostas inflamatórias, ou seja, elas dão uma garantia de que haja todo processo de reconhecimento de um corpo estranho para que este, possa assim, ser eliminado pelas células responsáveis. Além dessa função, elas desempenham diferentes papéis de acordo com seu tipo, como regulação da resistência à insulina (resistina) e indução da saciedade (leptina), mostrando dessa forma a importância dessas moléculas.

4.1 Leptina

A leptina é uma adipocina pró-inflamatória, a qual é constituída por 167 aminoácidos e 16kDa de peso molecular e é expressa principalmente nos adipócitos, tanto de humanos quanto de roedores (Silva, *et al.*, 2019). Nos humanos, a leptina é codificada pelo gene *ob*, que se localiza no cromossomo 7 (7q31.3). No ano de 1994, o grupo do Dr. Friedman da Universidade Rockefeller de Nova York, realizou a clonagem do gene da leptina utilizando a técnica de "*positional cloning*", sendo considerado um dos mais importantes avanços na investigação da fisiopatologia da obesidade, onde foi observado o papel potente do gene *ob* no controle do peso corporal (Prado, *et al.*, 2009).

Os indivíduos obesos, apresentam altas concentrações de leptina e isso está ligado ao aumento de tecido adiposo. Mulheres possuem mais leptina circulante do que homens, e a expressão do gene *ob* é 75% mais alta em mulheres que apresentam obesidade que em homens com obesidade, o que sugere a influência de hormônios sexuais na sua regulação. Quanto maior o volume do tecido adiposo, maior o acúmulo desta adipocina processada e liberada na circulação (Silvera, 2009; Silva, *et al.*, 2019).

Estudos em roedores sugerem que a leptina é um peptídeo que age como um fator de sinalização do tecido adiposo para o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar e o gasto energético, contribuindo para a homeostase do peso corporal e mantendo constante a quantidade de gordura. No homem, também se observa uma relação fortemente positiva entre os níveis circulantes de leptina e a quantidade de gordura corpórea, indicando que a secreção de leptina pode ser um reflexo de hipertrofia gordurosa (Braga, 2014).

No sistema nervoso central, mais precisamente no hipotálamo, órgão conhecido como responsável pela liberação de hormônios, a leptina tem como ponto chave o controle do balanceamento energético do organismo e a redução do apetite (Silva, *et al.*, 2019).

A leptina atua de duas formas: a primeira ação é relacionada com a indução da expressão de neuropeptídeos que estão relacionados à inibição da ingestão alimentícia (pro-ópio-melanocortina – POMC e transcrito associado à cocaína e anfetamina CART), elevando assim o consumo de energia total. A segunda ação é através do bloqueio da manifestação do neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo *agout* (AgRP), que estão relacionados com a elevação do estímulo de consumo alimentar, e uma diminuição do consumo energético. Em roedores a hiperleptinemia reduz a síntese de triglicerídeos e aumenta a oxidação dos ácidos graxos em ilhotas pancreáticas normais, levando à uma disfunção das células beta, privando-as do sinal lipídico necessário para a resposta insulínica aos secretagogos (Braga, 2014).

Existe uma relação positiva entre a leptina e a obesidade, onde as concentrações elevadas de gorduras nas células adiposas causam o aumento na secreção da leptina no sistema circulatório, conseqüentemente há um estímulo para que o hipotálamo diminua a fome e aumente o metabolismo de repouso.

A leptina também estimula a produção de glicose hepática, devido ao fato desse hormônio aumentar a atividade da glicose-6-fosfatase. Além de limitar a formação hepática de triglicerídeos a partir da facilitação da entrada de ácidos graxos livres na mitocôndria e sua oxidação (Girardi, 2017).

A relação da leptina com a obesidade é dada por dois caminhos: o indivíduo possui uma deficiência na produção da leptina pelos adipócitos ou este possui uma resistência à sua ação principal (promoção da saciedade), fazendo com que não se estabeleça o equilíbrio esperado entre consumo e gasto energético, levando ao desenvolvimento da obesidade. Essa resistência é iniciada por um excesso nos estoques do tecido adiposo que levam à hiperleptinemia, e esse estado de resistência à leptina em indivíduos obesos é associado à uma falha no carreamento do hormônio ao SNC, que pode ser causada devido a um desgaste no carreamento entre a barreira hemato-encefálica. O excesso de leptina pode causar redução de seu receptor hipotalâmico. O acesso limitado ao cérebro ocorre quando o receptor *Ob-Ra* se encontra saturado, não permitindo a passagem de leptina para o encéfalo (Freitas, *et al.*, 2013).

Em um estudo, o uso da leptina como ativo em fármacos reverteu o quadro clínico de imunossupressão no decorrer da fase aguda de abstinência de alimentos em roedores no período em jejum. A partir disto, acredita-se que a desnutrição pode elevar o número de

infecções e que a leptina favorece uma melhora na imunossupressão. Portanto, essa adipocina é vista como um potente intermediador entre o estado nutricional e imunológico do paciente (Prado, *et al.*, 2009).

Além disso, outro elemento essencial é o seu potencial específico para a resposta dos linfócitos-T, que regula a multiplicação dos linfócitos virgens (também chamados de *Naive*) e também a memória nas células do tipo B. De maneira específica, a leptina consegue estimular ou suprimir a síntese de citocinas Th1 e Th2.

Com base nessas observações, verifica-se que a leptina constrói uma ligação íntima entre nutrição e função das células imunológicas. Assim, tal adipocina pode ser considerada protagonista na relação imunológica de inúmeras patologias (Prado, *et al.*, 2009).

No sistema imunológico, a leptina é capaz de elevar a síntese de citocinas em macrófagos, elevando a aderência e mediando o processo fagocitário, através de uma supra regulação dos receptores de macrófagos ou pela ampliação da ação fagocitária. Desempenha também o efeito direto na proliferação das células T, expondo uma resposta adaptativa desse hormônio: a elevação da competência imunológica do organismo contra a imunossupressão relacionada à carência energética (Braga, 2014).

Conforme Bulló *et al.* (2005), pacientes obesos sem distinção do sexo que apresentam leptina e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) elevados, podem estimular a síntese de IL-6, IL-18, Proteína C Reativa (PCR) e MIF (fator inibitório da migração de macrófagos). Comprovando assim a afinidade entre leptina e PCR associados à patologias de caráter inflamatório.

Em humanos, o aumento da leptina está associado a várias condições inflamatórias crônicas, como hepatite não alcoólica, inflamação pulmonar crônica, doença inflamatória intestinal, nefrite, Doença de Behçet, Doença de Graves, diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (Barbosa, *et al.*, 2012). Dessa forma, fica evidente a importância da leptina no processo da obesidade. Tendo essa molécula diversas funções na regulação dessa condição.

4.2 Resistina

A resistina é uma adipocina pró-inflamatória, caracterizada como um hormônio polipeptídico abundante em cisteína. É codificada pelo gene *RETN*, que contém 535 pares de base e encontra-se no cromossomo 19p3.2, formado por quatro éxons e três íntrons Possui

108 aminoácidos e o peso molecular de 12,5 kD, e pertence à família das moléculas *resistin-like*, sendo secretada por monócitos e adipócitos. É encontrada em grandes níveis no tecido adiposo do abdômen, coxa e mama. Sua expressão é diretamente relacionada com a resistência à insulina e regulação da adipogênese (processo de diferenciação celular em que os pré-adipócitos tornam-se adipócitos). Sua função estende-se ainda ao bloqueio da leptina, adipocitocina que induz à saciedade. É ainda tida como um simples marcador de inflamação, já que pode induzir a expressão do TNF- α , da Interleucina 6 (IL-6) e da Interleucina 12 (IL-12) (Rodrigues, 2017).

Essa proteína promove a diferenciação dos adipócitos por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa, limitando a constituição do tecido adiposo em resposta ao aumento do consumo de energia. Desta maneira, a resistina demonstra uma forte influência no metabolismo tanto da glicose como também dos lipídios, além de possuir ação inflamatória (Bonadeo, *et al.*, 2015).

O uso de camundongos em pesquisas de obesidade, comprovou que a utilização de imunoglobulinas antirresistina, reduz os valores glicêmicos, e ajuda o organismo a ter uma nova sensibilidade à insulina. Portanto, a suplementação de resistina provocou reações antagônicas à insulina, a redução do carreamento de glicose. Em humanos, as pesquisas não apresentaram resultados elucidativos, pois a resistina não apresentou expressão gênica em pacientes magros. Em alguns pacientes com obesidade, foi vista a expressão aumentada, mas não houve nenhuma associação com aumento de massa corporal, adiposidade e resistência à insulina (Silveira, *et al.*, 2009).

A resistina apresenta ação excessiva na formação de placas de aterosclerose, já que o desequilíbrio de resistina e outras adipocinas no decorrer da obesidade favorece a geração de partículas de LDL (*Low Density Lipoprotein*), que são mais susceptíveis à oxidação, corroborando para um ambiente propenso à geração de placas de ateroma e elevação do risco de doenças cardiovasculares (Sampaio, 2011).

Os percentuais plasmáticos de resistina foram relacionados com sinalizadores de inflamação em algumas doenças, tais como fibromialgia e asma brônquica, indicando assim sua associação com a inflamação. Pesquisas apontaram que pacientes com elevadas concentrações de resistina possuíam sintomas graves de inflamação em comparação com pacientes saudáveis. Justifica-se que pacientes com obesidade podem apresentar imunodepressão, tornando-os mais vulneráveis à doenças de caráter inflamatório e metabólico, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatia, asma, esteatose hepática e hipercolesterolemia (Braga, 2018).

As adipocinas pró-inflamatórias possuem comportamentos alterados na obesidade. O normal é que estas adipocinas encontrem-se em menor quantidade, no entanto, ocorre elevação em pacientes obesos. Pode-se observar o padrão de comportamento de maneira concisa no Quadro 1.

Quadro 1 – Adipocinas pró-inflamatórias

Adipocinas	Comportamento na Obesidade	Efeitos
Leptina	Aumentada	Pró-inflamatório, Inibição / indução alimentícia, Modulador de resposta imunológica.
Resistina	Aumentada	Pró – inflamatórias, resistência à insulina.

Fonte: Silva Júnior, 2017.

Como a obesidade é considerada uma condição de caráter inflamatório crônico, é possível ver as adipocinas leptina e resistina aumentadas nessa condição.

5. Adipocinas anti – inflamatórias

A presença de adipocinas e moléculas pró-inflamatórias em indivíduos obesos, sugere que a obesidade seja uma doença inflamatória sistêmica de baixo grau com múltiplas consequências, como por exemplo riscos cardiovasculares (Das, 2001). Em virtude disto, tem-se encontrado a presença de adipocinas anti-inflamatórias, como IL-10, IL-4 e adiponectina, que apresentam efeitos benéficos, como a melhora da sensibilidade à insulina, a regulação de receptores e da atividade da lipase hepática, bem como dos níveis de HDL (*high density lipoprotein*) (Petto, *et al.*, 2015). Além disso, essas adipocinas demonstram ações tanto sobre as células do sistema imune, quanto nos mecanismos de retroalimentação negativas em outras

moléculas pró-inflamatórias, sendo um dispositivo natural do corpo contra os processos inflamatórios recorrentes e suas complicações (Lira, 2011).

Dessa forma, essas moléculas apresentam ampla ação e mostram grande importância no cenário da obesidade, uma condição inflamatória crônica com alto impacto na vida das pessoas.

5.1 Adiponectina

A adiponectina (APN) anunciada no ano de 1995 como “proteína do tecido adiposo”, foi primeiramente caracterizada como uma proteína, produzida e expressa pelos adipócitos 3T3-L1 em ratos, e somente em 1996 foi identificado seu homólogo humano a “transcrição gênica adiposa mais abundante 1” *APMI*, sendo esse, o gene que codifica a APN em humanos, e está localizado no cromossomo 3q27, e possui três éxons e dois íntrons sendo mais expresso no tecido adiposo. A estrutura da adiponectina é composta por 247 aminoácidos. Antes acreditava-se que a APN era produzida somente pelos adipócitos, porém foi observado, que outros tecidos como os cardiomiócitos e o músculo esquelético produzem e secretam essa proteína (Petto, *et al.*, 2015).

APN recebe a nomenclatura de “proteína complementar relacionada ao adipócito” (Acrp 30), sendo a adipocina produzida em maior escala pelo TA de humanos, macacos e ratos, e está ligada à resposta inflamatória e controle energético, e desenvolve também atribuição anti-inflamatória. Esta adipocina gera crescimento de sensibilidade à insulina, fator que a capacita como antidiabética, e impede que os vasos inflamem (Sippel, *et al.*, 2014).

Adiponectina faz parte do conjunto de proteínas que o TAB expressa e classifica-se na categoria das adipocinas anti-inflamatórias. Possui diversas funções, sendo elas: capacidade anti-inflamatória, antidiabética, antitumor, além de diminuir os riscos de ocorrência da inflamação vascular (Sippel, *et al.*, 2014).

A eficiência anti-inflamatória se dá pela inibição da expressão de IL-6 e Proteína C Reativa (PCR), que são citocinas com alto potencial pró-inflamatório. Este mecanismo anti-inflamatório indireto pela inibição de IL-6 e PCR pode ser otimizado pelo fato da adiponectina estimular a expressão de IL-10 (Interleucina - 10), uma citocina da classe anti-inflamatória (Serra, 2010).

O estado de obesidade em indivíduos com diabetes tipo 2, sucede por uma diminuição dos níveis circulantes de APN, sugerindo o estabelecimento da síndrome metabólica. A manipulação nutricional e terapêutica pode melhorar na sensibilização da insulina, como

também perda de peso e tratamento específico, que aumentará com o tempo os níveis da APN. Um estudo recente feito com ratos obesos e/ou diabéticos mostrou que a administração de APN recombinante reduziu a glicemia e melhorou a resistência à insulina (Sippel, *et al.*, 2014).

No que diz respeito às concentrações plasmáticas da APN, quando encontrada reduzida (hipoadiponectinemia) está associada com algumas doenças em humanos, como diabetes, hipertensão, dislipidemia, aterosclerose, câncer de mama, problemas cardiovasculares, entre outros (Guimarães, *et al.*, 2007).

A expressão de alguns receptores foi verificada, sendo descritos dois tipos de receptores da APN, o receptor de adiponectina 1 (ADIPOR1) e o receptor de adiponectina 2 (ADIPOR2), ambos específicos para diferentes formas da APN circulante, possuindo membrana com sete domínios transmembranares, uma terminação interna N-terminal e uma externa C-terminal (Aguiar, 2020).

O ADIPOR1 tem maior afinidade pela forma circulante de APN no plasma globular (gAd) e outras isoformas de forma circulante de APN total (fAd), sendo expresso nos tecidos do músculo esquelético e em células endoteliais. O ADIPOR2 apresenta afinidade com todas as formas de APN encontradas nos hepatócitos. As ADIPORs estão presentes em células tumorais e tumores, como por exemplo, nos tumores de próstata, mama, fígado, colo, endométrio e em neuroblastoma, sugerindo efeito direto da APN mediada pelos seus receptores nesses tipos de células (Aguiar, 2020).

A aptidão intrínseca da APN como antitumoral explica-se no estabelecimento da apoptose dos monócitos. Essa molécula possui função de proteger o organismo de mecanismos que desencadeiam a evolução tumoral celular. Sua ação direta nas células foi analisada numa pesquisa que explanou, *in vitro*, a supressão do desenvolvimento das linhagens mielomonocíticas (Serra, 2010).

De acordo com vários estudos epidemiológicos, foi revelado que a obesidade é um grande fator de risco que pode desencadear várias patologias. Nos obesos, a proteína APN encontra-se diminuída em relação à pacientes com peso normal, ou seja, o sobrepeso traz consigo uma diminuição das vantagens geradas por esta adipocina, então esses indivíduos podem ter uma maior susceptibilidade a desenvolver doenças como neoplasias (Serra, 2010).

Como apresentado, a adiponectina possui inúmeras funções, dentre elas pode-se ressaltar as ações anti-inflamatórias, ou seja, esta controla as respostas inflamatórias por meio da inibição das diversas adipocinas pró-inflamatórias quando necessário; antitumoral, já que a mesma corrobora como reguladora da apoptose, impedindo assim divisões desreguladas que

originam tumores. Vale salientar também sua capacidade antidiabética por tornar o organismo mais sensível à insulina, o que diminui os níveis da mesma circulando no sangue periférico.

5.2 Interleucina – 4 (IL – 4) e Interleucina – 10 (IL – 10)

A células T desempenham uma importante e complexa função na resposta do sistema imune à agentes patogênicos devido à ativação e colaboração das funções de outras células de defesa, da mesma maneira como suas próprias funções. As células Th1 são linfócitos de polarização, os quais são encarregados pela imunidade celular e designados pela sintetização de citocinas pró - inflamatórias (INF- γ , IL-2). Os linfócitos Th2 são responsáveis pela imunidade humoral e síntese de citocinas anti - inflamatórias (IL-4, IL-10) (Souza, 2017).

A IL – 4 é uma adipocina anti-inflamatória que possui 15 kDa e é produzida pelos linfócitos T-CD4, mastócitos, eosinófilos e basófilos, que realizam função anti-inflamatória e diminuem concomitantemente os níveis das citocinas pró-inflamatórias, além de acionar e diferenciar células B, sendo a principal responsável pela produção dos anticorpos IgE e desenvolvimento de células Th2 (Teles, 2019).

Outra adipocina anti-inflamatória é a IL-10, produzida pelos macrófagos e linfócitos, e esta possui 17 kDa e um grande potencial anti-inflamatório capaz de atenuar as inflamações. Sua função é essencial para regulação do sistema imunológico, inibindo a geração e/ou expressão de adipocinas pró-inflamatórias (Ouchi, 2003).

Das diversas citocinas anti-inflamatórias, a IL-10 é uma das que se encontra diminuída em pacientes com obesidade. Esta adipocina é eficiente na atenuação de inflamações, já que irá suprimir a classe pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e Interleucina – 1 (IL-1), por macrófagos ativados. A IL-10 contém ainda a autonomia de regular negativamente citocinas pró-inflamatórias. Desta maneira, consegue suprimir a geração e funcionalidade das pró-inflamatórias nos mais diferentes níveis (Bertazzone, 2017). O Quadro 2 mostra os efeitos das adipocinas anti-inflamatórias na obesidade.

Quadro 2 – Adipocinas anti-inflamatórias.

Adipocinas	Comportamento na obesidade	Efeitos
Adiponectina	Diminuída	Anti-inflamatório, antidiabético, antitumoral.
Interleucinas 4 e 10	Diminuída	Inibição do pró–

Fonte: Marcello, 2015.

Um outro agravante nas pessoas com obesidade é com relação ao comportamento das adipocinas anti-inflamatórias nesses pacientes. Como mostrado no Quadro 2, as adipocinas adiponectina, IL-4 e IL-10 encontram-se diminuídas nessa condição.

6. Considerações Finais

Evidências científicas demonstram que indivíduos com excesso de peso manifestam maior secreção de adipocinas pró-inflamatórias e menor das anti-inflamatórias. As concentrações das adipocinas na obesidade apresentam relação direta com o sistema imunológico. As moléculas de leptina e resistina, que são adipocinas que possuem alto potencial inflamatório, são apresentadas em níveis maiores em pacientes com obesidade, acarretando prejuízos na resposta imune. Dessa forma, há uma maior suscetibilidade à doenças infecciosas e inflamatórias nesses indivíduos quando comparados com indivíduos saudáveis. Além disso, a leptina em altas concentrações (hiperleptinemia) perde a capacidade que a mesma tem de induzir saciedade.

Por outro lado, adiponectina, IL-4 e IL-10, possuem efeitos anti-inflamatórios, e apresentam baixa concentração em indivíduos com obesidade, não favorecendo grandes melhoras na competência imunológica. Assim, o paciente perde os benefícios antidiabéticos e antitumorais da adiponectina e a autonomia anti-inflamatória dada por esta mesma e pelas IL-4 e IL-10.

Novos estudos precisam ser realizados com a finalidade de esclarecer mais os mecanismos envolvidos no processo inflamatório da obesidade, assim como das adipocinas envolvidas nesse processo. Pelo fato da obesidade ser considerada uma inflamação crônica, o entendimento nesse campo de pesquisa torna-se essencial para que medidas terapêuticas possam ser tomadas afim de melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Conflito de Interesse

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

Referências

Aguiar, A. P. N. (2020). Relação entre nível sérico de adiponectina, polimorfismo do gene *ADIPOQ* e marcadores de adiposidade em portadores de síndrome mielodisplásica. 140 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

Barbosa, V.S., Rego, J., Silva, N.A. (2012). Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52 (2), 278-287.

Bertazone, T. M. A. (2017). Efeito de diferentes periodizações no treinamento concorrente sobre parâmetros imunológicos, metabólicos, ponderais e de qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com sobrepeso e/ou obesidade. Dissertação (Tese de doutorado em Ciências) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Bonadeo, J., Vogt, J., Chielle, E.O. (2015). Avaliação da concentração sérica de resistina em obesos adultos jovens: um estudo transversal. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 9 (54), 265-271.

Braga, A.A. (2018). Análise de miRNoma em sangue periférico de indivíduos com obesidade e resistência à insulina. Dissertação (Tese de doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Braga, C.S. (2014). Hormônios do tecido adiposo. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande de do Sul, 11.

Brasil. (2018). Com obesidade em alta, pesquisa mostra brasileiros iniciando vida mais saudável. Acesso realizado em: Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/43604-apesar-de-obesidade-em-alta-pesquisa-mostra-brasileiros-mais-saudaveis>.

Brasil. (2019). Residência multiprofissional em saúde do adulto e do idoso Coremu/hupaa/ufal/propep – 2018/2019.

Bulló, M., Salas-Salvadó, J., García-Lorda, P. (2005). Adiponectin Expression and Adipose Tissue Lipolytic Activity in Lean and Obese Women. *Obesity Surgery*, 15, 382–386.

Castro, B.F.C., Silva, B.S.N. (2019). O papel das adipocinas leptina e a adiponectina no desenvolvimento da obesidade. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, 9 (3), 70-76.

Das, U.N. (2001). Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*;17(11-12):953-966.

Fonseca-Alaniz, M.H., Takada, J., Alonso-Vale, M.I.C, Lima, F.B. (2006). O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia*, 50(2), 216-229.

Freitas, C.P., Colato, A.S., Peres, A., Camargo, J.L. (2013). Relationship between leptin, obesity and physical exercise. *Revista HCPA*, 33(3/4), 238-247.

Girardi, M.F. (2017). Valores sanguíneos de leptina, glicose, insulina e proteínas glicadas e de fase aguda em equinos com sobrepeso. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária), Universidade Federal de Viçosa.

Guimarães, D.E.D., Sardinha, F.L.C., Mizurini, D.M., Tavares Carmo, M.G. (2007). Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Revista de nutrição*, 20(5), 549-559.

Leite, L.D., Rocha, E.D.M., Brandão-Neto, J. (2009). Obesidade: uma doença inflamatória. *Revista Ciência & Saúde*, 2(2), 85-95.

Lira, F.S. (2011) Papel anti-inflamatório da adiponectina e da interleucina-10 em modelos clínicos e experimental de obesidade. Dissertação (Título de Doutor em Ciências), Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

Marcello, M.A. (2015). Estudo molecular da adiponectina, grelina, leptina e resistina: estabelecendo as ligações entre a obesidade e o câncer de tireoide. 114 p. Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

Oliveira, C.M., Sakata, R. K., Issy, A.M., et. al (2011). Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61(2), 260-265.

Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Walsh, K. (2003). Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Revista Current Opinion in Lipidology*. 14(6), 561-566.

Petto, J., Santos, A.C.N., Motta, M.T., Teixeira Filho, R.S., Santo, D.G.C.E, Ribas, J.L.L., Ladeia, A.M.T. (2015). Adiponectina: caracterização, ação metabólica e cardiovascular. *Internacional Journal of Cardiovascular Sciences*, 28(3), 101 – 109.

Pereira, A.S., Shitsuka, D.M., Parreira, F.J., Shitsuka, R. (2018) Metodologia da pesquisa científica, Universidade Federal de Santa Maria, (1), 1-199.

Prado, W.L., Lofrano, M.C., Oyama, L.M., Dâmaso, A.R. (2009). Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Prescrição de Exercício. *Revista Brasileira de Medicina e Esporte*. 15(5), 378-383.

Rodrigues, A.F. (2017). Frequência do polimorfismo -420C/G (RS1862513) do gene da resistina na população de Jataí-GO e correlação com a obesidade. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Jataí.

Sampaio, T.M. (2011). Influência da obesidade sobre a concentração das adipocitocinas e a LDL (-) em adolescentes. Dissertação (Mestrado em Ciências), Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.

Serra, C.S.P. (2010). Adiponectina e TNF- α no desenvolvimento de Mieloma Múltiplo. Universidade do porto. Dissertação (Mestrado em Oncologia), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

Silva Júnior, A.J. (2017). Adipocinas: a relação endócrina entre obesidade e diabetes tipo II. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 11(63), 135-144.

Silva, N.I., Sobrinho, H.M.R., Blanch, G.T., Cruvinel, W.M., Gomes, C.M. (2019). Adipocinas e sua relação com a obesidade. *Estudos Vida e Saúde*, Goiânia, (46), 53-64.

Silveira, M.R., Frollini, A.B., Verlengia, R., Cavaglieri, C.R. (2009). Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, 11(4), 466-472.

Sippel, C., Bastian, R.M.A., Giovanella, J., Faccin, C., Contini, V., Bosco, S.M.D. (2014). Processos inflamatórios da obesidade. *Revista de Atenção à Saúde*, 12, 48-56.

Souza, D.C. (2017). Efeito de uma tensão de exercício intervalado de alta intensidade e exercício contínuo de moderada intensidade no perfil imunológico e inflamatório de homens com obesidade. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

Teles, R.A.R.S. (2019). Concentrações séricas das interleucinas 4 e 10 em pacientes coinfectados HIV/HPgV. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Paulo Estevão Mafra Soares - 25%

Emily Tamare de Oliveira Ferreira - 10%

Geisiane Cerqueira da Silva Mafra - 10%

Juliana Gomes da Silva - 10%

Rael Luan dos Santos - 10%

João Victor Cordeiro Farias - 10%

Isabela Cristina Cordeiro Farias - 25%