

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E
RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE MULHERES ADULTAS
SEDENTÁRIAS**

ANELENA BUENO FROLLINI

**PIRACICABA-SP
Fevereiro de 2009**

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

**CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E
RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE MULHERES ADULTAS
SEDENTÁRIAS**

ANELENA BUENO FROLLINI

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Educação Física da Universidade Metodista de Piracicaba, para obtenção do título de Mestre em Educação Física na área de concentração "Performance Humana", sob orientação da Prof^a. Dr^a. Cláudia Regina Cavaglieri.

**PIRACICABA-SP
Fevereiro de 2009**

**CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E
RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE MULHERES ADULTAS
SEDENTÁRIAS**

BANCA EXAMINADORA:

PROF^a. DR^a. CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI (ORIENTADORA)

PROF^a. DR^a. ADRIANNE CHRISTINE PALANCH

PROF^a. DR^a. MARIA RITA MARQUES DE OLIVEIRA

PROF^a. DR^a. ROZANGELA VERLENGIA (SUPLENTE)

*Quem tem medo das suas lágrimas
nunca ensinará seus filhos a chorar.*

*Quem tem medo das suas falhas
nunca ensinará seus alunos a assumi-las.*

(Augusto Cury, em "O mestre do amor")

DEDICATÓRIA

Deus que sempre me abençoou e permitiu que essa oportunidade pudesse fazer parte do meu caminho.

Meus pais Constantino Frollini Neto e Anelena Bueno Frollini, eu não tenho nem palavras para dizer o que eles fizeram e fazem por mim. Qualquer palavra, frase, verso ou poesia ainda será pouco para agradecer o amor, carinho, compreensão e amizade que tenho por eles.

Meus irmãos Constantino Bueno Frollini e Thiago Bueno Frollini não são simplesmente meus irmãos, eles são o meu apoio, minha alegria, meus grandes amigos e companheiros para todos os momentos.

Minha Avó Alice Bechara Frollini, uma das pessoas mais incríveis que já conheci. Uma mulher guerreira, humilde, carinhosa, inteligente, que luta para viver com um afinco indescritível e além de ser uma super vovó e professora, que ensina, aconselha e inspira as pessoas ao seu redor. É um exemplo de mulher.

Minha madrinha querida Rosine Bechara, praticamente minha fada madrinha. Ela me apóia, me admira, me ajuda... não importa o que vou fazer, ela sempre está do meu lado.

Sem dúvida, essas pessoas para quem eu dedico este trabalho são a razão do meu viver, indiscutivelmente meus GRANDES AMORES. Eles que me dão força para superar os obstáculos da vida e sempre seguir em frente.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A Prof^a. Dr^a. Cláudia Regina Cavaglieri, uma mulher forte, determinada e inteligente. Minha grande orientadora, não só no aprendizado acadêmico, mas no conhecimento de vida. Experiências foram trocadas, problemas foram solucionados e ela acabou se tornando mais que uma mestra que me abriu muitas portas, ela se tornou uma grande amiga, a qual eu admiro e confio.

A todos que já fizeram e atualmente fazem parte do Grupo de Imunologia do Exercício, especialmente o Rodrigo Dias, um grande amigo e companheiro. Nesse grupo eu tive a oportunidade de conviver com pessoas que me ajudaram, me ensinaram e abrilhantaram a minha vida.

A Carolina Leandro de Souza, que contribuiu efetivamente em todos os processos deste trabalho e esteve sempre à disposição para me ajudar.

A todas as voluntárias que participaram desse projeto, porque sem elas este trabalho não seria possível.

AGRADECIMENTOS

As Professoras Dr^a Rozangela Verlengia, Dr^a Adrienne Christine Palanch e Dr^a Maria Rita Marques de Oliveira, pela amizade, apoio, compreensão e colaboração durante este período.

A Professora Dr^a Maria Imaculada Lima Montebello pela dedicação e toda ajuda para a concretização deste trabalho.

As minhas amigas Cristiane de Lima, Patrícia Fátima Sousa Novais, pessoas maravilhosas que sempre me incentivam e estão à disposição para me ajudar.

A minha prima Juliana Novello Vilhena que me deu força e contribuiu no desenvolvimento deste trabalho.

Aos técnicos de todos os laboratórios da UNIMEP e a Darci Aparecida Delatorre Monfrinato, que sempre estiveram à disposição para nos ajudar.

A todos os professores da Pós-graduação e Graduação dessa Instituição que contribuíram para o meu desenvolvimento profissional.

A todos os colegas de Pós-graduação, pela troca de conhecimento.

A todos os funcionários dessa Instituição, pelo atendimento e dedicação aos alunos.

A todos os amigos e familiares que direta ou indiretamente contribuíram para não só a realização deste trabalho, mas também estiveram comigo durante esta trajetória.

Ao programa de Mestrado em Educação Física, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro na forma de bolsa de estudos, por meio do programa CAPES/PROSUP, ao

PIBIC/CNPQ pelas bolsas cedidas aos alunos de iniciação científica que participaram deste trabalho e ao FAP/UNIMEP pelo apoio financeiro ao projeto.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 Patologias Associadas à Obesidade	24
1.1.1 Resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2	25
1.1.2 Dislipidemia	27
1.1.3 Hipertensão arterial	29
1.2 Sistema Imunológico	32
1.2.1 Influência do tecido adiposo sobre o sistema Imunológico	34
2. OBJETIVOS DA PESQUISA	45
2.1 Objetivo Geral	46
2.2 Objetivos Específicos	46
3. METODOLOGIA	47
3.1 Casuística	48
3.2 Distribuição dos Grupos	50
3.3 Aferição da Pressão Arterial	50
3.4 Avaliação Antropométrica	50
3.5 Coleta de Sangue	51
3.6 Descrição Metodológica dos Parâmetros Analisados	51
3.6.1 Hematócrito	51
3.6.2 Leucometria	52
3.6.3 Leucograma diferencial	52
3.6.4 Determinação sérica das interleucinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 e TNF- α	53
3.6.4.1 Protocolo para as dosagem de IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 e TNF- α	53
3.7 Análise Estatística	56
4. RESULTADOS	57
4.1 Características das Participantes do Estudo	58
4.2 Correlações com as Variáveis hemodinâmicas	61
4.3 Correlação entre IMC e as Variáveis Antropométricas	62
4.4 Porcentagem Ocupada pelas Hemácias no Volume Total de Sangue	63
4.5 Correlações com Hematócrito	64
4.6 Número Absoluto e Relativo de Leucócitos Circulantes	65
4.7 Correlações com Leucócitos Circulantes	67
4.8 Concentração Sérica das Citocinas	73
4.9 Correlações com Citocinas	74
5. DISCUSSÃO	76
6. CONCLUSÕES	86
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
8. ANEXO:	104
8.1 Cartaz Utilizado para Divulgação do Estudo	105
8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	106

8.3 Carta de Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa.....	109
8.4 Guia para Descrever em Correlação em Palavras Dado Valor Numérico.....	110
8.5 Valores de Referência para as Contagens dos Leucócitos Circulantes.....	110

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Ilustração do modelo da liberação defeituosa de insulina unindo obesidade com a resistência à insulina e diabetes tipo 2.....26
- Figura 2.** Resumo dos mecanismos e sistemas hormonais envolvidos na obesidade associado à hipertensão.....31
- Figura 3.** Evolução do tecido adiposo, fígado e sistema hematopoiético em distintos órgãos de mamíferos e sua organização estrutural.....36
- Figura 4.** Tecido adiposo: componentes celulares e moléculas sintetizadas..38
- Figura 5.** Fluxograma das atividades desenvolvidas no decorrer da pesquisa.....49
- Figura 6.** Cálculo para determinar o número absoluto de uma das subpopulações específicas de leucócitos.....53
- Figura 7.** Ilustração do procedimento de diluição dos padrões das citocinas.....54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de adultos pelo índice de massa corporal e os respectivos riscos associados à saúde.....	21
Tabela 2. Classificação da pressão arterial (> 18 anos).....	30
Tabela 3. Características dos grupos do estudo	59
Tabela 4. Características antropométricas das participantes do estudo.....	61
Tabela 5. Correlações das variáveis antropométricas com as variáveis hemodinâmicas.....	62
Tabela 6. Correlação entre IMC e as variáveis antropométricas.....	63
Tabela 7. Porcentagem ocupada pelas hemácias no volume total de sangue.....	63
Tabela 8. Correlação entre IMC e hematócrito.....	64
Tabela 9. Correlações das variáveis antropométricas e hemodinâmicas com hematócrito.....	65
Tabela 10. Número absoluto de leucócitos circulantes.....	66
Tabela 11. Número relativo de leucócitos circulantes.....	67
Tabela 12. Correlação entre IMC e valor absoluto de leucócitos circulantes.....	68
Tabela 13. Correlações das variáveis antropométricas e hemodinâmicas com valor absoluto de leucócitos circulantes.....	70
Tabela 14. Correlação entre IMC e valor relativo de leucócitos circulantes.....	71

Tabela 15. Correlações das variáveis antropométricas e hemodinâmicas com valor relativo de leucócitos circulantes.....	72
Tabela 16. Concentração sérica das citocinas.....	73
Tabela 17. Correlação entre IMC e citocinas.....	74
Tabela 18. Correlações das variáveis antropométricas e hemodinâmicas com as citocinas.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

AG	Ácidos graxos
AIQ	Amplitude inter quartil
Basóf	Basófilos
CB	Circunferência braquial
CC	Circunferência da cintura
CQ	Circunferência do quadril
DEXA	Absorciometria por dupla emissão de raios x
Eosin	Eosinófilos
GM-CSF	Fator estimulante de colônia de granulócitos-monócitos
HDL	High density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
IDL	Intermediate density lipoprotein (lipoproteína de densidade intermediária)
IFN-γ	Interferon- γ
IKK	I-kappa-B quinase
IL-1	Interleucina-1
IL-1ra	Receptor antagonista de interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6

IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de massa corporal
ISH	International Society of Hypertension
JNK	JUN N-terminal quinase
LDL	Low density lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)
Leuc	Leucócitos
Linf	Linfócitos
LP	Lipoproteína
MCP-1	Proteína quimiotática de monócito-1
MG	Massa gorda
MM	Massa magra
Monóc	Monócitos
NAASO	North American Association for the Study of Obesity
NEFAs	Non-esterified fatty acids (ácidos graxos não-esterificados)
Neutr	Neutrófilos
NF-κB	Fator nuclear-κB
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NK	Natural killer (células matadoras naturais)
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAI-1	Inibidor-1 do ativador de plasminogênio

PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PMCH	Pró-hormônio de melanina concentrado
PMG	Percentual de massa gorda
PMM	Percentual de massa magra
RCQ	Razão cintura-quadril
RM	Repetições máximas
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema nervoso simpático
TG	Triglicerídeos
TGF-β	fator de crescimento de transformação- β
TNF-α	Fator de necrose tumoral- α
VA	Variáveis
VLDL	Very low density lipoprotein (lipoproteína de densidade muito baixa)
WHO	World Health Organization

RESUMO

Em vários estudos têm observado alterações na resposta imunológica tanto em indivíduos de baixo índice de massa corporal como em indivíduos obesos. O objetivo deste estudo foi verificar a influência do IMC sobre o percentual de eritrócitos, o número de leucócitos totais e diferenciais e concentração de citocinas circulantes em mulheres. Participaram 138 mulheres de 18 a 45 anos, divididas em 6 grupos: G1 - baixo peso (n=8), G2 - eutrófico (n=46), G3 - sobrepeso (n=22), G4 - obesidade I (n=16), G5 - obesidade II (n=23) e G6 - obesidade III (n=23). Foram excluídas pessoas que praticavam atividade física regularmente; mulheres diabéticas, portadoras de hipertensão grave, hipotireoidismo, gestantes, lactantes e aquelas em tratamento para obesidade e dislipidemias, além de outra doença que altere as condições metabólicas avaliadas, que não a obesidade. As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa, sendo analisado: hematócrito, leucometria, leucograma diferencial e concentração de citocinas circulantes (IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 e TNF- α). Observamos os valores absolutos do grupo G6 aumentados significativamente nos neutrófilos em relação ao G3 e diminuídos significativamente nos monócitos e eosinófilos quando comparado aos grupos G3 e G5, respectivamente. O percentual de eritrócito, o número total dos leucócitos, o número relativo das diferentes populações leucocitárias e a concentração sérica das citocinas IL-2, IL-6, IL-15 e TNF- α não apresentaram alterações estatisticamente significativas nos diferentes índices de massa corporal. Entretanto, o grupo G6 mostrou moderada correlação positiva com o número de leucócitos totais e o grupo G1 apresentou alta correlação positiva com a IL-4 e o TNF- α . O neutrófilo foi a população leucocitária que apresentou melhores correlações com as variáveis antropométricas e hemodinâmicas. Contudo, estes resultados podem mostrar que, mulheres adultas com diferentes índices de massa corporal e que não tem comorbidades associadas, não apresentam grandes alterações sistêmicas nos parâmetros imunológicos.

Palavras-chave: antropometria, índice de massa corporal, sistema imunológico, citocinas

ABSTRACT

In several studies have observed changes in both immune response in individuals with low body mass index and in obese individuals. The purpose of this study was to evaluate the influence of BMI on the percentage of erythrocytes, the number of total and differential leukocytes and concentration of circulating cytokines in women. 138 women participated aged between 18 and 45 years old, divided into 6 groups: G1 - low weight (n = 8), G2 - eutrophic (n = 46), G3 - overweight (n = 22), G4 - Obesity I (n = 16), G5 - obesity II (n = 23) and G6 - obesity III (n = 23). Regular physical activity practitioners, diabetic, hypertensive, pregnant women, nursing mothers and/or individuals with thyroid gland alterations were excluded. The blood samples were collected from the antecubital vein and the hematocryt, leukometry, leukogram differential and seric cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 and TNF- α) were analyzed. We observed absolute values of the G6 group increased significantly in neutrophils in relation to the G3 and decreased significantly in monocytes and eosinophils when compared to groups G3 and G5, respectively. The percentage of erythrocytes, the total number of leukocytes, the relative number of different leukocyte populations and seric cytokine of IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 and TNF- α showed no statistically significant changes in the differents body mass index. However, the G6 group showed moderate positive correlation with the total number of leukocytes and G1 showed high positive correlation with IL-4 and TNF- α . The neutrophil was the leukocyte population that showed better correlations with the anthropometric variables and hemodynamics. However, these results may show that adult women with different body mass index and has no associated comorbidities, have no major systemic changes in immunological parameters.

Key words: anthropometry, body mass index, immune system, cytokines

1- INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A evolução da sociedade trouxe consigo a obesidade como problema de saúde pública. A partir da revolução industrial, ocorreram mudanças nos valores culturais e hábitos de vida, que por sua vez acarretaram em redução na atividade física e aumento na escolha por alimentos com maior teor energético (CLAUDINO; ZANELLA, 2005).

Essa mudança no perfil social tem grande influência no aumento da população obesa (LAW et al., 2007). Dessa forma, a epidemia da obesidade é considerada um resultado dos avanços econômicos, sociais e tecnológicos que foram realizados durante as décadas passadas e se estendem até os dias atuais (PI-SUNYER, 2002). Em consequência disso, a obesidade vem aumentando gradativamente, tornando-se um problema de saúde pública mundial.

De acordo com *World Health Organization* (WHO) (2008), aproximadamente 1,6 bilhões de adultos no mundo têm pré-obesidade e pelo menos 400 milhões são obesos. Estima-se que em 2015 haverá aproximadamente 2,3 bilhões de adultos com pré-obesidade e mais de 700 milhões serão obesos, o que mostra o crescimento progressivo dessa epidemia ao longo dos anos.

Essa prevalência expressiva da obesidade é encontrada tanto em adultos, quanto adolescentes e crianças, não apenas em países industrializados, bem como, em países em desenvolvimento. Dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (2003) apontam que o problema atinge indistintamente as mais variadas faixas etárias, de ambos os gêneros, sendo que no Brasil, os índices de obesidade não divergem do quadro mundial.

Vale ressaltar que a obesidade também acarreta em impacto negativo na economia mundial, devido às comorbidades associadas à doença e conseqüente elevação nos índices de mortalidade. O número e a gravidade das complicações associadas à doença progredem linearmente com o aumento do índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$) e altos valores de circunferência da cintura, comprometendo a qualidade e a expectativa de vida do indivíduo (ARONNE, 2002; BOUCHARD, 2003).

O IMC é uma escala padrão fornecida pela WHO, que subdivide os indivíduos adultos obesos em classes, a qual é relevante para estudos clínicos de obesidade e controle de peso (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação de adultos pelo índice de massa corporal e os respectivos riscos associados à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000)

Classificação	IMC (kg/m²)	Riscos associados à saúde
Abaixo do peso	< 18,5	Baixo, mas com risco aumentado de outros problemas clínicos
Faixa normal (eutrófico)	18,5 – 24,9	Médio
Pré-obesidade	25 – 29,9	Aumentado
Obeso classe I	30 – 34,9	Moderadamente aumentado
Obeso classe II	35 – 39,9	Severamente aumentado
Obeso classe III	≥ 40	Muito severamente aumentado

Outra classificação amplamente utilizada é a relação cintura-quadril, definida como a razão entre a menor circunferência da cintura e a maior circunferência do quadril (KISSEBAH, 1997), a qual pode estabelecer se a obesidade é central ou periférica. Esta relação pode estar associada à quantidade de tecido adiposo visceral, região que apresenta maiores complicações metabólicas, ou seja, está mais relacionada com aumento no risco de desordens metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, hipertensão, aterosclerose e conseqüentemente elevado risco de mortalidade (WAJCHENBERG, 2000). Ao passo que, o risco para o desenvolvimento de alterações metabólicas encontra-se aumentado para a razão cintura/quadril maior do que 0,85 em mulheres e maior que 0,90 em homens (POULIOT et al., 1994; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO et al., 2005).

Vale ressaltar que a relação cintura-quadril pode não ser tão confiável no caso de indivíduos obesos, já que alguns deles apresentam o quadril muito largo e conseqüentemente, a relação entre cintura-quadril ainda se encontram dentro dos padrões, dificultando a identificação dos possíveis riscos à saúde (SEIDELL et al., 2001; CHAN et al., 2003).

Entretanto, apenas pela mensuração da circunferência da cintura tem sido possível determinar as alterações decorrentes da obesidade abdominal

(WAJCHENBERG, 2000). Deste modo, circunferências de cintura acima de 80 cm para mulheres e acima de 94 cm para homens indicam risco aumentado para complicações metabólicas (HAN et al., 1995). Porém, mulheres com circunferências de cintura acima de 88 cm e homens acima de 102 cm apresentam um risco mais proeminente (HAN et al., 1995).

É relevante destacar que essas classificações citadas acima são métodos simples e práticos, que não necessitam de custo adicional para a mensuração dos mesmos. Dessa forma, podem ser facilmente utilizados para avaliar a população. Obviamente, existem outros métodos mais eficazes para avaliar composição corporal e riscos as comorbidades associadas, no entanto, eles são menos acessíveis à população devido ao custo e até mesmo ao desconhecimento dos indivíduos em relação a esses métodos.

As avaliações de composição corporal em indivíduos obesos podem ser realizadas por meio da impedância bioelétrica (ELLIS, 2000), futrex (raios infravermelhos) (MCLEAN; SKINNER, 1992), pesagem hidrostática (EVANS et al., 1989), diluição de isótopos (deutério, trício ou água marcada) (ELLIS, 2000), potássio 40 (ELLIS, 2000), absorciometria por dupla emissão de raios x (DEXA) (ELLIS, 2000), diâmetro abdominal sagital (WAJCHENBERG, 2000), ultra-sonografia (STOLK et al., 2001), tomografia computadorizada (WAJCHENBERG, 2000) e ressonância nuclear magnética (WAJCHENBERG, 2000). Estas podem ser aliadas a exames bioquímicos que avaliam o perfil lipídico que por sua vez, auxiliam no mapeamento das comorbidades associadas à obesidade.

Entretanto, apesar da obesidade ser visivelmente diagnosticada, sua causa não é facilmente identificada, pois sua etiologia engloba aspectos ambientais e fisiológicos, tanto no desenvolvimento quanto na manutenção do excesso de peso. Isso faz com que a obesidade seja caracterizada como uma doença multifatorial, já que sofre influência de diversos fatores endógenos e exógenos (DÂMASO, 2003).

Os fatores endógenos estão relacionados a componentes genéticos (FAROOQI; O'RAHILLY, 2007), endócrinos (BLOOM, 2007), psicogênicos (KOCH; SEPA; LUDVIGSSON, 2008), medicamentosos (VOLKOW; WISE, 2005), neurológicos (LESHAN et al., 2006) e metabólicos (DESPRÉS; LEMIEUX, 2006). Ao passo que, os fatores exógenos são influenciados pela

alimentação (JEBB, 2007), o estresse (DALLMAN et al., 2003) e a inatividade física (PIETILÄINEN et al., 2008). Vale salientar que aproximadamente 95% dos casos são referentes aos fatores exógenos e 5% resultantes de fatores endógenos (FISBERG, 2004).

Como citado anteriormente, a alimentação exerce grande influência no desenvolvimento e manutenção da obesidade por meio de um desequilíbrio energético positivo, ou seja, a quantidade de energia ingerida é maior que o dispêndio da mesma. Este pode ser advindo de um excesso de consumo de energia e/ou gasto energético inadequado (WHITE, 2007). Sendo assim, as intervenções dietéticas que são utilizadas no tratamento da obesidade são destinadas a criar um balanço energético negativo, no qual a energia ingerida é menor que o seu gasto, dessa forma, o consumo energético diário é reduzido abaixo das necessidades energéticas (FABRICATORE; WADDEN, 2003).

É importante destacar que o requerimento de energia varia com o gênero, peso e nível de atividade física, assim os homens que tem maior peso corporal e os indivíduos mais ativos apresentam maior necessidade energética (FABRICATORE; WADDEN, 2003). O maior déficit energético resulta em maior perda de peso (FABRICATORE; WADDEN, 2003).

Dessa maneira, no tratamento da obesidade as alterações no balanço energético são essenciais para o emagrecimento, tornando-se relevante compreender os três componentes que constituem o gasto energético total, sendo eles: taxa metabólica de repouso, representa o custo energético para manter o organismo vivo (respiração, bombeamento cardíaco, manutenção de gradientes iônicos dependentes de energia, etc.); termogênese induzida pela dieta, energia envolvida na digestão, absorção, transporte, interconversão e armazenamento de energia em qualquer refeição; e atividade física (PRENTICE, 2007). Na maioria dos adultos a taxa metabólica de repouso responde por aproximadamente 60 a 70% do gasto energético diário, enquanto que a termogênese 5 a 15% e a atividade física 20 a 30% (LEIBEL; ROSENBAUM; HIRSCH, 1995; BOUCHARD, 2003).

A atividade física é o segundo componente de modificação do estilo de vida no tratamento da obesidade (FABRICATORE; WADDEN, 2003), trazendo benefícios diretos e indiretos ao indivíduo (NAASO; NHLBI, 2000). Além disso, o exercício físico pode ser considerado um importante “desafio” fisiológico para

a saúde do organismo humano. Este promove um grande ajuste metabólico para aumentar o suprimento de oxigênio e combustível na realização do trabalho muscular, causando aumentos significativos de energia acima dos valores de repouso (SARIS, 1995).

Dessa forma, o aumento da prática de exercícios físicos é importante nos esforços para redução do peso, pois ela aumenta o gasto energético e desempenha um papel integral na manutenção do peso (NAASO; NHLBI, 2000). A elevação do gasto energético em resposta à atividade física é estimulada pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), que permite o controle dos fluxos de substrato de energia, podendo ter ação na redução do apetite, aumento da taxa metabólica de repouso e maior ação na oxidação de gorduras (HAUSER; BENETTI; REBELO, 2004). Portanto, o exercício físico parece ser essencial para auxiliar o indivíduo a manter a perda de peso no período de dieta, pois períodos de restrição energética tendem a reduzir a ação do SNS no organismo (HAUSER; BENETTI; REBELO, 2004).

Além de induzir o balanço energético negativo, auxilia na redução de gordura corporal, previne a diminuição de massa magra durante a perda de peso e melhora aptidão cardiovascular. Esses resultados acabam por reduzir o risco de doenças cardiovasculares e outras comorbidades (NAASO; NHLBI, 2000; FABRICATORE; WADDEN, 2003; CARROLL; DUDFIELD, 2004; FOX; HILLSDON, 2007).

Deste modo, a prática regular de exercício físico também apresenta efeitos benéficos na prevenção e tratamento da hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia (LAMBERS et al., 2008), as quais apresentam relação direta com a obesidade e o sedentarismo. Portanto, o exercício físico regular auxilia não só na perda de peso, bem como no tratamento das comorbidades associadas à obesidade.

1.1. Patologias Associadas à Obesidade

A associação de inúmeros fatores de risco com a resistência à ação da insulina foi denominada síndrome X (REAVEN, 1988), subseqüentemente ela também foi chamada de síndrome metabólica ou síndrome plurimetabólica ou, ainda, síndrome de resistência à insulina. Essa síndrome é caracterizada pelo

agrupamento de fatores de risco como resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade central, as quais estão associadas com aumento da morbidade e mortalidade a partir de várias doenças prevalentes como o diabetes, câncer, infarto do miocárdio e derrame (MARCEAU, 1999; CIOLAC; GUIMARÃES, 2004).

Existem cinco variáveis de classificação utilizadas para identificar indivíduos com síndrome metabólica, que são: circunferência de cintura, glicemia em jejum, pressão arterial e concentrações circulantes de triglicerídeos (TG) e lipoproteína de alta densidade (HDL) (DESPRÉS; LEMIEUX, 2006). Uma meta-análise de estudos prospectivos que tenham utilizados esses critérios mostrou que a presença da síndrome metabólica aumenta o risco de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (GALASSI; REYNOLDS; HE, 2006).

1.1.1. Resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2

A resistência à ação da insulina caracteriza-se pelo prejuízo na captação de glicose, ocasionando inúmeras anormalidades metabólicas, como: intolerância à glicose e dislipidemia (DÂMASO, 2003). Ao passo que, a obesidade e o diabetes tipo 2 estão associados com resistência à insulina (REAVEN, 1988).

Nos indivíduos obesos, o tecido adiposo libera quantidades aumentadas de ácidos graxos não-esterificados (NEFAs), glicerol, hormônios, citocinas pró-inflamatórias e outros fatores que estão envolvidos no desenvolvimento da resistência insulínica (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005; SCHERER, 2006; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006).

Em condições normais, as células- β das ilhotas pancreáticas (células responsáveis pela regulação e liberação de insulina) da maioria dos indivíduos obesos aumentam a liberação de insulina suficientemente para superar a redução na eficiência da ação da insulina, não desenvolvendo hiperglicemia (POLONSKY; GIVEN; CAUTER, 1988; KAHN et al., 1993). Para a obesidade e a resistência à insulina estarem associadas com diabetes tipo 2 as células- β tornam-se incapaz de compensar integralmente a diminuição da sensibilidade à insulina (KAHN, 2001).

Deste modo, quando a resistência à insulina é acompanhada por disfunção das células- β das ilhotas pancreáticas (diminuição na secreção de insulina) ocorre uma falha no controle das concentrações de glicose sanguínea. Portanto, anormalidades na função dessas células tornam-se cruciais na definição do risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Figura 1) (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

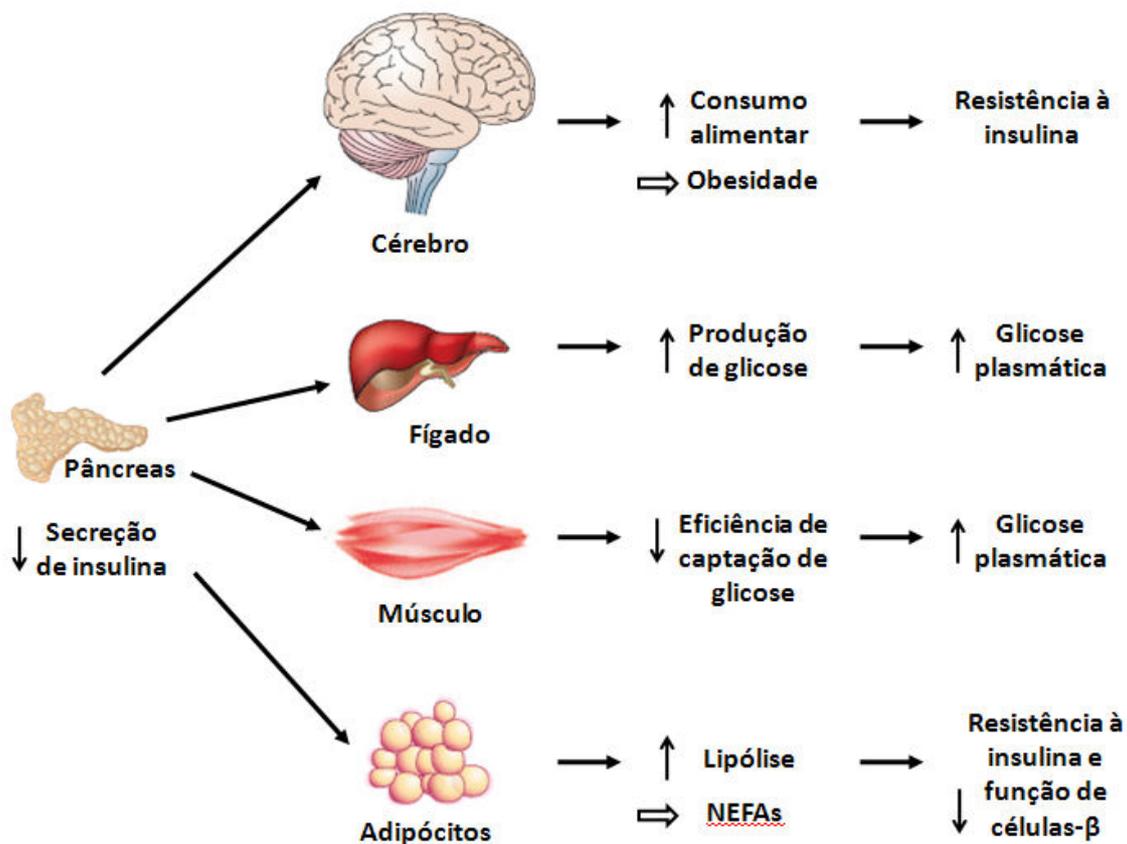


Figura 1. Modelo da função que define a liberação defeituosa de insulina unindo obesidade com a resistência à insulina e diabetes tipo 2 (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

A prejudicada secreção de insulina diminui a sinalização no hipotálamo, levando a um aumento da ingestão alimentar e conseqüente ganho de peso. Além disso, pode resultar em distúrbios na regulação dos níveis de glicose pela supressão reduzida da produção de glicose hepática e diminuição da eficiência da taxa de glicose nos tecidos insulino-sensíveis, como por exemplo, o músculo. A redução da insulina também pode prejudicar no metabolismo dos adipócitos, resultando em aumento da lipólise e elevados níveis plasmáticos de

NEFAs. O aumento do peso corporal e dos NEFAs contribuem para a resistência à insulina, e como resposta adaptativa a este efeito, os NEFAs também suprime as células- β . O aumento da glicemia em conjunto com elevados níveis dos NEFAs podem ocorrer simultaneamente, e juntos são mais deletérios a saúde das ilhotas de Langerhans e da ação da insulina do que qualquer ação isolada (Figura 1). Assim, este processo pode levar lentamente ao aparecimento do diabetes tipo 2, o qual é geralmente um processo lento, levando muitos anos para se estabelecer (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

1.1.2. Dislipidemia

A dislipidemia pode ser classificada como primária ou secundária. As dislipidemias primárias são resultantes de causas genéticas, sendo que algumas só se manifestam em função da influência ambiental, como dieta inadequada e/ou sedentarismo. Já a dislipidemia secundária pode ser derivada de medicamentos, hábitos de vida inadequados (dieta, tabagismo e etilismo) e/ou de doenças, como por exemplo, a obesidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC, 2001).

De acordo com a SBC (2001) a classificação laboratorial das dislipidemias pode ser:

- hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total e/ou lipoproteína de baixa densidade - LDL);
- hipertrigliceridemia isolada (aumento dos TG);
- hiperlipidemia mista (aumento do colesterol total e dos TG);
- diminuição isolada do HDL ou associada a aumento dos TG ou LDL.

Os lipídios são vários tipos de substâncias que são incluídos em um só grupo, devido à sua propriedade comum de serem solúveis e solventes da gordura (GUYTON; HALL, 2006). As espécies moleculares de lipídios presentes no plasma, mais importantes do ponto de vista fisiológico e clínico, são os ácidos graxos (AG), os TG, os fosfolipídios e o colesterol (SBC, 2001).

Os TG exógenos provenientes da dieta são absorvidos como quilomícrons, enquanto os TG endógenos são sintetizados principalmente pelo fígado, sendo que ambos os tipos de TG consistem em AG de cadeias longas (BERNE et al., 2004). Os TG são a forma de armazenamento energético mais

importante no organismo, constituindo depósitos no tecido adiposo e muscular. Eles também são denominados de gordura neutra. Nos adipócitos, os TG, muitas vezes, representam até 96% da massa da célula (GUYTON; HALL, 2006).

Os fosfolípidios têm, entre outras, a função primordial de formar a bicamada que é a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares, da vitamina D, além de ter importantes funções nas membranas celulares, bem como nas barreiras membranosas intracelulares que separam os diferentes compartimentos celulares, influenciando na sua fluidez e no estado de ativação de enzimas ligadas a membranas. Dessa forma, os lipídios mais importantes, na maioria das células, são os fosfolípidios e o colesterol, que, em conjunto, constituem cerca de 2% da massa total da célula (SBC, 2001; GUYTON; HALL, 2006).

Os lipídios são transportados no sangue em complexos moleculares esféricos, as lipoproteínas (LP) (SILBERNAGL; DESPOPOULOS, 2003). Estas são pequenas partículas que contêm TG, colesterol, fosfolípidios e proteínas. Assim, sua principal função consiste em transportar seus componentes lipídicos no sangue (GUYTON; HALL, 2006).

As LP distinguem-se conforme o tamanho, a densidade, a composição lipídica, o local de formação, bem como por suas apolipoproteínas. Estas últimas servem como elementos estruturais das LP, como ligantes para receptores de LP na membrana das células-alvo e como ativadores de enzimas (SILBERNAGL; DESPOPOULOS, 2003).

Existem cinco classificações de LP, sendo elas: quilomícrons (são maiores e menos densas, ricas em TG); lipoproteína de densidade muito baixa - VLDL (são de origem hepática e contêm altas concentrações de TG e concentrações moderadas de colesterol e de fosfolípidios); lipoproteína de densidade intermediária – IDL (LP de densidade muito baixa, das quais foi removida parte dos TG, com o conseqüente aumento das concentrações de colesterol e de fosfolípidios); LDL (derivam de LP de densidade intermediária após remoção de quase todos os TG, deixando concentrações particularmente elevadas de colesterol e concentrações moderadamente altas de fosfolípidios); HDL (contém altas concentrações de apoproteína, altas concentrações de colesterol e de fosfolípidios) (BERNE et al., 2004; GUYTON; HALL, 2006).

Os fatores que influenciam nas proporções relativas de partículas LDL e HDL são de grande relevância para a saúde pública, pois o colesterol captado do plasma como partículas LDL pelos macrófagos é um componente essencial das placas ateroscleróticas nos vasos sanguíneos principais. (BERNE et al., 2004).

A aterosclerose é um processo dinâmico e evolutivo, a partir do dano endotelial de origem multifatorial com características de reparação tecidual (SBC, 2001). Ela é considerada uma doença inflamatória e um dos principais fatores de risco são as altas concentrações plasmáticas de colesterol, em especial LDL alto (ROSS, 1999), além da hipercolesterolemia, hipertensão arterial, obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

Esses fatores são capazes de lesar o endotélio vascular causando uma disfunção endotelial. Em consequência do dano vascular, ocorre a expressão de moléculas de adesão que mediarão a entrada de monócitos em direção ao espaço intimal e englobarão lipoproteínas modificadas (predominantemente LDL oxidadas), originando as células espumosas (*foam cell*). Diferentes mediadores inflamatórios são liberados no espaço intimal, perpetuando e ampliando o processo, que por sua vez leva à formação da placa aterosclerótica (ROSS, 1999).

1.1.3. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial pode ser definida como uma doença crônico-degenerativa de caráter multifatorial, entre os quais estão fatores genéticos, neuro-humorais, dietéticos, vasculares, renais e cardiogênicos (DÂMASO, 2003). Ela apresenta elevado custo médico-social, principalmente por sua participação em complicações como: doença cerebrovascular, doença arterial coronária, doença vascular de extremidades, insuficiência cardíaca e insuficiência renal crônica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO - SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA - SBN, 2002).

Além disso, a hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, explicando 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% daquelas por doença arterial coronariana (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO;

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2002). Estima-se que a hipertensão causa 4,5% das doenças globais atuais e é prevalente em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION - ISH, 2003).

De acordo com a WHO e ISH (2003), a classificação diagnóstica de hipertensão em indivíduos maiores de 18 anos está apresentada na Tabela 2, sendo que é o valor mais alto de pressão sistólica ou diastólica que estabelece o estágio do quadro hipertensivo. Entretanto, quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação do estágio.

Tabela 2. Classificação da pressão arterial (> 18 anos)

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão		
Estágio 1 (leve)	140-159	90-99
Estágio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estágio 3 (grave)	≥ 180	≥ 110
Sistólica isolada	≥ 140	< 90

Vale salientar que a hipertensão está fortemente relacionada com a obesidade (HALL, 2003), sendo a obesidade visceral (andróide) um importante fator de risco para a hipertensão arterial e doença cardiovascular (SIRONI et al., 2004). Existem várias anormalidades do sistema nervoso central e periférico que podem explicar o desenvolvimento ou a manutenção da elevada pressão arterial na obesidade, incluindo ativação simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A hipertensão arterial na obesidade é também associada à disfunção endotelial e anormalidade da função renal (Figura 2) (RAHMOUNI et al., 2005).

A ativação simpática crônica pode elevar a pressão arterial, aumentando a reabsorção de sódio no túbulo renal e vasoconstrição periférica, induzida pelo aumento da endotelina-1 e redução do óxido nítrico (potente vasodilatador) (RAHMOUNI et al., 2005). Somado a estes mecanismos a leptina também age no hipotálamo para aumentar a pressão arterial através da ativação do SNS (Figura 2) (CARLYLE et al., 2002; EIKELIS et al., 2003).

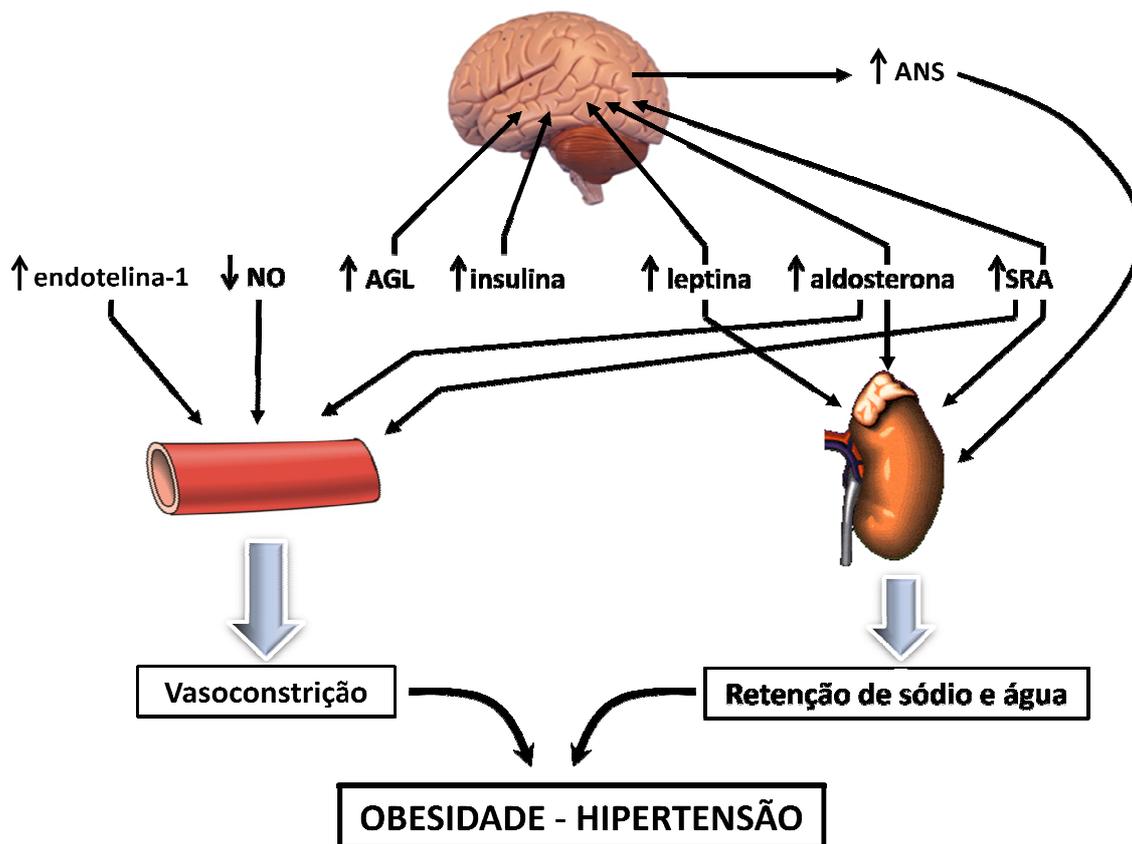


Figura 2. Resumo dos mecanismos e sistemas hormonais envolvidos na obesidade associado à hipertensão. NO, óxido nítrico; AGL, ácido graxo livre; SRA, sistema renina-angiotensina; ANS, atividade nervosa simpática (Adaptado de RAHMOUNI et al., 2005).

Deste modo, uma característica comum de indivíduos obesos é apresentar atividade aumentada do SNS, inclusive para o rim, o qual é um órgão considerado chave na homeostase cardiovascular (RAHMOUNI et al., 2005).

Além das alterações metabólicas e cardiovasculares, indivíduos obesos também apresentam modificações importantes no sistema imunológico, que serão elencadas no capítulo seguinte.

1.2. Sistema Imunológico

O sistema imunológico é extremamente complexo, pois envolve um conjunto de células, tecidos, órgãos e moléculas que medeiam à resistência às infecções (ABBAS; LICHTMAN, 2007). As células do sistema imune sintetizam e reorganizam uma variedade de moléculas, incluindo anticorpos, proteínas de complemento, fatores de crescimento, citocinas e receptores para as próprias moléculas (KELLEY, 2001).

A interação e reação coordenada dessas células e moléculas aos microorganismos infecciosos é que definem a eficiência das respostas imunológicas (ABBAS; LICHTMAN, 2007). Todavia, mesmo substâncias estranhas não-infecciosas podem despertar respostas imunes. Em alguns casos, os próprios mecanismos que normalmente protegem contra a infecção e eliminam as substâncias estranhas são capazes de causar lesão tecidual e doença (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

A defesa do organismo é constituída pela imunidade inata e adquirida. A imunidade inata também chamada de imunidade natural ou nativa é responsável pela proteção inicial contra as infecções. Seu mecanismo de defesa é semelhante na maioria dos agentes infecciosos, por isso é considerada um sistema de baixa especificidade. Fazem parte do mecanismo de defesa dessa imunidade barreiras epiteliais, células matadoras naturais ou *natural killer* (NK), sistema complemento, fagócitos, como os neutrófilos e macrófagos. A imunidade adquirida ou específica é mediada pelos linfócitos e os anticorpos produzidos por eles, que são responsáveis pela defesa tardia e mais eficaz contra as infecções. Ela responde de maneira particular aos vários tipos de antígenos, o que justifica ser denominada de específica. Adicionalmente, este sistema é eficiente especialmente por sua memória, que lhe atribui respostas mais vigorosas aos mesmos antígenos (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003; ABBAS; LICHTMAN, 2007).

Vale ressaltar que os linfócitos, macrófagos e neutrófilos desempenham um papel fundamental na resposta imunitária e inflamatória. Os linfócitos são células circulantes, que se originam nos tecidos linfóides primários (timo e medula óssea), e podem migrar para os órgãos linfóides secundários (baço, linfonodos e placas de Peyer). Estas células encontram-se em estado

quiescente até serem estimuladas a proliferar (STITES; TERR; PARLOW, 2000).

Os linfócitos podem ser divididos em duas classes, linfócitos B e linfócitos T, as quais se diferem em suas funções. Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral, por meio da secreção de anticorpos por eles produzidos, que eliminam os microrganismos extracelulares. Os linfócitos T conferem a imunidade celular ou mediada por célula, não produzem anticorpos, mas secretam citocinas e ativam os macrófagos para que destruam os patógenos fagocitados induzindo morte microbiana ou lise das células já infectadas (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003; ABBAS; LICHTMAN, 2007).

Deste modo, as respostas imunes são dependentes da habilidade dos leucócitos em migrarem do sangue para os tecidos periféricos, em locais de inflamação. O recrutamento inflamatório celular é compreendido pela migração, rolamento, ativação e adesão dos leucócitos (PATEL; CUVELIER; WIEHLER, 2002).

A inflamação é um processo de defesa que envolve células sangüíneas e proteínas de um tecido em resposta a uma injúria, infecção, trauma ou reação imunológica (KELLEY, 2001). Para o recrutamento dos leucócitos circulantes e conseqüente início da resposta inflamatória, ocorre a liberação de citocinas, as quais apresentam papel chave neste processo (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

As citocinas são hormônios protéicos de baixo peso molecular que medeiam e regulam as interações entre as células envolvidas nas respostas imunes e inflamatórias. Elas são produzidas pelas próprias células de defesa, durante as fases de ativação da imunidade inata e adquirida (PLAYFAIR; LYDYARD, 1999; ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003), embora também possam ser produzidas por vários outros tipos celulares, como por exemplo, pelas células do músculo esquelético e do tecido adiposo (PETERSEN; PEDERSEN, 2005; TILG; MOSCHEN, 2006). Assim, as citocinas desempenham um papel crítico na patogênese da inflamação e doenças alérgicas (KELLY, 2001).

Citocinas pró-inflamatórias favorecem a produção de reações inflamatórias, sendo estas as interleucinas: IL-1, IL-6, IL-8, Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e aquelas produzidas por células Th1 (IL-2 e interferon- γ).

Já citocinas antiinflamatórias favorecem a produção de imunoglobulina E, e ativação e/ou produção de eosinófilos, incluindo receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra), fator de crescimento de transformação- β (TGF- β) e as citocinas produzidas pelas células Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10). Um desequilíbrio entre as citocinas pró e antiinflamatórias pode induzir respostas inflamatórias ou de hipersensibilidade (alergias) (PLAYFAIR; LYDYARD, 1999; KELLY, 2001; ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

Vale salientar que os processos de defesa do organismo podem sofrer interferência ao estado nutricional do indivíduo, sendo que este fato está relacionado com a influência do tecido adiposo sobre o sistema imunológico.

1.2.1. Influência do tecido adiposo sobre o sistema imunológico

O acúmulo de tecido adiposo que leva a obesidade predispõe esses indivíduos a um aumento no risco de desenvolverem muitas doenças, incluindo aterosclerose, diabetes, doença hepática gordurosa não alcoólica, alguns tipos de câncer e desordens mediadas pelo sistema imune, como a asma (CALLE; KAAKS, 2004; WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005; MANNINO et al., 2006) Resultados epidemiológicos demonstram que há maior variedade e tipos específicos de doenças em indivíduos obesos em comparação a indivíduos magros (MARTI; MARCOS; MARTINEZ, 2001).

Adicionalmente, estas associações entre obesidade e doença foram investigadas nos últimos anos, apresentando uma importante relação entre metabolismo e sistema imunológico. Muitas dessas interações parecem ser orquestradas por uma complexa rede de mediadores solúveis derivados de células imunes e adipócitos (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005; TILG; MOSCHEN, 2006).

Nesta situação, torna-se indispensável indagar o porquê são tão comuns doenças metabólicas principalmente em indivíduos obesos e porque elas são crucialmente ligadas a processos inflamatórios.

Primeiramente, as unidades funcionais chave para o controle das funções metabólicas e imunes em organismos superiores têm evoluído a partir de estruturas ancestrais comuns, como por exemplo, a estrutura da gordura corporal da *Drosophila melanogaster* (drosófila), que incorpora de forma

homóloga o fígado e os sistemas hematopoiético e imune dos mamíferos. A gordura corporal da mosca exerce uma função decisiva na absorção de energia e disponibilidade de nutrientes, além de coordenar as respostas de sobrevivência e metabólicas apropriadas, inclusive em relação a um elemento patogênico. Nos organismos mais evoluídos, o tecido adiposo, o fígado e o sistema hematopoiético se especializaram em distintas unidades funcionais ou órgãos. Ao passo que, estes órgãos têm mantido suas heranças evolutivas (HOTAMISLIGIL, 2006) (Figura 3).

É interessante notar que o tecido adiposo e o fígado apresentam uma organização estrutural na qual as células metabólicas (adipócitos ou hepatócitos) estão próximas as células imunes (células de Kupffer ou macrófagos) e ambos têm acesso imediato a uma vasta rede de vasos sangüíneos (Figura 3). Dessa forma, ambos os tecidos formam um ambiente adequado para interação contínua e dinâmica entre resposta imunológica e metabólica, além de estabelecer comunicação com outros locais como as ilhotas pancreáticas e o músculo (Figura 3). Entretanto, esta rede entre os sistemas é prejudicial quando a inflamação é aumentada, podendo contribuir para o desenvolvimento de doenças metabólicas.

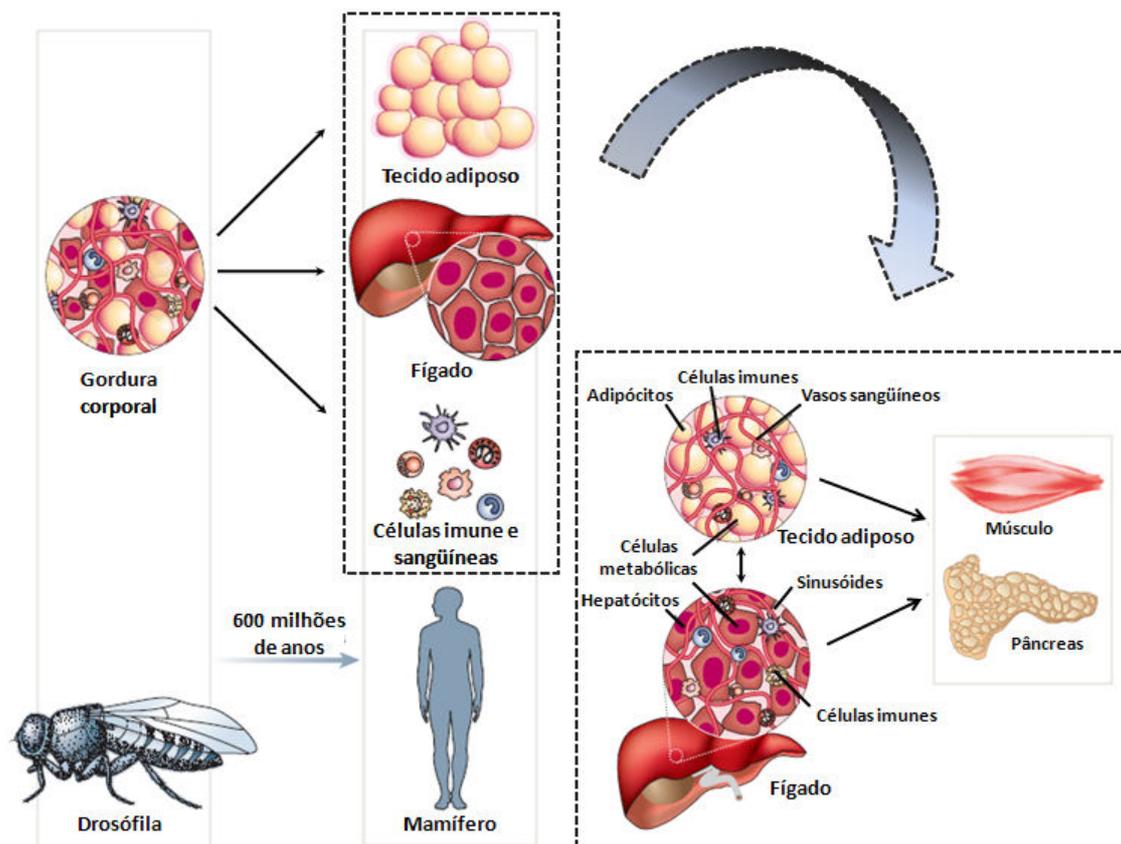


Figura 3. Evolução do tecido adiposo, fígado e sistema hematopoiético em distintos órgãos de mamíferos e sua organização estrutural (Adaptado de HOTAMISLIGIL, 2006).

No caso da obesidade, ela está sendo caracterizada como um processo inflamatório sistêmico de baixo grau (FANTUZZI, 2005; LUMENG; BODZIN; SALTIEL, 2007). Embora os tipos de células e tecidos envolvidos nesta resposta inflamatória não são totalmente compreendidos, sabe-se que o papel dos macrófagos e dos marcadores inflamatórios no tecido adiposo são alterações inflamatórias que caracterizam a obesidade. Ao passo que a perda de peso é capaz de melhorar o estado inflamatório do indivíduo, bem como reduzir significativamente as moléculas inflamatórias circulantes e a infiltração dos macrófagos no tecido adiposo (CANCELLO; CLÉMENT, 2006).

Assim, o tecido adiposo deixou de ser considerado um tecido inerte, funcionando apenas como armazenador de energia (FANTUZZI, 2005; TILG; MOSCHEN, 2006). Atualmente, ele é um órgão secretor ativo, enviando e respondendo aos sinais que modulam o apetite, o gasto energético, a sensibilidade à insulina, os sistemas endócrino e reprodutivo, o metabolismo

ósseo, a inflamação e a imunidade (FANTUZZI, 2005). Deste modo, o tecido adiposo está emergindo como um fator importante na regulação de muitos processos patológicos (TILG; MOSCHEN, 2006).

Diversos produtos do tecido adiposo têm sido caracterizados, sendo que alguns dos fatores solúveis produzidos por este tecido são conhecidos como adipocitocinas. O termo adipocitocina é utilizado para descrever certas citocinas que são produzidas principalmente pelo tecido adiposo, embora seja importante destacar que elas não são todas exclusivamente derivadas deste órgão (TILG; MOSCHEN, 2006).

Adiponectina, leptina, resistina, adiposina e visfatina são adipocitocinas que proporcionam um importante elo de ligação entre obesidade, resistência à insulina e desordens inflamatórias (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005; ENRIORI, et al., 2006; FANTUZZI, 2008). Vários outros produtos do tecido adiposo têm sido descritos incluindo certas citocinas como: TNF- α , TGF- β , interferon- γ , interleucinas (IL-6, IL-1, IL-8, IL-10), fatores da cascata complemento (inibidor-1 do ativador de plasminogênio (PAI-1), fibrinogênio, proteínas relacionadas com angiopoietina, metalotioneína, fator de complemento 3) e citocinas quimiotáticas (proteína quimiotática de monócito-1 (MCP-1) e proteína-1 α inflamatória de macrófago) (TONGJIAN et al., 2005; CANCELLO; CLÉMENT, 2006; TILG; MOSCHEN, 2006; HUFFMAN, et al., 2008).

Estes produtos apresentam um papel importante na interface entre os sistemas imunológico e metabólico. Assim, a obesidade está associada com uma resposta inflamatória crônica, que é caracterizada pela produção anormal de citocinas, síntese aumentada de reagentes de fase aguda, como proteína C-reativa (PCR), e ativação de vias de sinalização pró-inflamatória (TONGJIAN et al., 2005; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006; TILG; MOSCHEN, 2006).

Além disso, o tecido adiposo de indivíduos obesos também contém um grande número de macrófagos, que são uma fonte adicional de mediadores solúveis no tecido adiposo. Uma vez que, os macrófagos estão presentes e ativos no tecido adiposo, eles, juntamente com os adipócitos e outros tipos de células também presentes neste tecido, podem continuar um ciclo vicioso de recrutamento de macrófagos e produção de citocinas pró-inflamatórias (TILG; MOSCHEN, 2006). A infiltração de macrófagos aumenta proporcionalmente em relação ao aumento do IMC e hipertrofia dos adipócitos (WEISBERG et al.,

2003; CANCELLO; CLÉMENT, 2006), tendo uma importante contribuição no aumento da atividade inflamatória na obesidade (INOUE et al., 2007) (Figura 4), que por sua vez pode contribuir diretamente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e/ou outras comorbidades.

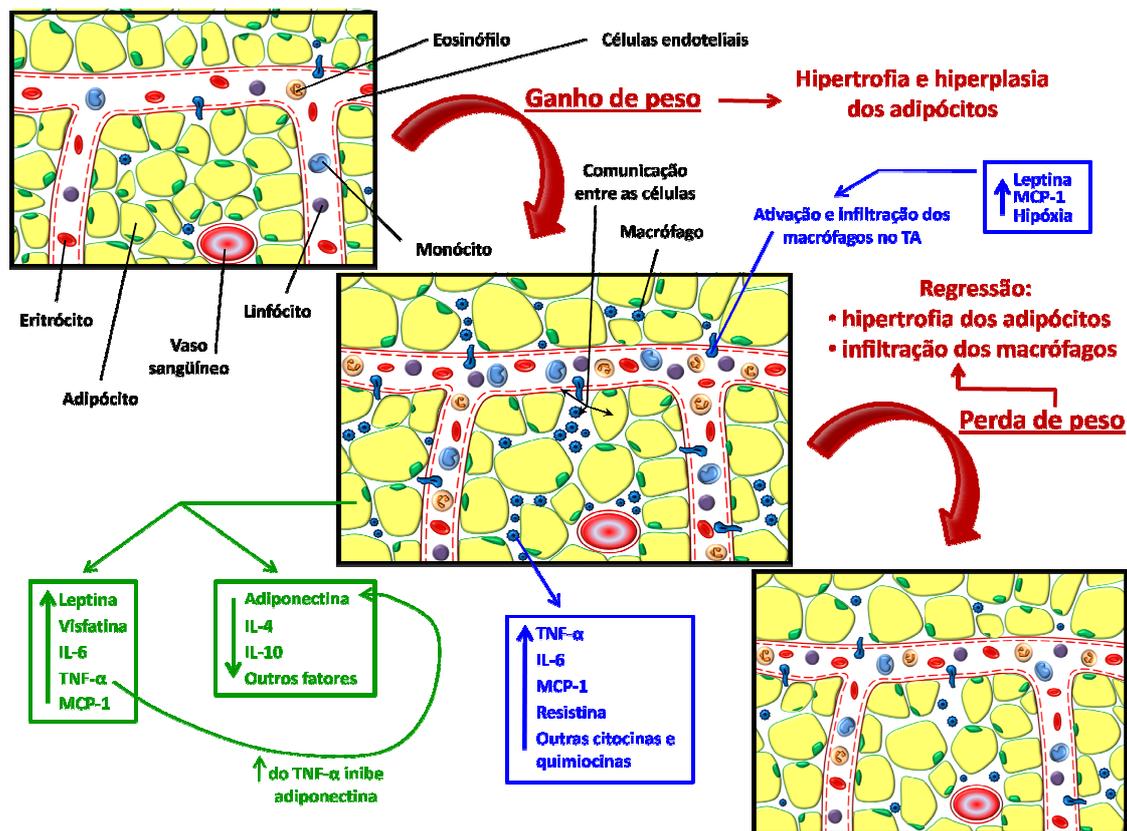


Figura 4. Tecido adiposo: componentes celulares e moléculas sintetizadas. O aumento do tecido adiposo durante o ganho de peso conduz à ativação dos monócitos circulantes e conseqüente infiltração dos macrófagos no tecido adiposo branco através de vários fatores como: secreção de MCP-1, de leptina, hipóxia no tecido adiposo e estresse nas células endoteliais. A comunicação entre adipócitos, macrófagos e células endoteliais pode agravar a inflamação local e sistêmica, resultando no aumento da secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que são liberadas tanto pelos adipócitos, quanto pelos macrófagos. A perda de peso induz significativa regressão na hipertrofia dos adipócitos e infiltração dos macrófagos no tecido adiposo, que por sua vez melhora a inflamação local e sistêmica.

A inflamação crônica é um processo complexo, pois além do acúmulo de macrófagos e produção exacerbada de intermediários inflamatórios no tecido adiposo, a função das células T também está alterada (WU et al., 2007). As células T são importantes componentes celulares nas placas de aterosclerose e

pode ser relevante na evolução de lesões ateroscleróticas pela comunicação com os macrófagos, através da interação célula-célula e/ou secreção de mediadores inflamatórios (MELIÁN et al., 1999; HANSSON, 2005).

A leptina, por exemplo, é um notável modulador da função de células T. Ela protege os linfócitos T de apoptose (morte celular programada), regula sua proliferação e ativação, além de influenciar na sua produção de citocinas (FANTUZZI, 2005). A produção de citocinas pelos linfócitos T é suprimida em crianças deficientes de leptina e restaurada pela sua administração (FAROOQI et al., 2002).

De acordo com um estudo realizado por Nieman et al. (1999) indivíduos obesos apresentaram leucocitose, neutrofilia, linfocitose e monocitose em relação a indivíduos não obesos, estando o IMC correlacionado significativamente com a contagem de leucócitos totais.

Por outro lado, a desnutrição grave provoca imunodeficiência, estando associada com atrofia no timo, falha nas respostas da imunidade celular (redução na função das células T), alterações na produção e secreção de imunoglobulina A, na fagocitose, no sistema complemento e na produção de citocinas. Assim, indivíduos desnutridos apresentam aumento na suscetibilidade e gravidade de infecções e desequilíbrio na interação entre os sistemas imunológico, endócrino e sistema nervoso central (SNC) (MARCOS, 2000; NOVA et al., 2002; SAVINO, 2002).

Dessa forma, parece que o sistema imunológico sofre influência da quantidade de tecido adiposo que o indivíduo possui, apresentando alterações no número e na funcionalidade dos leucócitos, além das modulações dos mediadores inflamatórios, que serão destacados a seguir.

Interleucina-2 (IL-2)

A IL-2 exerce efeitos regulatórios na maioria das células corporais, especialmente células imunes, sendo primariamente produzidas pelos linfócitos T e linfócitos NK. As ações da IL-2 incluem a estimulação da proliferação e diferenciação de células B e T, elevação da citotoxicidade de linfócitos tanto pelas células NK como pelas células citotóxicas, ativação de monócitos/macrófagos, e a liberação de outras citocinas como TNF- α e IFN- γ (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

Além disso, a IL-2 é uma citocina tipicamente pró-inflamatória, a qual favorece a produção de reações inflamatórias, assim como a IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α (PLAYFAIR; LYDYARD, 1999; KELLY, 2001). Sendo assim, a IL-2 exerce um importante papel nas respostas celulares humorais e inflamatórias (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

Indivíduos obesos exibem um quadro de inflamação crônica, apresentando caracteristicamente leptina elevada, a qual aumenta a produção de célula Th1, IL-2 e IFN- γ (TILG; MOSCHEN, 2006). Lorenzo et al. (2007) não encontraram diferença significativa nas concentrações plasmáticas de IL-2 entre indivíduos pré-obesos e não obesos. Enquanto que a sensibilidade para IL-2 apresenta moderada correlação positiva com níveis séricos de LDL e ingestão de carboidratos e alta correlação negativa com a ingestão de gorduras, alimentos estes prevalentes na dieta de indivíduos obesos (DOVIO et al., 2004).

Interleucina-4 (IL-4)

A IL-4 é uma citocina classificada como antiinflamatória e anabólica (ZALDIVAR et al., 2006), a qual estimula a atividade humoral (proliferação de células B e síntese de imunoglobulina) e é produzida por células T e mastócitos (ALMAWI; TAMIM; AZAR, 1999; ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003; TILG; KASER; MOSCHEN, 2006). Sua expressão e secreção pode ser modulada pelo hormônio sexual feminino 17 β -estradiol, a partir de células T helper CD4⁺ (HAMANO et al., 1998).

A produção de IL-4 é diminuída pela ação da leptina através das células Th2 (TILG; MOSCHEN, 2006). Fraser et al. (2000) realizaram um estudo com ratos e comprovaram que os níveis de leptina plasmáticas são reduzidos quando um jejum prolongado é induzido, tal condição induz a redução da função imunológica, com aumento da produção de IL-4 e diminuição de linfócitos CD4 e linfócitos T ativados.

A indução das células Th2 ou o tratamento com as citocinas Th2 (IL-4 e IL-10) parece prevenir o diabetes insulino-dependente, pois elas suprimem a produção de citocinas das células Th1. Deste modo, esta patologia foi associada com a predominância de citocinas Th1 com concomitante declínio na produção de Th2 (IL-4) (ALMAWI; TAMIM; AZAR, 1999). Assim, citocinas

produzidas pelas células Th2 (IL-4 e IL-10), garantem a função reguladora e, portanto, medeiam a proteção do diabetes (ATÈGBO et al., 2006).

Além disso, a IL-4 tem um papel importante na resposta alérgica, sendo um dos principais sinais que ativam uma resposta imune em direção à alergia e hipersensibilidade (BELENGER et al., 2002).

A asma é considerada uma doença das células Th2 (FELDMANN, 2008), pois além de contribuir para a resposta anormal de citocinas, parece que ela também produz uma proteína denominada de pró-hormônio de melanina concentrado (PMCH) que é conhecida por aumentar o apetite. O PMCH é liberado na circulação pelas células Th2 no pulmão asmático podendo estimular o aumento do apetite no hipotálamo, que por sua vez pode levar o indivíduo a obesidade (AHMAD, 2007).

A obesidade também afeta os níveis circulantes de 17β -estradiol (BELENGER et al., 2002) e a disponibilidade biológica do mesmo (KIRSCHNER et al., 1990). No entanto, em um estudo realizado por Vieira et al. (2005) não foi detectado IL-4 em mulheres obesas.

Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma substância biologicamente ativa que não é secretada apenas pelas células do sistema imunológico durante condições inflamatórias, mas é também liberada pelo tecido adiposo (FRUBECK et al., 2001) e pela contração muscular na ausência de inflamação (STEENSBERG et al., 2000).

Essa citocina é um potente estimulador da secreção de proteínas de fase aguda da inflamação, pelo fígado. A IL-6 também exerce uma função na regulação do metabolismo e na composição corporal, através da detecção de seu receptor no hipotálamo, desencadeando aumento no gasto energético, diminuição na ingestão alimentar e massa adiposa (DÂMASO, 2003).

Foi evidenciado que a concentração plasmática de IL-6, em jejum, apresenta-se positivamente relacionada com a adiposidade e negativamente com a ação da insulina (VOZAROVA et al., 2001). De acordo com Vozarova et al. (2001), a relação entre IL-6 e a ação da insulina parece ser mediada pela adiposidade. Estudos mostram que a deficiência de IL-6 leva ao desenvolvimento de obesidade (WALLENIUS et al., 2002; CHIDA et al., 2006; WERNSTEDT et al., 2006).

Outros estudos encontraram concentrações aumentadas de IL-6 em indivíduos obesos comparados com indivíduos eutróficos e indicaram essa adipocina como um possível marcador pró-inflamatório (PARK; PARK; YU, 2005; CESARI et al., 2003).

Na perspectiva metabólica, a IL-6 pode possuir efeitos lipolíticos em associação com o exercício físico (PRESTES et al., 2006). Hall et al. (2003) propuseram que esta citocina é um potente modulador do metabolismo de gorduras, a partir do aumento da oxidação de ácidos graxos e a reesterificação dos mesmos, sem causar hipertriglicéridemia, em 18 homens ativos que receberam a infusão de IL-6.

Vale ressaltar, que a IL-6 na ausência de inflamação estimula a produção de IL-10, IL-1ra e de receptores solúveis de TNF, apresentando uma importante função antiinflamatória (PEDERSEN; PETERSEN, 2005). Contudo, os efeitos da IL-6 no organismo, muitas vezes são antagônicos, pois essa adipocina em alguns momentos desempenha um papel pró-inflamatório, e em outras situações exerce uma ação antiinflamatória, como foi apresentado anteriormente. Assim, o tipo de ação da IL-6 parece ser dependente de vários fatores, incluindo o estado nutricional e o estilo de vida do indivíduo.

Interleucina-15 (IL-15)

A IL-15 induz a proliferação de células T (BRUTON et al., 1994; GRABSTEIN et al., 1994), aumenta a citotoxicidade das células NK, regulação ascendente da produção de citocinas derivadas das células NK, incluindo IFN- γ , fator estimulante de colônia de granulócitos-monócitos (GM-CSF) e TNF- α (CARSON et al., 1994) e pode proteger as células T e os neutrófilos de apoptose (GIRARD et al., 1996).

Vale destacar que a IL-15 possui uma atividade biológica semelhante a da IL-2, pois ela medeia as suas funções através das cadeias β e γ dos receptores da IL-2 (GIRI et al., 1994), explicando, assim, o elevado grau de similaridade funcional entre IL-2 e IL-15. Entretanto, ao contrário da IL-2, que é produzida quase que exclusivamente por células T ativadas, a IL-15 não é expressa nessas células, e sim na placenta, no rim, no pulmão, no coração, no músculo esquelético e no tecido adiposo (GRABSTEIN et al., 1994).

No músculo esquelético, a IL-15 está envolvida na diferenciação de miócitos e fibras musculares para aumentar a quantidade de proteínas contráteis (QUINN; HAUGK; GRABSTEIN, 1995; ARGILÉS et al., 2005), sendo considerada um fator de crescimento (NIELSEN et al., 2007).

No tecido adiposo, a IL-15 pode desempenhar um papel importante no controle de deposição de gordura (ARGILÉS et al., 2005). Ela induz redução de massa, atividade lipogênica e atividade da lipase lipoprotéica (CARBO et al., 2001). Segundo Alvarez-Cordero (1998), foi demonstrado que esta interleucina pode influenciar a diminuição dos níveis de leptina circulante, resultando na perda de tecido adiposo. Entretanto, receptores de IL-15 têm mostrado estar diferencialmente expressos no tecido adiposo de obesos e de animais normais (ALVAREZ et al., 2002).

A IL-15 é altamente expressa no músculo esquelético e o seu papel na regulação do metabolismo muscular e do tecido adiposo, pode contribuir para uma melhor compreensão de doenças relacionadas ao peso corporal (caquexia e obesidade), já que a comunicação entre esses tecidos tem sido associado ao controle de gordura corporal e massa magra (ARGILÉS et al., 2005; LOPEZ-SORIANO et al., 2006).

Fator de necrose tumoral- α (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória envolvida em inflamações sistêmicas, o qual estimula a reação de fase aguda, também está envolvido no recrutamento de neutrófilos e monócitos, na proliferação e diferenciação celular e pode causar apoptose celular e originar tumores. Assim, o TNF- α induz efetivamente respostas inflamatórias locais e auxilia na regulação das células imunes e controle de infecções. Sua desregulação e, em particular, superprodução implica em diversas doenças, assim como a caquexia e o câncer (GOEBEL et al., 2000; ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

Desta forma, o TNF- α é considerado um dos mediadores anorexígenos e pró-catabólicos, sendo esses efeitos dependentes do SNC, particularmente o hipotálamo. Parece que a sinalização pró-inflamatória no hipotálamo, especialmente promovida pelo TNF- α , pode desempenhar um duplo papel no controle da alimentação e termogênese, pois em alguns casos, ocorre a

promoção do catabolismo e em outros a obesidade (MATTHYS; BILLIAU, 1997; DE SOUZA et al., 2005).

Assim, o TNF- α não atua apenas em respostas imunológicas, como também está envolvido no desenvolvimento e expressão fenotípica da obesidade (PAUSOVA et al., 2000). Essa citocina é um peptídeo vasoativo que também é sintetizado e secretado pelo tecido adiposo, podendo contribuir para a ativação endotelial e para o estado pró-inflamatório, sendo suas concentrações sensivelmente elevadas em indivíduos obesos (DÂMASO, 2003).

Além disso, o TNF- α inibe a diferenciação de adipócitos, reduz a capacidade de síntese de triglicerídeos nos mesmos e também está relacionado com o desenvolvimento de resistência à insulina, por inibir diretamente a translocação de glicose e a sinalização da insulina (HOTAMISLIGIL et al., 1994a; HOTAMISLIGIL et al., 1996).

Então, o TNF- α em tecidos periféricos prejudica o sinal de transdução da insulina através da ativação de serinas quinase que participam da sinalização pró-inflamatória, tais como JUN N-terminal quinase (JNK) e I-kappa-B quinase (IKK) (HOTAMISLIGIL et al., 1994b; HOTAMISLIGIL, 2003). A ativação da via do fator nuclear- κ B (NF- κ B) pelo TNF- α induz resistência à insulina (YUAN et al., 2001).

Na obesidade, o aumento na produção de TNF- α pelo tecido adiposo pode ser o principal responsável por desregular a atividade de outras adipocitocinas produzidas no adipócito (MATSUDO; MATSUDO, 2007). KERN et al. (1995) mostraram que indivíduos obesos apresentam aumento da expressão do TNF- α no tecido adiposo e que após a perda de peso a expressão desta citocina diminui.

O TNF- α estimula a produção de IL-6 no tecido adiposo e nas células mononucleares, que num estado inflamatório é a responsável pelo aumento da produção das proteínas de fase aguda no fígado, como a proteína C-reativa que é lançada na circulação, tornando-se um importante marcador da inflamação (PEDERSEN; PETERSEN, 2005).

Deste modo, parece que as diversas citocinas apresentam papéis distintos em indivíduos obesos, o que justifica a relevância de estudar como elas se comportam em indivíduos com variados índices de massa corporal.

2- OBJETIVOS DA PESQUISA

2. OBJETIVOS DA PESQUISA

2.1. Objetivo Geral

O presente estudo teve como objetivo verificar a correlação entre índice de massa corporal e a resposta imunológica de mulheres adultas sedentárias.

2.2. Objetivos Específicos

Avaliar a influência do IMC quanto aos seguintes parâmetros:

1. Porcentagem ocupada pelas hemácias no volume total de sangue;
2. Número total de leucócitos circulantes;
3. Número relativo e absoluto de linfócitos, neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos circulantes;
4. Concentração sérica das citocinas: interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interleucina-15 (IL-15) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α);
5. Correlação do hematócrito, leucometria, leucograma diferencial e citocinas com parâmetros antropométricos (IMC, massa gorda e massa magra em quilos, percentual de massa gorda e massa magra, razão cintura-quadril, circunferências de cintura, quadril e braquial) e hemodinâmicos (pressão arterial sistólica e diastólica).

3- METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1. Casuística

As unidades observacionais foram constituídas de 138 mulheres do oeste paulista, com idade entre 18 a 45 anos, as quais foram recrutadas entre 188 das que apenas iniciaram o estudo, mas não concluíram todas as etapas do mesmo. As voluntárias foram informadas sobre a pesquisa por meio de contato telefônico, cartazes, panfletos (Anexo 8.1) e/ou convite informal, sendo que todas as participantes do estudo preencheram e entregaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 8.2). Em seguida, foram realizadas entrevistas individuais para levantamento de informações sobre a saúde e hábitos de vida.

Foram excluídas do estudo, as pessoas que praticavam atividade física regularmente; mulheres diabéticas, portadoras de hipertensão grave, de hipotireoidismo, gestantes, lactantes e aquelas em tratamento medicamentoso ou não, para obesidade e dislipidemias, além de outras doenças que alterem as condições metabólicas avaliadas, que não a obesidade.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP) (nº protocolo: 81/05) (Anexo 8.3).

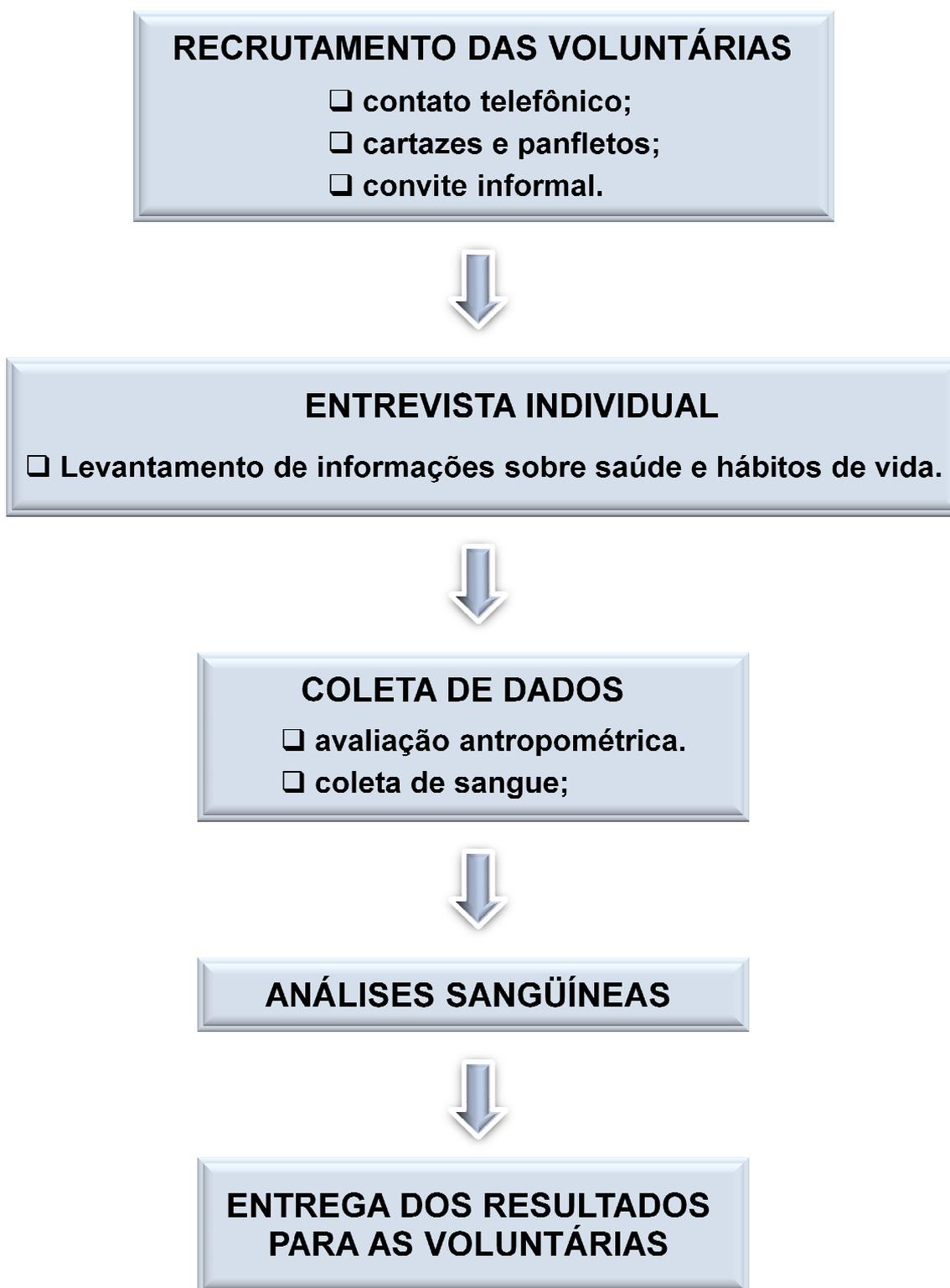


Figura 5. Fluxograma das atividades desenvolvidas no decorrer da pesquisa.

3.2. Distribuição dos Grupos

As voluntárias que participaram do estudo foram divididas em 6 grupos, sendo estes:

- 1) grupo baixo peso (G1) → IMC < 18,5 kg/m² (n=8);
- 2) grupo eutrófico (G2) → IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² (n=46);
- 3) grupo pré-obeso (G3) → IMC de 25 a 29,9kg/m² (n=22);
- 4) grupo obeso classe I (G4) → IMC de 30 a 34,9kg/m² (n=16);
- 5) grupo obeso classe II (G5) → IMC de 35 a 39,9kg/m² (n=23);
- 6) grupo obeso classe III (G6) → IMC ≥ 40kg/m² (n=23).

3.3. Aferição da Pressão Arterial

A aferição da pressão arterial foi realizada por uma enfermeira, utilizando um esfigmomanômetro (da marca BECTON DICKISON), antes da avaliação antropométrica e repetida antes da coleta de sangue. Se caso as medidas aferidas fossem discrepantes esta era repetida. Para aferir a pressão arterial a voluntária estava sentada em lugar confortável, com o braço apoiado na altura do coração e o manguito cobrindo 40% do perímetro da circunferência do braço. A câmara do manguito foi colocada em contato direto com a artéria braquial e inflada rapidamente até 30mmHg acima do desaparecimento do pulso arterial distal, posteriormente foi desinflado a uma velocidade de 2 a 4mmHg/segundo, considerando o aparecimento dos sons para identificação da pressão sistólica (PAS) e o desaparecimento (fase V de Korotkoff) para identificação da pressão diastólica (PAD).

Foram utilizados os valores de referência propostos pela Sociedade brasileira de hipertensão (2004).

3.4. Avaliação Antropométrica

Foram mensurados os seguintes indicadores: peso corporal, estatura, circunferências de cintura, quadril e braço direito. Posteriormente, foi calculado o IMC das voluntárias. Além disso, as medidas de gordura corporal e massa magra (em quilos e em percentual) foram estimadas pelo método de impedância biolétrica (da marca VCORP e o modelo BIA 101Q). Para a realização da impedanciometria, as mulheres permaneceram deitadas, imóveis, na posição horizontal e a fim de não comprometer a qualidade dos dados,

foram realizadas algumas recomendações às voluntárias antes da avaliação, sendo estas: usar roupas confortáveis para a realização da avaliação, não realizar exercícios 24 horas antes do exame, não consumir bebida alcoólica 48 horas antes da avaliação, urinar dentro de 30 minutos antes da avaliação, conforme orientação do fabricante do equipamento (RJL Systems, Estados Unidos). Como a avaliação antropométrica foi realizada logo em seguida à coleta de sangue, as voluntárias estavam em jejum de 12 horas tanto de alimentos (indicado para a coleta de sangue) como de líquidos (indicado para a avaliação da composição corporal), para que minimizasse possíveis alterações em ambas as avaliações.

3.5. Coleta de Sangue

A coleta de sangue foi realizada por um profissional qualificado no Laboratório de Performance Humana da UNIMEP, em dia agendado especificamente para a aferição da pressão arterial, avaliação antropométrica e coleta sanguínea. As voluntárias estavam em jejum de 12 horas, para a coleta de sangue. Os materiais utilizados na coleta foram todos descartáveis, padronizados, etiquetados e de reconhecida qualidade. Em seguida foi fornecido um lanche para as participantes do estudo.

As amostras foram coletadas por punção venosa em 2 tubos de sangue com heparina (anticoagulante para hematologia) extraídos de cada voluntária. Para as dosagens das interleucinas o plasma obtido das voluntárias foi congelado no freezer a -70°C .

3.6. Descrição Metodológica dos Indicadores Analisados

3.6.1. Hematócrito: porcentagem de hemácias no volume total de sangue

Após a coleta do sangue, o tubo que continha heparina foi homogeneizado. Dois tubos capilares com heparina (aproximadamente 75% do volume do tubo) foram preenchidos com a amostra de sangue. Os tubos capilares foram tampados com massa especial e centrifugados durante 5 minutos na centrífuga de capilares. Os resultados foram obtidos por meio do cartão de leitura de hematócrito em número relativo de células. Essa

metodologia foi realizada seguindo cuidados e especificações já previamente publicados (BANFI e DOLCI, 2003).

3.6.2. Leucometria: contagem dos leucócitos totais circulantes

Após a coleta do sangue, o tubo com heparina foi homogeneizado e retirado uma alíquota de 10 μ L (microlitros) de sangue. Esta alíquota foi colocada em um eppendorf que continha 190 μ L do corante TURKEY (Sigma, St. Louis, MO, USA). Com uma pipeta, o conteúdo do eppendorf (10 μ L de sangue + 190 μ L do corante) foi homogeneizado. Em seguida foi preenchida a câmara de Neubauer e realizada a contagem total dos leucócitos no microscópio óptico de luz. Os resultados foram expressos em número de células x mm³. Essa metodologia foi realizada seguindo cuidados e especificações já previamente publicados (BANFI e DOLCI, 2003).

3.6.3. Leucograma diferencial: contagem das populações leucocitárias

Após a coleta do sangue, o tubo que continha heparina foi homogeneizado. Foi pegado uma lâmina bem limpa e seca (preparada 24h antes), colocado 7,5 μ l de sangue sobre a lâmina e com a lâmina extensora a gota de sangue foi pressionada com ângulo de 45° em relação à extremidade da lâmina, no qual foi feito o esfregaço. O arrasto foi procedido em direção à outra ponta da lâmina com velocidade constante. A lâmina foi seca a temperatura ambiente (2 a 3 minutos) sendo precedida a coloração. Para a coloração foi colocado sobre a lâmina de esfregaço 3 ml do corante MAY GRUNWALD e GIEMSA. Após 4 minutos, foi colocado 5 ml de água destilada em cima da lâmina e 2 minutos foram esperados. Em seguida, a lâmina foi lavada com água corrente, deixando-a inclinada para secar em temperatura ambiente. Após a secagem da lâmina a leitura foi procedida, em objetiva de imersão em Microscópio Óptico de Luz e aparelho LEUCOTRON TP.

O resultado expressa o número relativo (%) das subpopulações leucocitárias (linfócitos, neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos). A partir do número relativo obtido, o número absoluto foi calculado realizando uma regra de três (Figura 6).

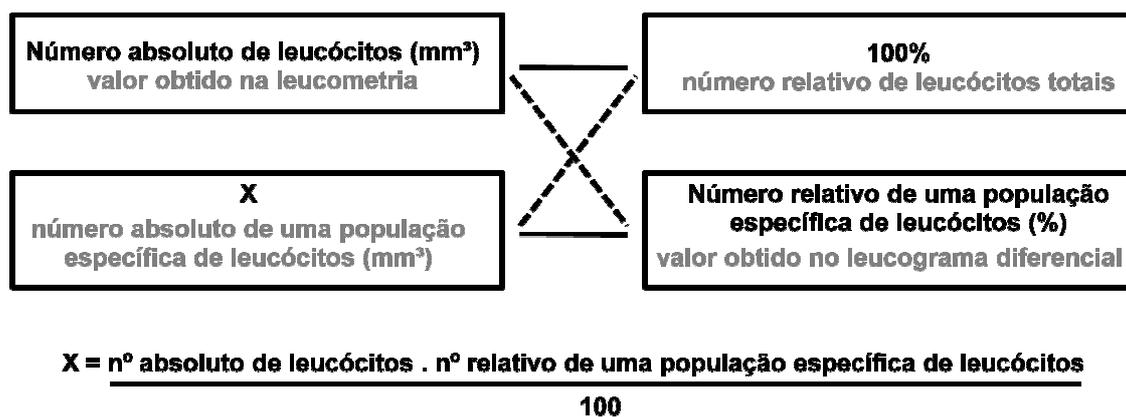


Figura 6. Cálculo para determinar o número absoluto (mm³) de uma das subpopulações específicas de leucócitos. Este cálculo foi realizado em todas as subpopulações leucocitárias.

Essa metodologia foi realizada seguindo cuidados e especificações já previamente publicados (BANFI e DOLCI, 2003).

Vale ressaltar que os resultados da série branca e vermelha do sangue foram também comparados com os valores de referência do Laboratório Fleury (Anexo 8.5).

3.6.4. Determinação sérica das interleucinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 e TNF- α

As dosagens de IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 e TNF- α foram realizadas a partir da coleta do plasma do sangue das voluntárias e determinadas pelo método ELISA (Ensaio imunoenzimático em fase sólida), seguindo as especificações correspondentes ao Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN), sendo os resultados expressos em pg/ml. Todas as amostras para determinação das concentrações das citocinas circulantes foram realizadas em duplicata, para garantir a precisão dos resultados obtidos. Essa metodologia foi realizada seguindo cuidados e especificações já previamente publicados (BANFI e DOLCI, 2003).

3.6.4.1. Protocolo para as dosagens de IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 e TNF- α

Preparação do reagente

Todos os reagentes foram colocados em temperatura ambiente antes do uso.

Anticorpo de captura: reconstituído com 1.0mL de PBS.

Anticorpo de detecção: reconstituído com 1.0mL de reagente diluente.

Padrão: reconstituído com 0.5mL de água destilada ou deionizada. A solução foi misturada por 15 minutos com agitação leve, antes de fazer as diluições. Foi usada a solução estoque para produzir a curva padrão (sete pontos) numa diluição de 2x em série no reagente diluente (Figura 7). Para cada uma das citocinas foi recomendado um determinado valor para o maior padrão em pg/mL, sendo que o reagente diluente foi utilizado como padrão zero para todas elas.

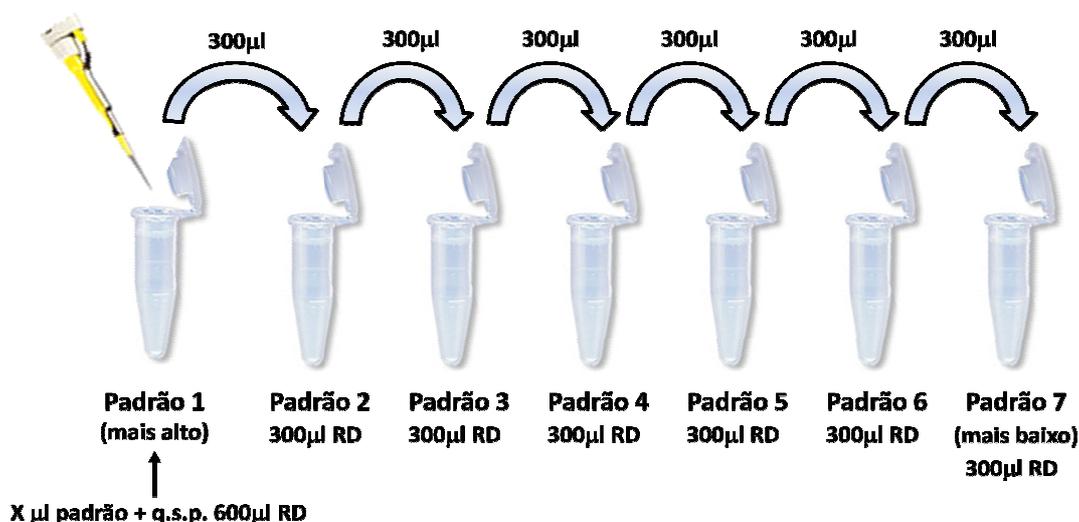


Figura 7. Ilustração do procedimento de diluição dos padrões das citocinas. X, símbolo para o maior valor do padrão estipulado pela bula de cada kit; q.s.p., quantidade suficiente para 600µl; RD, reagente diluente (ou seja, se o valor de x for igual a 10µl, então, deve ser colocado 10µl do padrão + 590µl de reagente diluente). Como o volume total do eppendorf padrão 1 é 600µl, foi colocado 300µl de reagente diluente em todos os demais eppendorfs para fazer a diluição seriada.

Estreptavidina: diluída em reagente diluente para a concentração de trabalho específica nomeada no frasco.

Todos esses materiais listados acima foram fornecidos pelo kit, entretanto, o PBS, o tampão de lavagem, o tampão de bloqueio, a solução substrato e a solução de parada foram materiais exigidos, adquiridos e preparados separadamente.

Preparação do plaqueamento

1. O anticorpo de captura foi diluído em PBS para concentração de trabalho. A microplaca (96 poços) foi preenchida imediatamente com 100 μ L por poço do anticorpo de captura diluído. A microplaca foi coberta e encubada *overnight* em temperatura ambiente.
2. Cada poço foi aspirado e lavado com 400 μ L de tampão de lavagem, sendo repetido este processo duas vezes para um total de 3 lavagens. Após a última lavagem, foi removido completamente o restante do tampão de lavagem em todos os poços, aspirando ou invertendo a placa. Foi utilizado papel toalha para absorver o excesso de líquido. Esse passo é essencial para um bom desempenho.
3. As placas foram bloqueadas adicionando 300 μ L de tampão de bloqueio em cada poço. A placa foi coberta e encubada em temperatura ambiente por no mínimo 1 hora.
4. Foi repetido a aspiração/lavagem como no passo 2. Após este passo as placas ficavam prontas para adição das amostras.

Procedimento do ensaio

Todos os reagentes e amostras foram colocados em temperatura ambiente antes de usar. É recomendado que todas as amostras e os padrões sejam analisados em duplicata.

1. Foi adicionado 100 μ L por poço dos padrões no reagente diluente (preparados minutos antes de usar) (Figura 6) e das amostras. A placa foi coberta e encubada por 2 horas em temperatura ambiente.
2. Foi repetido a aspiração/lavagem do passo 2 da preparação da placa.
3. Foi adicionado 100 μ L do anticorpo de detecção, diluído em reagente diluente, para cada poço. A placa foi coberta e encubada por 2 horas em temperatura ambiente.
4. Foi repetido a aspiração/lavagem do passo 2 da preparação da placa.
5. Foi adicionado 100 μ L de estreptavidina em cada poço. A placa foi coberta e encubada (protegida da luz) por 20 minutos em temperatura ambiente.
6. Foi repetido a aspiração/lavagem, idem passo 2.

7. Foi adicionado 100 μ L de solução substrato em cada poço. A placa foi encubada (protegida da luz) por 20 minutos em temperatura ambiente.
8. Foi adicionado 50 μ L de solução de parada em cada poço. A placa foi movida gentilmente para garantir a mixagem.
9. A densidade óptica de cada poço foi determinada imediatamente, usando o leitor da microplaca ajustada para 450nm. A correção do comprimento da foi ajustada para 540nm. Como a correção do comprimento de onda estava disponível, foi subtraído a leitura de 540nm da leitura de 450nm. Esta subtração corrige as imperfeições ópticas da placa.

3.7. Análise Estatística

Os dados foram expressos em mediana e amplitude inter quartil (AIQ). As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade *Shapiro-Wilk* e ao teste homocedasticidade de *Levene*. Como os pressupostos não foram satisfeitos em 86,7% das variáveis, foi utilizado em todas as análises testes não paramétricos.

As comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o teste de *Kruskall-Wallis* e ao apresentarem significância estatística, as variáveis foram submetidas ao Teste de DUNN. Para verificar a relação entre as variáveis em um estudo de correlação linear simples foi utilizado o coeficiente de Spearman (SIEGEL, 1975). Para interpretar o valor numérico das correlações foi seguido a divisão de categorias de Bunchaft e Kellner (1999) (Anexo 8.4). Em todos os cálculos foi adotado um nível crítico de 5%. As diferenças estatísticas com valor de $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

As análises foram processadas com o uso dos pacotes computacionais SPSS[®] versão 11.5. e BioEstat 5.0.

4- RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características das Participantes do Estudo

A Tabela 3 apresenta as características de todos os grupos do estudo. A idade das voluntárias dos grupos pré-obeso (G3), obesidade classe I (G4) e obesidade classe II (G5) apresentaram-se mais elevadas significativamente em relação ao grupo eutrófico (G2). O peso corporal e o índice de massa corporal mostraram elevações significativas em todos os grupos em relação ao grupo eutrófico (G2), exceto o grupo baixo peso (G1). Entretanto, quando comparado com o grupo pré-obeso (G3), o peso corporal e o índice de massa corporal no grupo baixo peso (G1) apresentou-se significativamente menor, enquanto que os grupos obesidade classe II (G5) e obesidade classe III (G6) foram significativamente maiores. O grupo obesidade classe III (G6) mostrou-se aumentado significativamente em relação ao grupo obesidade classe I (G4) apenas no índice de massa corporal. Ainda, o grupo baixo peso (G1) apresentou o peso corporal significativamente mais baixo em relação aos grupos obesidade classe I (G4), obesidade classe II (G5) e obesidade classe III (G6). Na variável estatura não houve diferença significativa na comparação entre os grupos.

A pressão arterial sistólica apresentou-se reduzida no grupo baixo peso (G1) quando comparado com os grupos que tem obesidade (G4, G5 e G6). Ainda nesta variável o grupo obesidade classe III (G6) mostrou-se aumentado significativamente em relação aos grupos eutrófico (G2) e pré-obeso (G3). Já a pressão arterial diastólica apresentou-se elevada significativamente nos grupos obesidade classe I (G4) e obesidade classe III (G6) quando comparado com o grupo eutrófico (G2). Em contrapartida, o grupo baixo peso (G1) mostrou-se significativamente menor em relação aos grupos obesidade classe I (G4) e obesidade classe III (G6) (Tabela 3).

Tabela 3. Características dos grupos do estudo

Variáveis		G1	G2	G3	G4	G5	G6
Idade (anos)	M	27	27	34	37	34	32
	AIQ	9	10	12,5 ^a	9 ^a	14,25 ^a	8,25
PC (Kg)	M	44,7	57,3	69,7	82,6	93,5	112,8
	AIQ	1,07 ^{bcdde}	7,8	8,42 ^a	11 ^a	12,47 ^{ab}	17,3 ^{ab}
Estatura (m)	M	1,61	1,62	1,59	1,61	1,58	1,58
	AIQ	0,04	0,08	0,08	0,10	0,09	0,11
IMC (Kg/m ²)	M	17,48	21,45	27,16	32,40	36	45,87
	AIQ	1,14 ^{bcdde}	2,33	2,22 ^a	1,66 ^a	1,35 ^{ab}	3,98 ^{abc}
PAS (mmHg)	M	104	110	116	120	120	140
	AIQ	15 ^{cde}	20	18,25	4	12,5	10 ^{ab}
PAD (mmHg)	M	70	70	80	80	80	90
	AIQ	9 ^{ce}	11	15,25	10,5 ^a	5	10 ^a

Valores estão expressos em mediana e AIQ. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23); M, mediana; AIQ, amplitude inter quartil; PC, peso corporal; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. ^aDiferença significativa quando comparado ao grupo eutrófico (G2); ^bDiferença significativa quando comparado ao grupo pré-obeso (G3); ^cDiferença significativa quando comparado ao grupo obesidade classe I (G4); ^dDiferença significativa quando comparado ao grupo obesidade classe II (G5); ^eDiferença significativa quando comparado ao grupo obesidade classe III (G6) ($p \leq 0,05$).

A Tabela 4 explana as características antropométricas das participantes do estudo. Os grupos com pré-obesidade (G3) e obesidade (G4, G5 e G6) apresentaram-se maiores significativamente na massa gorda em quilos em relação ao grupo eutrófico (G2). Os grupos obesidade classe II (G5) e obesidade classe III (G6) também mostram-se aumentados significativamente na massa gorda em quilos quando comparado ao grupo pré-obeso (G3). Já o grupo baixo peso (G1) apresentaram-se reduzidos significativamente na massa gorda e na massa magra em quilos quando comparado aos grupos com pré-obesidade (G3) e obesidade (G4, G5 e G6). Os valores de massa magra nos grupos com obesidade (G4, G5 e G6) foram significativamente maiores em relação ao grupo eutrófico (G2) e ainda o grupo obesidade classe III (G6) apresentou valor mais elevado significativamente quando comparado com o grupo pré-obeso (G3).

Em relação aos percentuais de massa gorda e massa magra pode-se verificar que todos os grupos apresentaram diferença significativa quando comparado entre eles, exceto o grupo obesidade classe III (G6) em relação ao grupo obesidade classe II (G5), sendo que os grupos com pré-obesidade (G3) e obesidade (G4, G5 e G6) apresentaram-se gradativamente mais elevados que o grupo eutrófico (G2) e o grupo baixo peso (G1) diminuído no percentual de massa gorda. Já na massa magra verificou-se o inverso, quanto maior o IMC, menor o percentual de massa magra (Tabela 4).

Os grupos com pré-obesidade (G3) e obesidade (G4, G5, e G6) tiveram valores significativamente maiores em todas as circunferências aferidas (cintura, quadril e braquial) quando comparado com o grupo eutrófico (G2). O grupo obesidade classe III (G6) apresentou-se aumentado significativamente em relação ao grupo pré-obeso (G3) também em todas as circunferências (cintura, quadril e braquial). O grupo baixo peso (G1) mostrou-se reduzido significativamente em todas as circunferências (cintura, quadril e braquial) quando comparado com os grupos com obesidade (G4, G5, e G6) e ainda as circunferências de cintura e quadril tiveram valores significativamente menores com o grupo pré-obeso (G3) (Tabela 4).

Tabela 4. Características antropométricas das participantes do estudo

Variáveis		G1	G2	G3	G4	G5	G6
MG (Kg)	M	6,9	16,75	26,05	36,6	45,1	59,8
	AIQ	3,65 ^{bcdde}	4,87	5,07 ^a	6,82 ^a	4,9 ^{ab}	14,3 ^{ab}
PMG (%)	M	15,71	28,29	37,78	42,49	48,86	55,13
	AIQ	8,33 ^{abce}	5,60	4,71 ^a	3,83 ^{ab}	3,21 ^{abc}	4,53 ^{abc}
MM (Kg)	M	38	40	43,65	46	49,15	51,5
	AIQ	2,6 ^{bcdde}	3,27	6,17	5,52 ^a	8,97 ^a	6,3 ^{ab}
PMM (%)	M	84,28	71,70	62,21	57,50	51,13	44,86
	AIQ	8,33 ^{abce}	5,60	4,71 ^a	4,19 ^{ab}	3,21 ^{abc}	4,53 ^{abc}
CC (cm)	M	61	71,5	87,5	95,6	106	119,95
	AIQ	5,15 ^{bcdde}	9,4	5,9 ^a	11,75 ^a	9 ^a	19,75 ^{ab}
CQ (cm)	M	86,4	96,8	105,8	115,4	123,5	136,85
	AIQ	4 ^{bcdde}	5,5	5,8 ^a	7 ^a	8,47 ^a	7 ^{ab}
CB (cm)	M	23,6	27,1	31,5	36	38	42,4
	AIQ	2,05 ^{cdde}	2,5	1,5 ^a	3,05 ^a	4,9 ^a	6,57 ^{ab}

Valores estão expressos em mediana e AIQ. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23); M, mediana; AIQ, amplitude inter quartil; MG, massa gorda; PMG, percentual de massa gorda; MM, massa magra; PMM, percentual de massa magra; CC, circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; CB, circunferência braquial. ^aDiferença significativa quando comparado ao grupo eutrófico (G2); ^bDiferença significativa quando comparado ao grupo pré-obeso (G3); ^cDiferença significativa quando comparado ao grupo obesidade classe I (G4); ^dDiferença significativa quando comparado ao grupo obesidade classe II (G5); ^eDiferença significativa quando comparado ao grupo obesidade classe III (G6) ($p \leq 0,05$).

4.2. Correlações das Variáveis Antropométricas com as Variáveis Hemodinâmicas

A Tabela 5 retrata as correlações das variáveis antropométricas com as variáveis hemodinâmicas. Verificou-se significativa correlação na pressão arterial sistólica e diastólica, as quais apresentaram correlação moderada positiva com índice de massa corporal, massa gorda e massa magra em quilos, percentual de massa gorda, razão cintura-quadril e circunferências de cintura, quadril e braquial. Apenas o percentual de massa magra mostrou correlação moderada negativa tanto na pressão arterial sistólica como na pressão arterial diastólica.

Tabela 5. Correlações das variáveis antropométricas com as variáveis hemodinâmicas

VA	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)	
	r	p	r	p
IMC (Kg/m ²)	0,62	0,001	0,59	0,001
MG (Kg)	0,60	0,001	0,56	0,001
PMG (%)	0,55	0,001	0,55	0,001
MM (Kg)	0,60	0,001	0,49	0,001
PMM (%)	-0,55	0,001	-0,55	0,001
CC (cm)	0,64	0,001	0,60	0,001
CQ (cm)	0,59	0,001	0,53	0,001
RCQ (cm)	0,51	0,001	0,49	0,001
CB (cm)	0,57	0,001	0,49	0,001

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em azul representam correlação moderada. VA, variáveis; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; PMG, percentual de massa gorda; MM, massa magra; PMM, percentual de massa magra; CC, circunferência de cintura; CQ, circunferência do quadril; RCQ, razão cintura-quadril; CB, circunferência braquial (n=138).

4.3. Correlação entre IMC e as Variáveis Antropométricas

A Tabela 6 apresenta a correlação entre índice de massa corporal e as variáveis antropométricas. Vale ressaltar que todas as correlações da Tabela 6 foram significativas. O IMC apresentou correlação muito forte positiva com massa gorda em quilos, percentual de massa gorda e circunferências de cintura, quadril e braquial. Apenas o percentual de massa magra teve correlação muito forte negativa com o IMC. Já a massa magra em quilos e a razão cintura-quadril apresentaram forte correlação positiva com o IMC.

Tabela 6. Correlação entre IMC e as variáveis antropométricas

VA	IMC (Kg/m ²)	
	r	p
MG (Kg)	0,97	0,001
PMG (%)	0,95	0,001
MM (Kg)	0,78	0,001
PMM (%)	-0,95	0,001
CC (cm)	0,97	0,001
CQ (cm)	0,94	0,001
RCQ (cm)	0,76	0,001
CB (cm)	0,90	0,001

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em vermelho representam correlação muito forte; Os valores de r que estão em roxo representam correlação forte. VA, variáveis; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; PMG, percentual de massa gorda; MM, massa magra; PMM, percentual de massa magra; CC, circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; RCQ, razão cintura-quadril; CB, circunferência braquial (n=138).

4.4. Porcentagem Ocupada pelas Hemácias no Volume Total de Sangue

Não houve diferença estatisticamente significativa na porcentagem ocupada pelos glóbulos vermelhos no volume total de sangue na comparação entre os grupos (G1, G2, G3, G4, G5 e G6) (Tabela 7), e ainda, todos os grupos estão dentro dos valores de referência (Anexo 8.5).

Tabela 7. Porcentagem ocupada pelas hemácias no volume total de sangue

Variável (%)		G1	G2	G3	G4	G5	G6
Hematócrito	M	38,5	40	39,5	42	39	40
	AIQ	6	4,75	14,5	4,5	5	9,5

Valores estão expressos em mediana e AIQ. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23). M, mediana; AIQ, amplitude inter quartil. Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos ($p \leq 0,05$).

4.5. Correlações das Variáveis Antropométricas e Hemodinâmicas com o Hematócrito

A correlação entre IMC e hematócrito não apresentaram significância quando foram correlacionados com cada grupo separadamente (Tabela 8).

Tabela 8. Correlação entre IMC e hematócrito

VA (%)	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Hematócrito	r=0,53 p=0,14	r= -0,13 p=0,39	r=0,01 p=0,96	r= -0,02 p=0,94	r=0,05 p=0,83	r= -0,12 p=0,61

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em preto representam correlação nula. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23). VA, variável. Não houve diferença significativa nas correlações apresentadas na tabela ($p \leq 0,05$).

A Tabela 9 apresenta correlações do grupo total (número total das voluntárias) nas variáveis antropométricas e hemodinâmicas com a porcentagem de hemácias no volume total de sangue. Nenhuma das variáveis analisadas na tabela 9 apresentou correlação significativa com hematócrito.

Tabela 9. Correlações das variáveis antropométricas e hemodinâmicas com hematócrito

VA	Hematócrito	
	r	p
IMC (Kg/m²)	0,04	0,62
MG (Kg)	0,05	0,58
PMG (%)	0,05	0,62
MM (Kg)	0,04	0,69
PMM (%)	-0,05	0,61
CC (cm)	0,06	0,49
CQ (cm)	0,04	0,66
RCQ (cm)	0,10	0,28
CB (cm)	0,06	0,54
PAS (mmHg)	0,06	0,53
PAD (mmHg)	0,02	0,85

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em preto representam correlação nula. VA, variável; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; PMG, percentual de massa gorda; MM, massa magra; PMM, percentual de massa magra; CC, circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; RCQ, razão cintura-quadril; CB, circunferência braquial; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. Não houve diferença significativa nas correlações apresentadas na tabela ($p \leq 0,05$) (n=138).

4.6. Número Absoluto e Relativo de Leucócitos Circulantes

O valor absoluto de leucócitos, linfócitos e basófilos não apresentaram diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos (G1, G2, G3, G4, G5 e G6). Por outro lado, o número absoluto de neutrófilos verificou-se aumentado significativamente em 1,6% e de monócitos reduzido significativamente em 12% no grupo obesidade classe III (G6) quando comparado com o grupo pré-obeso (G3). Já o valor absoluto dos eosinófilos apresentou-se reduzido significativamente em 18,3% no grupo obesidade classe III (G6) em relação ao grupo obesidade classe II (G5) (Tabela 10).

Vale ressaltar, que os leucócitos totais dos grupos eutrófico (G2), pré-obeso (G3) e obesidade (G4, G5 e G6) estão acima dos valores de referência (Anexo 8.5), assim como, nos linfócitos apenas o grupo pré-obeso (G3) e nos monócitos no grupo obesidade classe II (G5) também estão acima dos valores de referência (Anexo 8.5).

Tabela 10. Número absoluto de leucócitos circulantes

Variáveis (mm ³)		G1	G2	G3	G4	G5	G6
Leucócitos	M	9600	10600	12400	13300	13000	12200
	AIQ	2700	3350	5200	2800	5800	6000
Linfócitos	M	3201	4390	5238	4405	4335	4392
	AIQ	725,25	2545,5	2550	1573,5	3252	2346
Neutrófilos	M	4962	5154,5	5980	6324,5	7020	6076
	AIQ	1998,75	3288,5	4101	4166,25	2610	4324 ^b
Monócitos	M	619	781,5	936	867	1300	824
	AIQ	297,75	309	397	676,5	550	665 ^b
Eosinófilos	M	122,5	112	156	74	224	183
	AIQ	152,25	138	183	88	159	236 ^d
Basófilos	M	14	32	45	25,5	70	0
	AIQ	51,75	56	72	71,25	100	26

Valores estão expressos em mediana e AIQ. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23). M, mediana; AIQ, amplitude inter quartil.

^bDiferença significativa quando comparado ao grupo pré-obeso (G3);

^dDiferença significativa quando comparado ao grupo obesidade classe II (G5) ($p \leq 0,05$).

O número relativo dos leucócitos circulantes (linfócitos, neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos) não apresentou diferença estatisticamente

significativa na comparação entre os grupos (G1, G2, G3, G4 G5 e G6) (Tabela 11).

Tabela 11. Número relativo de leucócitos circulantes

Variáveis (%)		G1	G2	G3	G4	G5	G6
Linfócitos	M	39,5	44,5	38,5	39,25	34	38
	AIQ	11	16,87	18	13	14,5	13,5
Neutrófilos	M	51,5	46,5	51	51,5	54	55
	AIQ	10,87	16,25	13,5	13,87	15,5	16,5
Monócitos	M	6,5	7,25	7	6,75	9	6,5
	AIQ	3,37	2,87	1,5	3,5	3	3,75
Eosinófilos	M	1,25	1	1	0,5	1,5	1,5
	AIQ	1,12	1,37	1,5	0,62	1	1
Basófilos	M	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5	0
	AIQ	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25

Valores estão expressos em mediana e AIQ. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23). M, mediana; AIQ, amplitude inter quartil. Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos ($p \leq 0,05$).

4.7. Correlações das Variáveis Antropométricas e Hemodinâmicas com Leucócitos Circulantes

Na Tabela 12 nenhum dos grupos apresentou correlação significativa com o valor absoluto das populações leucocitárias, com exceção do grupo obesidade classe III (G6), o qual pode ser observado correlação moderada positiva ($r=0,54$; $p=0,01$) com os leucócitos totais.

Tabela 12. Correlação entre IMC e valor absoluto de leucócitos circulantes

VA (mm ³)	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Leucócitos	r= -0,12 p=0,74	r=0,03 p=0,83	r=0,11 p=0,60	r=0,10 p=0,72	r=0,02 p=0,91	r=0,54 p=0,01
Linfócitos	r= -0,12 p=0,78	r= -0,09 p=0,61	r= -0,40 p=0,06	r=0,36 p=0,19	r=-0,05 p=0,81	r=0,04 p=0,87
Neutrófilos	r=0,38 p=0,35	r=0,10 p=0,54	r= -0,12 p=0,58	r= -0,29 p=0,30	r= -0,04 p=0,87	r=0,04 p=0,87
Monócitos	r= -0,06 p=0,88	r=0,05 p=0,76	r= -0,26 p=0,25	r=0,13 p=0,65	r=0,005 p=0,98	r=0,37 p=0,12
Eosinófilos	r= -0,10 p=0,79	r=0,25 p=0,13	r=0,06 p=0,79	r= -0,27 p=0,33	r= -0,24 p=0,31	r= -0,09 p=0,68
Basófilos	r=0,04 p=0,91	r= -0,05 p=0,75	r=0,19 p=0,41	r= -0,27 p=0,33	r= -0,11 p=0,63	r=0,09 p=0,70

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em azul representam correlação moderada; Os valores de r que estão em preto representam correlação nula. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23). VA, variáveis.

Quando foi analisado o grupo total, os valores absolutos dos leucócitos totais apresentaram significância em todas as variáveis descritas na Tabela 13, sendo que a correlação apresentada foi fraca e positiva, menos o percentual de massa magra que mostrou correlação fraca negativa. Os neutrófilos absolutos foram significativos com o índice de massa corporal, massa gorda em quilos, percentual de massa gorda, circunferência de cintura e quadril, os quais apresentaram uma correlação moderada positiva. Além disso, o percentual de massa magra foi significativo, mostrando correlação moderada negativa com o neutrófilo absoluto e correlação fraca positiva na massa magra em quilos, na razão cintura-quadril, na circunferência braquial e na pressão arterial sistólica e diastólica.

O valor absoluto de monócitos circulantes teve correlação fraca positiva no índice de massa corporal, na massa gorda em quilos, no percentual de massa gorda, na circunferência de cintura e quadril, sendo essas correlações significativas. O percentual de massa magra também apresentou correlação fraca

significativa, porém negativa. As demais variáveis não apresentaram correlação com os monócitos circulantes.

No eosinófilo absoluto apenas o índice de massa corporal e a circunferência de cintura mostraram correlação significativa, sendo estas consideradas uma correlação fraca positiva. Tanto os linfócitos, quanto os basófilos absolutos não apresentaram correlação significativa em nenhuma das variáveis descritas na Tabela 13.

Tabela 13. Correlações das variáveis antropométricas e hemodinâmicas com valor absoluto de leucócitos circulantes

VA	Leuc	Linf	Neutr	Monóc	Eosin	Basóf
IMC (Kg/m ²)	r=0,39 p=0,001	r=0,13 p=0,16	r=0,46 p=0,001	r=0,28 p=0,001	r=0,22 p=0,02	r=0,01 p=0,93
MG (Kg)	r=0,36 p=0,001	r=0,11 p=0,25	r=0,44 p=0,001	r=0,24 p=0,01	r=0,17 p=0,08	r= -0,02 p=0,80
PMG (%)	r=0,37 p=0,001	r=0,14 p=0,14	r=0,44 p=0,001	r=0,27 p=0,001	r=0,19 p=0,05	r=0,003 p=0,97
MM (Kg)	r=0,24 p=0,01	r=0,03 p=0,76	r=0,34 p=0,001	r=0,11 p=0,26	r=0,004 p=0,97	r= -0,09 p=0,37
PMM (%)	r= -0,37 p=0,001	r= -0,14 p=0,14	r= -0,44 p=0,001	r= -0,27 p=0,001	r= -0,19 p=0,05	r=0,003 p=0,97
CC (cm)	r=0,35 p=0,001	r=0,07 p=0,45	r=0,42 p=0,001	r=0,23 p=0,01	r=0,20 p=0,03	r= -0,06 p=0,53
CQ (cm)	r=0,38 p=0,001	r=0,10 p=0,27	r=0,44 p=0,001	r=0,23 p=0,01	r=0,18 p=0,06	r= -0,02 p=0,81
RCQ (cm)	r=0,26 p=0,001	r=0,06 p=0,52	r=0,34 p=0,001	r=0,19 p=0,04	r=0,17 p=0,07	r= -0,05 p=0,59
CB (cm)	r=0,30 p=0,001	r=0,02 p=0,80	r=0,35 p=0,001	r=0,18 p=0,05	r=0,17 p=0,07	r=0,03 p=0,73
PAS (mmHg)	r=0,21 p=0,02	r=0,04 p=0,67	r=0,28 p=0,001	r=0,05 p=0,63	r=0,06 p=0,50	r=0,01 p=0,90
PAD (mmHg)	r=0,24 p=0,01	r=0,08 p=0,40	r=0,32 p=0,001	r=0,12 p=0,19	r=0,18 p=0,06	r= -0,05 p=0,61

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em azul representam correlação moderada; Os valores de r que estão em verde representam correlação fraca; Os valores de r que estão em preto representam correlação muito fraca ou nula. Leuc, leucócitos; Linf, linfócitos; Neutr, neutrófilos; Monóc, monócitos; Eosin, eosinófilos; Basóf, basófilos; VA, variáveis; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; PMG, percentual

de massa gorda; MM, massa magra; PMM, percentual de massa magra; CC, circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; RCQ, razão cintura-quadril; CB, circunferência braquial; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica (n=138).

Na Tabela 14 nenhum dos grupos apresentou correlação significativa com o valor relativo das populações leucocitárias, com exceção do grupo obesidade classe II (G4), o qual pode ser observado correlação moderada negativa ($r=-0,54$; $p=0,04$) com os neutrófilos.

Tabela 14. Correlação entre IMC e valor relativo de leucócitos circulantes

VA (%)	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Linfócitos	$r=-0,34$ $p=0,40$	$r=-0,06$ $p=0,74$	$r=-0,24$ $p=0,29$	$r=0,40$ $p=0,14$	$r=0,08$ $p=0,71$	$r=-0,03$ $p=0,89$
Neutrófilos	$r=0,28$ $p=0,49$	$r=0,07$ $p=0,69$	$r=0,23$ $p=0,30$	$r=-0,54$ $p=0,04$	$r=-0,07$ $p=0,76$	$r=-0,08$ $p=0,74$
Monócitos	$r=0,03$ $p=0,93$	$r=-0,09$ $p=0,58$	$r=0,21$ $p=0,35$	$r=0,13$ $p=0,65$	$r=0,06$ $p=0,80$	$r=0,27$ $p=0,24$
Eosinófilos	$r=-0,09$ $p=0,81$	$r=0,24$ $p=0,16$	$r=0,24$ $p=0,28$	$r=-0,24$ $p=0,40$	$r=-0,21$ $p=0,37$	$r=-0,06$ $p=0,78$
Basófilos	$r=0,00$ $p=1,00$	$r=-0,07$ $p=0,66$	$r=0,34$ $p=0,12$	$r=-0,24$ $p=0,40$	$r=-0,18$ $p=0,44$	$r=0,10$ $p=0,65$

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p . Os valores de r que estão em azul representam correlação moderada; Os valores de r que estão em preto representam correlação nula. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23). VA, variáveis.

Quando foi analisado o grupo total, os valores relativos que deram significativos foram os linfócitos e neutrófilos que apresentaram fraca correlação em todas as variáveis descritas na Tabela 15, sendo que nos linfócitos as correlações foram negativas e nos neutrófilos as correlações foram positivas, exceto na variável percentual de massa magra, a qual mostrou correlação positiva nos linfócitos e negativa nos neutrófilos. Já os valores relativos de monócitos, eosinófilos e basófilos não apresentaram correlação significativa em nenhuma das variáveis descritas na Tabela 15.

Tabela 15. Correlações das variáveis antropométricas e hemodinâmicas com valor relativo de leucócitos circulantes

VA	Linf	Neutr	Monóc	Eosin	Basóf
IMC (Kg/m²)	r= -0,26 p=0,004	r=0,24 p=0,01	r=0,002 p=0,98	r=0,09 p=0,31	r= -0,09 p=0,32
MG (Kg)	r= -0,27 p=0,004	r=0,26 p=0,01	r= -0,01 p=0,89	r=0,04 p=0,69	r= -0,13 p=0,19
PMG (%)	r= -0,24 p=0,01	r=0,22 p=0,02	r=0,01 p=0,89	r=0,06 p=0,54	r= -0,11 p=0,24
MM (Kg)	r= -0,27 p=0,004	r=0,29 p=0,002	r= -0,09 p=0,33	r= -0,09 p=0,33	r= -0,15 p=0,11
PMM (%)	r=0,24 p=0,01	r= -0,22 p=0,02	r= -0,01 p=0,89	r= -0,06 p=0,54	r=0,11 p=0,24
CC (cm)	r= -0,28 p=0,002	r=0,27 p=0,003	r= -0,01 p=0,93	r=0,08 p=0,38	r= -0,15 p=0,12
CQ (cm)	r= -0,28 p=0,002	r=0,27 p=0,003	r= -0,04 p=0,70	r=0,06 p=0,55	r= -0,11 p=0,22
RCQ (cm)	r= -0,21 p=0,03	r=0,20 p=0,03	r= -0,01 p=0,88	r=0,08 p=0,42	r= -0,12 p=0,19
CB (cm)	r= -0,26 p=0,01	r=0,23 p=0,01	r= -0,03 p=0,78	r=0,07 p=0,48	r= -0,03 p=0,72
PAS (mmHg)	r= -0,20 p=0,04	r=0,20 p=0,03	r= -0,08 p=0,40	r=0,01 p=0,94	r= -0,04 p=0,66
PAD (mmHg)	r= -0,23 p=0,02	r=0,22 p=0,02	r= -0,02 p=0,81	r=0,12 p=0,21	r= -0,09 p=0,34

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em verde representam correlação fraca; Os valores de r que estão em preto representam correlação nula. Leuc, leucócitos; Linf, linfócitos; Neutr, neutrófilos; Monóc, monócitos; Eosin, eosinófilos; Basóf, basófilos; VA, variáveis; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; PMG, percentual de massa gorda; MM, massa magra; PMM, percentual de massa magra; CC,

circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; RCQ, razão cintura-quadril; CB, circunferência braquial; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica (n=138).

4.8. Concentração Sérica das Citocinas

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na comparação entre os grupos na concentração sérica de IL-2. Já a IL-4 mostrou-se significativamente reduzida em 63% no grupo obesidade classe II (G5) em relação ao grupo eutrófico (G2). Em contrapartida, a IL-6 e a IL-15 não apresentaram diferença significativa em nenhum dos grupos, já que ambas foram não detectáveis. Do mesmo modo, o TNF- α não mostrou diferença significativa entre os grupos, mas apenas os grupos obesidade classe I (G4) e obesidade classe II (G5) foram não detectáveis (Tabela 16).

Tabela 16. Concentração sérica das citocinas

Citocinas (pg/ml)		G1	G2	G3	G4	G5	G6
IL-2	M	51	60,36	49	6,36	46,31	22,36
	AIQ	29,04	285,04	296,85	138,88	145,90	349
IL-4	M	53,86	40,57	34,88	34,88	15,00	19,34
	AIQ	45,18	118,29	79,23	71,93	27,74 ^a	44,20
IL-6	M	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	AIQ	2,20	19,73	11,65	7,53	9,52	24,06
IL-15	M	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	AIQ	1,14	3,93	0	9,77	0	0
TNF- α	M	3,11	25,31	20,28	ND	ND	8,34
	AIQ	23,29	174,57	117,92	24,90	74,16	192,60

Valores estão expressos em mediana e AIQ. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23). M, mediana; AIQ, amplitude inter quartil; ND, não detectável. ^aDiferença significativa quando comparado ao grupo eutrófico (G2) ($p \leq 0,05$).

4.9. Correlações das Variáveis Antropométricas e Hemodinâmicas com as Citocinas

A IL-2, IL-6 e IL-15 não apresentaram correlação significativa com o índice de massa corporal em nenhum dos grupos. Por outro lado, a IL-4 mostrou correlação muito forte positiva com o IMC do grupo baixo peso (G1), sendo que os demais grupos (G2, G3, G4, G5 e G6) não tiveram correlação significativa. Assim, como a IL-4, o TNF- α apresentou correlação significativa com o grupo baixo peso (G1), a qual pode ser considerada como uma correlação forte positiva. Além disso, o TNF- α não mostrou correlação significativa com os grupos eutrófico (G2), pré-obeso (G3) e obesidade (G4, G5 e G6) (Tabela 17).

Tabela 17. Correlação entre IMC e citocinas

VA (pg/ml)	G1	G2	G3	G4	G5	G6
IL-2	r=0,27 p=0,49	r= -0,14 p=0,36	r= -0,08 p=0,74	r= -0,11 p=0,69	r=0,22 p=0,35	r= -0,23 p=0,34
IL-4	r=0,9 p=0,001	r= -0,12 p=0,42	r= -0,06 p=0,77	r= -0,03 p=0,91	r= -0,14 p=0,56	r= -0,24 p=0,33
IL-6	r=0,60 p=0,08	r= -0,24 p=0,12	r=0,02 p=0,92	r= -0,08 p=0,79	r=0,18 p=0,47	r= -0,32 p=0,17
IL-15	r=0,19 p=0,63	r= -0,19 p=0,22	r=0,18 p=0,44	r=0,14 p=0,63	r=0,01 p=0,94	r= -0,40 p=0,09
TNF- α	r=0,79 p=0,01	r= -0,14 p=0,36	r= -0,07 p=0,77	r=0,13 p=0,66	r=0,24 p=0,32	r= -0,28 p=0,25

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em vermelho representam correlação muito forte; Os valores de r que estão em roxo representam correlação forte; Os valores de r que estão em preto representam correlação nula. **G1** → grupo com baixo peso (n=8); **G2** → grupo eutrófico (n=46); **G3** → grupo pré-obeso (n=22); **G4** → grupo obesidade classe I (n=16); **G5** → grupo obesidade classe II (n=23); **G6** → grupo obesidade classe III (n=23). VA, variáveis.

Das cinco citocinas analisadas neste estudo, apenas a IL-4 apresentou correlação significativa com as variáveis apresentadas na Tabela 18. Deste modo, a IL-4 mostrou fraca correlação negativa com o índice de massa corporal, massa gorda e massa magra em quilos, percentual de massa gorda, circunferência de cintura, quadril e braquial, razão cintura-quadril e pressão

arterial diastólica. Já o percentual de massa magra apresentou fraca correlação positiva com a IL-4.

Tabela 18. Correlações das variáveis antropométricas e hemodinâmicas com as citocinas

VA	IL-2	IL-4	IL-6	IL-15	TNF- α
IMC (Kg/m²)	r= -0,10 p=0,25	r= -0,37 p=0,001	r= -0,10 p=0,28	r= -0,14 p=0,12	r= -0,12 p=0,19
MG (Kg)	r= -0,07 p=0,45	r= -0,36 p=0,001	r= -0,06 p=0,49	r= -0,05 p=0,57	r= -0,08 p=0,36
PMG (%)	r= -0,05 p=0,60	r= -0,34 p=0,001	r= -0,05 p=0,56	r= -0,07 p=0,44	r= -0,06 p=0,51
MM (Kg)	r= -0,11 p=0,22	r= -0,31 p=0,001	r= -0,08 p=0,39	r=0,02 p=0,80	-0,14 p=0,12
PMM (%)	r=0,05 p=0,60	r=0,34 p=0,001	r=0,05 p=0,55	r=0,07 p=0,44	r=0,06 p=0,50
CC (cm)	r= -0,08 p=0,38	r= -0,34 p=0,001	r= -0,05 p=0,56	r= -0,09 p=0,29	r= -0,08 p=0,35
CQ (cm)	r= -0,07 p=0,42	r= -0,32 p=0,001	r= -0,05 p=0,59	r= -0,04 p=0,64	r= -0,07 p=0,41
RCQ (cm)	r= -0,08 p=0,35	r= -0,28 p=0,001	r= -0,05 p=0,60	r= -0,14 p=0,12	r= -0,09 p=0,32
CB (cm)	r= -0,11 p=0,21	r= -0,32 p=0,001	r= -0,06 p=0,52	r= -0,11 p=0,22	r= -0,13 p=0,15
PAS (mmHg)	r= -0,06 p=0,54	r= -0,17 p=0,06	r= -0,06 p=0,53	r= -0,08 p=0,39	r= -0,04 p=0,68
PAD (mmHg)	r= -0,05 p=0,57	r= -0,22 p=0,02	r= -0,06 p=0,54	r= -0,13 p=0,15	r= -0,05 p=0,60

Valores estão expressos em coeficiente r e valor de p. Os valores de r que estão em verde representam correlação fraca; Os valores de r que estão em preto representam correlação nula. VA, variáveis; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; PMG, percentual de massa gorda; MM, massa magra; PMM, percentual de massa magra; CC, circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; RCQ, razão cintura-quadril; CB, circunferência braquial; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica (n=138).

5- DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do IMC sobre a resposta imunológica de mulheres adultas sedentárias, por meio da análise de hemograma e da concentração sérica de citocinas anti e pró-inflamatórias. Os resultados não apresentaram alterações estatisticamente significativas na porcentagem ocupada pelos eritrócitos no volume total de sangue, no número relativo das diferentes populações leucocitárias e na concentração sérica das citocinas IL-2, IL-6, IL-15 e TNF- α na comparação entre os diferentes índices de massa corporal. Adicionalmente, as mulheres com IMC superior a 40Kg/m² ou inferior a 18,5Kg/m² apresentaram maior correlação com alterações negativas no sistema imunológico.

Outros trabalhos também têm sido conduzidos para averiguar possíveis modulações no sistema imunológico de indivíduos com diferentes índices de massa corporal (NIEMAN et al., 1999; FANTUZZI, 2005; CANCELLO; CLÉMENT, 2006; TILG; MOSCHEN, 2006), os quais sugerem que indivíduos obesos apresentam uma inflamação crônica.

A obesidade desencadeia aumento de proteínas com ação pró-inflamatória e favorece o desequilíbrio entre os estados oxidante e antioxidante. Nesse processo, o eritrócito funciona como sensor do ambiente oxidativo, alterando as propriedades reológicas dos glóbulos vermelhos, que irão favorecer no aumento da viscosidade sanguínea e disfunção vascular (KEANEY et al., 2003).

O aumento da geração de espécies reativas de oxigênio que ocorre na condição de obesidade pode ser responsável por lesão oxidativa na membrana eritrocitária, podendo levar a uma diminuição da oxigenação tecidual (CAZZOLA et al., 2004). Adicionalmente, a obesidade também tem sido reportada por influenciar as propriedades reológicas dos eritrócitos, provavelmente por meio da hiperinsulinemia e intolerância à glicose (CAIMI et al., 1991; VALENSI et al., 1996). Levy et al. (1993) mostraram que indivíduos com obesidade mórbida revelaram reologia eritrocitária anormal.

Em relação ao percentual ocupado pelos eritrócitos no volume total de sangue, Cazzola et al. (2004) mostraram valores significativamente mais baixos em mulheres com pré-obesidade e obesidade em comparação com mulheres

eutróficas. Vale ressaltar que as mulheres avaliadas no estudo de Cazzola et al. (2004) não eram diabéticas, hipertensas e/ou portadoras de outra patologia, sendo uma população semelhante a utilizada no presente trabalho.

Em nosso estudo não observamos diferença estatisticamente significativa no percentual ocupado pelos eritrócitos no volume total de sangue na comparação entre os grupos, e ainda, todos os grupos mostraram estar dentro dos valores de referência.

Além disso, os eritrócitos também podem sofrer alterações pela deficiência de alguns micronutrientes. Sabe-se que indivíduos que apresentam uma dieta pobre em micronutrientes apresentam anemia, sendo ele obeso ou não (ECKHARDT et al., 2008).

Recente estudo de ECKHARDT et al. (2008) compararam a probabilidade de anemia em mulheres com pré-obesidade ou obesidade ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) com mulheres eutróficas ($IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$) em três países diferentes. A prevalência de anemia foi semelhante entre os países (entre 23 e 31%). As mulheres com pré-obesidade e obesidade tiveram significativamente menor probabilidade de anemia que as mulheres eutróficas, no Egito e no Peru. No entanto, no México não houve diferença na chance de anemia pelo IMC.

O presente estudo complementa os resultados encontrados no México, já que eles verificaram anemia por meio da concentração de hemoglobina sanguínea e o nosso trabalho analisou a porcentagem de sangue constituída por células (hematócrito), a qual também é utilizada como um dos parâmetros na avaliação da série vermelha. Desse modo, nesse estudo não houve correlação estatisticamente significativa entre hematócrito e IMC e com nenhuma das outras variáveis apresentadas na Tabela 8 e 9 (MG, PMG, MM, PMM, CC, CQ, RCQ, CB, PAS, PAD). Este dado, provavelmente retrata que as mulheres avaliadas não realizavam uma dieta pobre em micronutrientes.

Vale ressaltar, que os eritrócitos também podem interferir no mecanismo de recrutamento dos leucócitos à célula endotelial, pois quando ocorre diminuição de velocidade do fluxo sanguíneo por hiperviscosidade, a probabilidade de contato dos glóbulos brancos à célula endotelial aumenta (SAMOCHA-BONET et al., 2003).

Adultos obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) apresentam contagem total de leucócitos elevada (SCHWARTZ e WEISS 1991; NIETO et al. 1992). Neste

aspecto, Herishanu et al. (2006) observaram um número relativamente grande de pacientes encaminhados para investigação clínica com leucocitose inexplicada que eram realmente obesos. Durante um longo período de acompanhamento, a leucocitose foi persistente e estável, bem como o curso clínico destes indivíduos foi benigno. Em alguns desses sujeitos, que posteriormente perderam peso, ocorreu à normalização da contagem dos leucócitos.

Embora, em estudos epidemiológicos, tem sido demonstrado que indivíduos obesos têm maior número na contagem dos leucócitos do que indivíduos magros, a contagem leucocitária absoluta de obesos é geralmente dentro da faixa normal (HANSEN; GRIMM; NEATON, 1990; SCHWARTZ, J e WEISS, 1991; FORD, 1999).

Em contrapartida, em nosso estudo não pode ser observado diferença estatisticamente significativa no número total de leucócitos na comparação entre os grupos (G1, G2, G3, G4, G5 e G6), não encontrando leucocitose com o aumento do IMC. Este fato pode estar relacionado com uma redistribuição celular, sugerindo a migração dos leucócitos circulantes para o tecido adiposo.

Os resultados também mostraram fraca correlação significativa nos leucócitos totais com todas variáveis antropométricas e hemodinâmicas (Tabela 13), e ainda, os leucócitos totais apresentaram correlação moderada positiva ($r=0,54$; $p=0,01$) com o grupo obesidade classe III (G6) (Tabela 12). Em relação aos valores considerados normais para contagem total dos leucócitos, apenas o grupo baixo peso (G1) está dentro desses valores (Anexo 8.5), os demais grupos (G2, G3, G4, G5 e G6) estão acima. Além disso, poucos trabalhos focaram especificamente a leucocitose na obesidade (HERISHANU et al., 2006).

Adicionalmente, as células que parecem apresentar maior relação com a elevação nos leucócitos são os monócitos (KULLO; HENSRUD; ALLISON, 2002); no entanto, neutrófilos, eosinófilos, e linfócitos podem estar elevados (NIEMAN et al., 1999; ZALDIVAR et al., 2006).

Nieman et al. (1999) encontraram aumento de 31% nos leucócitos, 43% nos neutrófilos, 24% nos monócitos e 17% nos linfócitos em indivíduos obesos em relação a indivíduos não obesos, estando o IMC correlacionado significativamente com a contagem de leucócitos totais e diferenciais.

Diferentemente, o presente estudo observou na contagem absoluta aumento de 1,6% nos neutrófilos e diminuição de 12% nos monócitos e 18,3% nos eosinófilos no grupo obesidade classe III (G6) quando comparado ao grupo com sobrepeso (G3) (no aumento dos neutrófilos e na diminuição dos monócitos) e ao grupo obesidade classe II (G5) (na diminuição dos eosinófilos). Os linfócitos e os basófilos não apresentaram alteração significativa, assim como os valores relativos de todas as populações leucocitárias.

Dessa maneira, as mulheres que tinham IMC > 40 Kg/m² foram as únicas que apresentaram alterações significativas nas populações leucocitárias nos valores absolutos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos, o que por sua vez pode mostrar que há modulação do excesso de peso em relação a essas células.

Além disso, os valores absolutos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos apresentaram correlações significativas com algumas das variáveis mostradas na Tabela 13, sendo que o neutrófilo foi a população leucocitária que teve melhores correlações. Nos linfócitos e basófilos não pode ser observado correlação significativa com nenhuma das variáveis da Tabela 13. Por outro lado, no valor relativo das populações leucocitárias tanto os neutrófilos, quanto os linfócitos apresentaram fraca correlação em todas as variáveis antropométricas e pressão arterial (Tabela 15), enquanto que os monócitos, eosinófilos e basófilos não mostraram correlação com as mesmas variáveis (Tabela 15).

Desse modo, parece não estar totalmente elucidado o comportamento dos glóbulos brancos com relação ao aumento de peso. Apesar disso, sabe-se que os leucócitos refletem de alguma forma a estimulação de mediadores inflamatórios, podendo então, contribuir para o desenvolvimento de vários estados patológicos.

Outro fator modulador importante da resposta inflamatória é a concentração das citocinas circulantes. Estas glicoproteínas atuam como uma rede de ligação para auxiliar na regulação da sinalização das respostas metabólicas entre os tecidos e o sistema imunológico inato e adquirido.

Existem diversas explicações possíveis para a variabilidade dos resultados na responsividade das citocinas pró e antiinflamatórias (PEDERSEN et al., 1998). A especificidade e a sensibilidade dos kits utilizados nos estudos, a aptidão física e a própria variabilidade de um indivíduo para outro podem

afetar o perfil das citocinas, podendo justificar as variações nos resultados (PEDERSEN, 2000).

Leng et al. (2008) relataram a dificuldade em comparar medições de citocinas inflamatórias entre populações. A inflamação é um processo altamente dinâmico e interativo (NATHAN, 2002), ao passo que a mensuração de uma citocina não reflete a verdadeira complexidade do processo inflamatório (LENG, 2008), o que ressalta a importância de analisar várias citocinas como foi realizado no presente estudo.

Em geral, as citocinas não são armazenadas como moléculas pré-formadas, e sua síntese é iniciada por nova transcrição gênica. Uma vez sintetizadas, as citocinas são rapidamente secretadas, resultando num “surto” de liberação destas moléculas, conforme a necessidade (ABBAS, LICHTMAN, PODER, 2003).

No caso de indivíduos obesos, muitos estudos mostram um importante papel das citocinas na inflamação e no conseqüente aumento no risco de doenças desses indivíduos (ROSE; KOMNINOU; STEPHENSON, 2004; FANTUZZI, 2005; CANCELLO e CLÉMENT, 2006; TILG e MOSCHEN, 2006; ROCHA et al., 2008). O aumento de IL-6 e TNF- α foi observado no tecido adiposo de indivíduos obesos (HOTAMISLIGIL et al., 1995; FAIN et al., 2004; WELLEN e HOTAMISLIGIL, 2005), no diabetes tipo 2 (MOLLER, 2000; KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006), e em pacientes com aterosclerose (LIBBY, 2002; HANSSON, 2005).

Entretanto, o aumento plasmático dessas citocinas ainda não está bem estabelecido. Chan et al. (2002) compararam a concentração plasmática de IL-6 e TNF- α em 48 homens obesos (IMC>29Kg/m²) que não tinham diabetes mellitus com 10 homens magros normolipidêmicos. Os indivíduos obesos foram randomizados para tratamento (antiinflamatório) com atorvastatina, óleo de peixe, atorvastatina mais óleo de peixe ou placebo durante seis semanas. Quando comparado com o grupo controle, a IL-6 apresentou-se mais elevada significativamente, mas o TNF- α não se alterou nos indivíduos obesos. Após as seis semanas de tratamento, a IL-6 reduziu no grupo que foi tratado com atorvastatina e no grupo tratado com atorvastatina mais óleo de peixe. Enquanto, não foi observado alteração no TNF- α em nenhum dos tipos de tratamento.

Em contrapartida, O'Rourke et al. (2006) avaliaram 9 indivíduos magros (IMC < 25Kg/m²) e 10 obesos (IMC > 35Kg/m²) e encontraram redução nos níveis séricos de TNF- α e não observaram alteração na IL-6 nos indivíduos obesos quando comparados aos indivíduos magros.

No estudo realizado por Cartier et al. (2008) foi utilizado o método ELISA para as dosagens de citocinas circulantes, sendo encontrado IL-6 e TNF- α aumentados em indivíduos com IMC \geq 25Kg/m² com muito tecido adiposo visceral quando comparados a indivíduos não obesos. A IL-6 também apresentou aumento em relação ao grupo com mesmo IMC, mas com pouco tecido adiposo visceral. Já no TNF- α , ainda pode ser observado elevação no grupo com pouco tecido adiposo visceral quando comparado a indivíduos não obesos. Dessa forma, Cartier et al. (2008) concluíram que parece que a IL-6 está mais associada com adiposidade visceral e o TNF- α mais relacionado com índices de gordura corporal total.

Da mesma forma, Lorenzo et al. (2007) compararam as concentrações plasmática de diversas citocinas, entre elas IL-6 e TNF- α em três diferentes grupos, sendo cada um dos grupos constituídos por 20 mulheres jovens. Um grupo controle (peso normal – IMC < 25Kg/m²), grupo com peso normal (IMC < 25Kg/m²) e com percentual de gordura corporal acima de 30%, e o terceiro grupo com indivíduos pré-obesos (IMC > 25Kg/m² e percentual de gordura corporal superior a 30%). Os resultados obtidos estavam aumentados na IL-6 e no TNF- α no grupo com peso normal e alto percentual de gordura e no grupo pré-obeso quando comparados com o grupo controle. Apesar de ser observado aumento em ambas as citocinas entre os grupos pré-obeso e peso normal com alto percentual de gordura, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, a concentração plasmática tanto de IL-6 quanto de TNF- α não apresentaram correlação com o IMC.

No presente estudo a concentração plasmática da IL-6 não foi detectável em todos os grupos e nas concentrações plasmáticas de TNF- α não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, sendo que nos grupos obesidade classe I (G4) e obesidade classe II (G5) o TNF- α não foi detectável. Desse modo, parece que indivíduos obesos apresentam uma inflamação crônica no tecido adiposo, mas esta ainda não está elucidada quando se refere

à inflamação sistêmica, podendo então, ser considerada como uma inflamação crônica subclínica.

Além disso, nosso estudo não apresentou correlação significativa de IL-6 com nenhuma das variáveis antropométricas e pressão arterial (Tabela 17 e 18). Mas, o TNF- α mostrou forte correlação ($r=0,79$; $p=0,01$) apenas com o grupo baixo peso (G1) (Tabela 17).

Interessantemente, o grupo baixo peso (G1) também apresentou correlação muito forte ($r=0,9$; $p=0,001$) com a IL-4 (Tabela 17). Provavelmente, isso pode indicar que indivíduos que estão abaixo do peso parecem apresentar modulações no sistema imunológico que podem levar a um aumento no risco de doenças.

Sabe-se que os nutrientes desempenham importante papel na manutenção adequada dos mecanismos imunológicos, assim como, na funcionalidade do mesmo. Os nutrientes são capazes de modular a produção e a ação das citocinas, que por sua vez, participam nos mecanismos envolvidos na infecção e/ou inflamação. Deste modo, a desnutrição traz como consequência o aumento da suscetibilidade às infecções e a liberação de citocinas pró-inflamatórias (GRIMBLE, 1994; MARCOS, 2000).

Rodríguez et al. (2005) mostraram que crianças desnutridas apresentam aumento da produção de IL-4 e IL-10 por células CD4⁺ e CD8⁺ e diminuição na produção de IL-2 e IFN- γ em comparação com crianças bem nutridas. Estes achados mostram que a desnutrição modifica o equilíbrio das respostas das células Th1 e Th2. Além disso, a capacidade de ativação das células CD4⁺ e CD8⁺ foram consideravelmente diminuídas. Essas alterações podem contribuir para a redução na capacidade imunológica e aumento da sensibilidade à infecção associada à subnutrição.

Dessa forma, os resultados encontrados em nosso estudo seguem esta mesma linha, pois o grupo baixo peso (G1) apresentou uma correlação muito alta positiva ($r=0,9$; $p=0,001$) com IL-4, por outro lado, não teve correlação significativa com IL-2 (Tabela 17). Quando essas correlações foram realizadas com o grupo total (número total de voluntárias), a IL-4 apresentou correlação fraca positiva com percentual de massa magra e correlação fraca negativa com índice de massa corporal, massa gorda em quilos, percentual de massa gorda, massa magra, circunferência de cintura, quadril e braquial, razão cintura-quadril

e pressão arterial diastólica. A única variável que não teve correlação significativa com a IL-4 foi a pressão arterial sistólica, já as demais citocinas (IL-2, IL-6, IL-15 e TNF- α) não mostraram correlação significativa com nenhuma das variáveis antropométricas e hemodinâmicas (Tabela 18).

Dovio et al. (2004) avaliaram indivíduos obesos e não obesos e mostraram que a estimulação dependente de IL-2 apresenta moderada correlação positiva com dieta de carboidrato ($r=0,61$) e níveis séricos de LDL ($r=0,55$) e alta correlação negativa com dieta rica em lipídios ($r= -0,71$).

Lorenzo et al. (2007) não encontraram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de IL-2 e IL-10 quando comparado com indivíduos não obesos. Corroborando com esses resultados, este trabalho não apresentou diferença estatisticamente significativa nas concentrações séricas de IL-2 em comparação com os grupos analisados (G1, G2, G3, G4, G5 e G6). Em contrapartida, sabe-se que a alta concentração de leptina em indivíduos obesos, aumenta a produção de células Th1, que por sua vez, aumenta a produção de IL-2 (TILG e MOSCHEN, 2006).

Silveira (2008) realizou um estudo que utilizou mulheres com as mesmas características do presente trabalho e mostrou significativa correlação positiva de leptina ($r=0,70$; $p<0,01$) e resistina ($r=0,55$; $p<0,01$) com IMC, indicando que quanto maior o IMC, maior a concentração plasmática de leptina e resistina. Essas adipocinas estão envolvidas diretamente com o sistema imune, podendo acarretar prejuízos na resposta imunológica de indivíduos com maior IMC, fazendo com que estes sejam mais susceptíveis à doenças infecciosas e inflamatórias que indivíduos com menor IMC. Entretanto, a concentração plasmática de IL-2 não apresentou alteração em nosso estudo, deste modo, deve-se haver cautela para se concluir como o tecido adiposo modula o sistema imunológico.

Assim como a IL-2, a IL-15 também não apresentou diferença significativa em todas as classificações de IMC neste trabalho, já que na IL-15 as concentrações plasmáticas não foram detectáveis em todos os grupos.

Prévios estudos, *in vitro* e *in vivo*, têm demonstrado efeito da IL-15 no metabolismo de gordura (CARBO et al., 2001; ALVAREZ et al., 2002; QUINN et al., 2005). A IL-15 parece desempenhar um importante papel no eixo endócrino

entre o tecido muscular e adiposo, auxiliando na regulação da composição corporal.

Nielsen et al. (2008) realizaram um estudo avaliando a IL-15 em humanos e camundongos. Os humanos (n=199) foram divididos em quatro grupos distintos de acordo com o índice de massa corporal (IMC < 30 ou \geq 30 Kg/m²) e com o diagnóstico de diabetes tipo 2 (tolerância a glicose normal ou diabético tipo 2). Os camundongos foram divididos em 2 grupos (n=8 em cada grupo), sendo um dos grupos alimentados com dieta normal e o outro com uma dieta contendo alto teor de gordura. O estudo mostrou diminuição na concentração plasmática de IL-15 no grupo obeso sem diabetes quando comparado com o grupo não obeso sem diabetes. Entretanto, não teve diferença significativa na concentração plasmática dos grupos diabéticos e entre os grupos.

Além disso, Nielsen et al. (2008) apresentaram associação negativa entre IL-15 plasmática e gordura corporal independente do diagnóstico do diabetes tipo 2. Adicionalmente, a super expressão de IL-15 no músculo esquelético dos camundongos resultou na diminuição da massa gorda, sugerindo que a IL-15 pode estar envolvida na regulação da gordura corporal. Contrariamente, no presente estudo a IL-15 não apresentou correlação significativa com as variáveis antropométricas e hemodinâmicas (Tabela 17 e 18).

Portanto, de maneira geral, não foram observadas alterações na resposta imunológica de todos os grupos classificados de acordo com índice de massa corporal. Deste modo, a imunologia necessita prontamente de mais investigações para esclarecer as possíveis alterações imunológicas e sua relação com o índice de massa corporal. Esses estudos irão auxiliar os profissionais da área da saúde a direcionar adequadamente o tratamento para esses indivíduos, bem como medidas preventivas.

6- CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Concluimos neste estudo que:

- O percentual de eritrócitos, o número total dos leucócitos, o número relativo das diferentes populações leucocitárias e a concentração sérica das citocinas IL-2, IL-6, IL-15 e TNF- α não apresentaram alterações estatisticamente significativas em comparação com os diferentes índices de massa corporal.
- As mulheres que tinham IMC > 40 Kg/m² foram as únicas que apresentaram alterações significativas nos valores absolutos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos, mostrando que há modulação do excesso de peso em relação a essas células.
- O neutrófilo foi a população leucocitária que apresentou melhores correlações com as variáveis antropométricas e hemodinâmicas.
- Verificou-se que mulheres que tem IMC muito alto ou muito baixo apresentam maior correlação com alterações negativas no sistema imunológico, apresentando maiores riscos às infecções.
- Pode ser observado correlações significativas entre a IL-4 e as variáveis antropométricas e hemodinâmicas.
- De maneira geral, não foi observado alteração na resposta imunológica nos diferentes índices de massa corporal. Estes resultados mostram que, mulheres adultas com diferentes índices de massa corporal e que ainda não apresentam comorbidades associadas (diabetes mellitus, hipertensão grave, hipotireoidismo, dislipidemia ou nenhuma outra patologia), não acarretam grandes alterações sistêmicas nos parâmetros imunológicos, mas sugerem uma inflamação crônica subclínica.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 2ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia celular e molecular**. 4 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

AHMAD, S. Hormone links asthma and obesity. **Nature Rev Immunol**, 7:578-578, 2007.

ALMAWI, W.Y.; TAMIM, H.; AZAR, S.T. T helper type 1 and 2 cytokines mediate the onset and progression of type I (insulin-dependent) diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, 84:1497-1502, 1999.

ALVAREZ, B.; CARBO, N.; LOPEZ-SORIANO, J.; DRIVDAHL, R.H.; BUSQUETS, S.; LOPEZ-SORIANO, F.J.; ARGILES, J.M.; QUINN, L.S. Effects of interleukin-15 on adipose tissue mass in rodent obesity models: evidence for direct IL-15 action on adipose tissue. **Biochim Biophys Acta**, 1570:33-37, 2002.

ALVAREZ-CORDERO, R. Treatment of clinically severe obesity, a public health problem: introduction. **World Journal Surgery**, 22:905-906, 1998.

ARGILÉS, J.M.; LÓPEZ-SORIANO, J.; ALMENDRO, V.; BUSQUETS, S.; LÓPEZ-SORIANO, F.J. Cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue: a link with obesity? **Med Res Rev**, 25(1):49-65, 2005.

ARONNE, L.J. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. **Obes Res**, 10:105S-115S, 2002.

ATÈGBO, J.M.; GRISSA, O.; YESSOUFOU, A.; HICHAMI, A.; DRAMANE, K.L.; MOUTAIROU, K.; MILED, A.; GRISSA, A.; JERBI, M.; TABKA, Z.; KHAN, N.A. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. **J Clin Endocrinol Metab**, 91:4137-4143, 2006.

BACH-NGOHOU, K.; NAZIH, H.; NAZIH-SANDERSON, F.; ZAIR, Y.; LECARRER, D.; KREMPH, M.; BARD, J.M. Negative and independent influence of apolipoprotein E on C-reactive protein (CRP) concentrations in obese adults. Potential anti-inflammatory role of apoE in vivo. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 25(12):1752-1758, 2001.

BANFI, G.; DOLCI, A. Preanalytical phase of sport biochemistry and haematology. **J Sports Med Phys Fitness**, 43(2):223-230, 2003.

BELANGER, C.; LUU-THE, V.; DUPONT, P.; TCHÉMOF, A. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism. **Horm Metab Res**, 34:737-745, 2002.

BERNE, R.M.; LEVY, M.N.; KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A. **Fisiologia**. 5ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

BLOOM, S. Hormonal regulation of appetite. **Obes Rev**, 8(1):63-65, 2007.

BOUCHARD, C. **Atividade física e obesidade**. 1ed. Barueri: Manole, 2003.

BRUTON, J.D.; BAMFORD, R.N.; PETERS, C.; GRANT, A.J.; KURYS, G.; GOLDMAN, C.K.; BRENNAN, J.; ROESSLER, E.; WALDMANN, T.A. A lymphokine, provisionally designated interleukin Tand produced by a human adult T cell leukemia line, stimulates T cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. **Proc Natl Acad Sci USA**, 91:4935–4939, 1994.

BULLO, M.; GARCIA-LORDA, P.; SALAS-SALVADO, J. Plasma soluble tumor necrosis factor alpha receptors and leptin levels in normal-weight and obese women: effect of adiposity and diabetes. **Eur J Endocrinol**, 146:325–331, 2002.

BUNCHAFT, G.; KELLNER, S.R.O. **Estatística sem mistérios**. 2ed. Petrópolis: Vozes, v.2,1999.

CAIMI, G.; LO PRESTI, R.; MONTANA, M.; SERRA, A.; GRIFO, G.; CANINO, B.; CATANIA, A.; SARNO, A. Diabetes mellitus: mean erythrocyte aggregation, glycometabolic pattern, red cell Ca^{2+} content, and erythrocyte membrane dynamic properties. **Microvasc Res**, 46(3):401-405, 1993.

CAIMI, G.; LO PRESTI, R.; SERRA, A.; CATANIA, A.; D'ASARO, S.; VERGA, S.; BUSCEMI, S.; SARNO, A. Rheological determinants and red cell lipidic pattern in essential obesity, in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and in obese subjects with impaired glucose tolerance (IGT). **Microcirc Endothelium Lymphatics**, 7(4-6):293-304, 1991.

CALLE, E.E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Rev Cancer**, 4:579-591, 2004.

CANCELLO, R.; CLÉMENT, K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. **BJOG**, 113(10):1141-1147, 2006.

CARBO, N.; LOPEZ-SORIANO, J.; COSTELLI, P.; ALVAREZ, B.; BUSQUETS, S.; BACCINO, F.M.; QUINN, L.S.; SOPEZ-SORIANO, F.J.; ARGILES, J.M. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. **Biochim Biophys Acta**, 1526:17-24, 2001.

CARLYLE, M.; JONES, O.B.; KUO, J.J.; HALL, J.E. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. **Hypertension**, 39:496-501, 2002.

CARROLL, S.; DUDFIELD, M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? **Sports Med**, 34(6):371-418, 2004.

CARSON, W.E.; GIRI, J.G.; LINDEMANN, M.J.; LINETT, M.L.; AHDIEH, M.; PAXTON, R.; ANDERSON, D.; EISENMANN, J.; GRABSTEIN, K.; CALIGIURI, M.A. Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. **J Exp Med**, 180:1395–1403, 1994.

CARTIER, A.; LEMIEUX, I.; ALMÉRAS, N.; TREMBLAY, A.; BERGERON, J.; DESPRÉS, J. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in men. **J Clin Endocrinol Metab**, 93(5):1931-1938, 2008.

CAZZOLA, R.; RONDANELLI, M.; RUSSO-VOLPE, S.; FERRARI, E.; CESTARO, B. Decreased membrane fluidity and altered susceptibility to peroxidation and lipid composition in overweight and obese female erythrocytes. **J Lipid Res**, 45:1846-1851, 2004.

CESARI, M.; PENNINX, B.W.J.H.; NEWMAN, A.B.; KRITCHEVSKY, S.B.; NICKLAS, B.J.; SUTTON-TYRRELL, K.; RUBIN, S.M.; DING, J.; SIMONSICK, E.M.; HARRIS, T.B.; PAHOR, M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the health ABC study. **Circulation**, 108: 2317–2322, 2003.

CHAN, D.C.; WATTS, G.F.; BARRETT, H.R.; BEILIN, L.J.; MORI, T.A. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. **Clin Chem**, 48:877-883, 2002.

CHAN, D.C.; WATTS, G.F.; BARRETT, P.H.R.; BURKE, V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. **Q J Med**, 96:441-447, 2003.

CHIDA, D.; OSAKA, T.; HASHIMOTO, O.; IWAKURA, Y. Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in Young mice. **Diabetes**, 55:971-977, 2006.

CIOLAC, E.G.; GUIMARÃES, G.V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Rev Bras Med Esporte**, 10(4):319-324, 2004.

CLAUDINO, A.M.; ZANELLA, M.T. **Guia de transtornos alimentares e obesidade**. Barueri: Manole, 2005.

DALLMAN, M.F.; PECORARO, N.; AKANA, S.F.; la FLEUR, S.E.; GOMEZ, F.; HOUSHYAR, H.; BELL, M.E.; BHATNAGAR, S.; LAUGERO, K.D.; MANALO, S. Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food”. **PNAS**, 100(20):11696-11701, 2003.

DÂMASO, A. **Obesidade**. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

- DAS, U.N. Is obesity an inflammatory condition? **Nutr**, 17:953–966, 2001.
- DE SOUZA, C.T.; ARAUJO, E.P.; BORDIN, S.; ASHIMINE, R.; ZOLLNER, R.L.; BOSCHERO, A.C.; SAAD, M.J.A.; VELLOSO, L.A. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology**, 146:4192–4199, 2005.
- DESPRÉS, J.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**, 444:881-887, 2006.
- DOVIO, A.; CARAMELLO, V.; MASERA, R.G.; SARTORI, M.L.; SABA, L.; TINIVELLA, M.; PROLO, P.; TERMINE, A.; AVAGNINA, P.; ANGELI, A. Natural killer cell activity and sensitivity to positive and negative modulation in uncomplicated obese subjects: relationships to leptin and diet composition. **Int J Obes**, 28:894-901, 2004.
- ECKHARDT, C.L.; TORHEIM, L.E.; MONTEERRUBIO, E.; BARQUERA, S.; RUEL, M.T. The overlap of overweight and anaemia among women in three countries undergoing the nutrition transition. **Eur J Clin Nutr**, 62(2):238-46, 2008.
- EIKELIS, N.; SCHLAICH, M.; AGGARWAL, A.; KAYE, D.; ESLER, M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. **Hypertension**, 41:1072-1079, 2003.
- ELLIS, K.J. Human body composition: in vivo methods. **Physiol Rev**, 80:649-680, 2000.
- ENRIORI, P.J.; EVANS, A.E.; SINNAYAH, P.; COWLEY, M.A. Leptin resistance and obesity. **Obes**, 14:254S-258S, 2006.
- EVANS, P.E.; ISRAEL, R.G.; FLICKINGER, E.G. O'BRIEN, K.F.; DONNELLY, J.E. Hydrostatic weighing without head submersion in morbidly obese females. **Am J Clinical Nutrition**, 50:400-403, 1989.
- FABRICATORE, A.N.; WADDEN, T.A. Treatment of obesity: an overview. **Clin Diabetes**, 21(2):67-72, 2003.
- FAIN, J.N.; MADAN, A.K.; HILER, M.L.; CHEEMA, P.; BAHOUTH, S.W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. **Endocrinology**, 145:2273-2282, 2004.
- FANTUZZI, G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. **J Allergy Clin Immunol**, 121(2):326-330, 2008.
- FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, 115(5):911-919, 2005.

FAROOQI, I.S.; MATARESE, G.; LORD, G.M.; KEOGH, J.M.; LAWRENCE, E.; AGWU, C.; SANNA, V.; JEBB, S.A.; PERNA, F.; FONTANA, S.; LECHLER, R.I.; DePAOLI, A.M.; O'RAHILLY, S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. **J Clin Invest**, 110:1093-1103, 2002.

FAROOQI, I.S.; O'RAHILLY, S. Genetics factors in human obesity. **Obes Rev**, 8(1):37-40, 2007.

FELDMANN, M. Many cytokines are very useful therapeutic targets in disease. **J Clin Invest**, 118(11):3533-3536, 2008.

FISBERG, M. **Obesidade na infância e adolescência**. 1ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.

FORD, E.S. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. **Diabetes Care**, 22:1971-1977, 1999.

FOX, K.R.; HILLSDON, M. Physical activity and obesity. **Obes Rev**, 8(1):115-121, 2007.

FRANSSSEN, R.; MONAJEMI, H.; STROES, E.S.G.; KASTELEIN, J.J.P. Obesity and dyslipidemia. **Endocrinol Metab Clin N Am**, 37(3):623-633, 2008.

FRASER, D.A.; THOEN, J.; BONDHUS, S.; HAUGEN, M.; RESELAND, J.E.; DJOSELAND, O.; FORRE, O.; KJELDSEN-KRAGH, J. Reduction in serum leptin and IGF-1 but preserved lymphocyte numbers and activation after a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. **Clin Exp Rheumatol**, 18:209-214, 2000.

FRUBECK, G.; GÓMEZ-AMBROSE, J.; MURUZÁBAL, F.J.; BURELL, M.A.; The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. **Am J Physiol**, 280:E827-E847, 2001.

GALASSI, A.; REYNOLDS, K.; HE, J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. **Am J Med**, 119:812-819, 2006.

GIRARD, D.; PAQUET, M.E.; PAQUIN, R.; BEAULIEU, A.D. Differential effects of interleukin-15 (IL-15) and IL-2 on human neutrophils: Modulation of phagocytosis, cytoskeleton rearrangement, gene expression, and apoptosis by IL-15. **Blood**, 88:3176-3184, 1996.

GIRI, J.G.; AHDIEH, M.; EISENMAN, J.; SHANEBECK, K.; GRABSTEIN, K.; KUMAKI, S.; NAMEN, A.; PARK, L.S.; COSMAN, D.; ANDERSON, D. Utilization of the b and g chain of the IL-2 receptor by the novel cytokine IL-15. **EMBO J**, 13:2822-2830, 1994.

GOEBEL, M.U.; MILLS, P.J.; IRWIN, M.R.; ZIEGLER, M.G. Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α Production After Acute Psychological Stress,

Exercise, and Infused Isoproterenol: Differential Effects and Pathways. **Psych Med**, 62:591-598, 2000.

GRABSTEIN, K.; EISENMAN, J.; SHANEBECK, K.; RAUCH, C.; SRINIVASAN, S.; FUNG, V.; BEERS, C.; RICHARDSON, J.; SCHOENBORN, M.A.; AHDIEH, M.; JOHNSON, L.; ALDERSON, M.R.; WATSON, J.D.; ANDERSON, D.M.; GIRI, J.G. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the b chain of the interleukin-2 receptor. **Science**, 264:965-968, 1994.

GRIMBLE, R.F. Malnutrition and the immune response. 2. Impact of nutrients on cytokine biology in infection. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 88(6):615-619, 1994.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia médica**. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

HALL, G.V.; STEENSBERG, A.; MASSIMO, S.; FISCHER, C.; KELLER, C.; SCHJERLING, P.; HISCOCK, N.; MOLLER, K.; SALTIN, B.; FEBBRAIO, M.A.; PEDERSEN, B.K. Interleukin-6 stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. **J Clin Endocrinol Metabolism**, 88(7):305-310, 2003.

HALL, J.E. The kidney, hypertension, and obesity. **Hypertension**, 41:625-633, 2003.

HAMANO, N.; TERADA, N.; MAESAKO, K., et al. Effect of female hormones on the production of IL-4 and IL-13 from peripheral blood mononuclear cells. **Acta Otolaryngol**, 537:27-31, 1998.

HAN, T.S.; van LEER, E.M.; SEIDELL, J.C.; LEAN, M.E.J. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. **BMJ**, 311:1401-1405, 1995.

HANSEN, L.K.; GRIMM, R.H.Jr.; NEATON, J.D. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. **Int J Epidemiol**, 19:881-888, 1990.

HANSSON, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med**, 352:1685-1695, 2005.

HAUSER, C.; BENETTI, M.; REBELO, F.P.V. Estratégias para o emagrecimento. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, 6(1):72-81, 2004.

HERISHANU, Y.; ROGOWSKI, O.; POLLIACK, A.; MARILUS, R. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. **Eur J Haematol**, 76:516-520, 2006.

HOTAMISLIGIL, G.S.; ARNER, P.; CARO, J.F.; ATKINSON, R.L.; SPIEGELMAN, B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis

factor- α in human obesity and insulin resistance. **J Clin Invest**, 95:2409-2415, 1995.

HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, 444:860-867, 2006.

HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammatory pathways and insulin action. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 27(suppl 3):S53–S55, 2003.

HOTAMISLIGIL, G.S.; BUDAVARI, A.; MURRAY, D.; STIEGELMAN, B.M. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. **J Clin Invest**, 94:1543-1549, 1994a.

HOTAMISLIGIL, G.S.; MURRAY, D.L.; CHOY, L.N.; SPIEGELMAN, B.M. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. **Proc Natl Acad Sci USA**, 91:4854–4858, 1994b.

HOTAMISLIGIL, G.S.; PERALDI, P.; BUDAVARI, A.; ELLIS, R.; WHITE, M.F.; SPIEGELMAN, B.M. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. **Science**, 271:665-668, 1996.

HUFFMAN, K.M.; SLENTZ, C.A.; BALES, C.W.; HOUMARD, J.A.; KRAUS, W.E. Relationships between adipose tissue and cytokine responses to a randomized controlled exercise training intervention. **Metabolism Clinical and Experimental**, 57(4):577-583, 2008.

INOUYE, K.E.; SHI, H.; HOWARD, J.K.; DALY, C.H.; LORD, G.M.; ROLLINS, B.J.; FLIER, J.S. Absence of CC chemokine ligand 2 does not limit obesity-associated infiltration of macrophages into adipose tissue. **Diabetes**, 56:2242-2250, 2007.

JEBB, S.A. Dietary determinants of obesity. **Obes Rev**, 8(1):93-97, 2007.

KAHN, S.E. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, 86:4047-4058, 2001.

KAHN, S.E.; HULL, R.L.; UTZSCHNEIDER, K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, 444:840-846, 2006.

KAHN, S.E. et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. **Diabetes**, 42:1663-1672, 1993.

KEANEY, J.F.; LARSON, M.G.; VASAN, R.S.; WILSON, P.W.F.; LIPINSKA, I.; COREY, D.; MASSARO, J.M.; SUTHERLAND, P.; VITA, J.A.; BENJAMIN, E.J. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 23:434-439, 2003.

KELLEY, D.S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. **Nutrition**, 17(7-8):669-673, 2001.

KELLY, D.A. The use of anti-interleukin-2 receptor antibodies in pediatric liver transplantation. **Pediatr Transplant.**, 5(6):386-9, 2001.

KERN, P.A.; SAGHIZADEH, M.; ONG, J.M.; BOSCH, R.J.; DEEM, R.; SIMSOLO, R.B. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. **J Clin Invest**, 95(5):2111-2119, 1995.

KIRSCHNER, M.A.; SAMOJLIK, E.; DREJKA, M.; SZMAL, E.; SCHNEIDER, G.; ERTEL, N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, 70:473-479, 1990.

KISSEBAH, A.H. Central obesity: measurement and metabolic effects. **Diabetes Rev**, 5:8-20, 1997.

KOCH, F.; SEPA, A.; LUDVIGSSON, J. Psychological stress and obesity. **J Pediatr**, in press 2008.

KULLO, I.J.; HENSRUD, D.D.; ALLISON, T.G. Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (<25, 25-30, ≥30). **Am J Cardiol**, 89:1441-1443, 2002.

LAMBERS, S.; LAETHEM, C.V.; ACKER, K.V.; CALDERS, P. Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. **Clinical Rehabilitation**, 22:483-492, 2008.

LAW, C.; POWER, C.; GRAHAM, H.; MERRICK, D. Obesity and health inequalities. **Obes Rev**, 8(1):19-22, 2007.

LEIBEL, R.L.; ROSENBAUM, M.; HIRSCH, J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. **N Engl J Med**, 332(10):621-628, 1995.

LENG, S.X.; McELKANEY, J.E.; WALSTON, J.D.; XIE, D.; FEDARKO, N.S.; KUCHEL, G.A. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 63:879-884, 2008.

LESHAN, R.L.; BJÖRNHOLM, M.; MÜNZZBERG, H.; MYERS Jr, M.G. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. **Obes**, 14(5):208S-212S, 2006.

LEVY, Y.; ELIAS, N.; COGAN, U.; YESHURUN, D. Abnormal erythrocyte rheology in patients with morbid obesity. **Angiology**, 44(9):713-717, 1993.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, 420:868-874, 2002.

LOPEZ-SORIANO, J.; CHIELLINI, C.; MAFFEI, M.; GRIMALDI, P.A.; ARGILES, J.M. Roles of skeletal muscle and peroxisome proliferator-activated receptors in the development and treatment of obesity. **Endocrine Reviews**, 27(3):318-329, 2006.

LORENZO, A.; GOBBO, V.D.; PREMROV, G.; BIGIONI, M.; GALVANO, F.; RENZO, L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? **Am J Clin Nutr**, 85:40-45, 2007.

LUMENG, C.N.; BODZIN, J.L.; SALTIEL, A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J Clin Invest**, 117:175-184, 2007.

MANNINO, D.M.; MOTT, J.; FERDINANDS, J.M.; CAMARGO Jr, C.A.; FRIEDMAN, M.; GREVES, H.M.; REDD, S.C. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). **Int J Obes (Lond)**, 30(1):6-13, 2006.

MARCEAU, P.; BIRON, S.; HOULD, F.-S.; MARCEAU, S.; SIMARD, S.; THUNG, S.N.; KRAL, J.G. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, 84(5):1513-1517, 1999.

MARCOS, A. Eating disorders: a situation of malnutrition with peculiar changes in the immune system. **Eur J Clin Nutr**, 54(suppl 1):S61-S64, 2000.

MARTI, A.; MARCOS, A.; MARTINEZ, J.A. Obesity and immune function relationships. **Obes Rev**, 2(2):131-140, 2001.

MATSUDO, S.M.; MATSUDO, V.K.R. **Atividade física e obesidade: prevenção e tratamento**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

MATTHYS, P.; BILLIAU, A. Cytokines and cachexia. **Nutrition**, 13:763-70, 1997.

MCLEAN, K.P.; SKINNER, J.S. Validity of futrex-5000 for body composition determination. **Med Sci Sports Exerc**, 24(2):253-258, 1992.

MELIÁN, A.; GENG, Y.J.; SUKHOVA, G.K.; LIBBY, P.; PORCELLI, S.A. CD1 expression in human atherosclerosis: a potential mechanism for T cell activation by foam cells. **Am J Pathol**, 155:775-786, 1999.

MOLLER, D.E. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. **Trends Endocrinol Metab**, 11:212-217, 2000.

NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature**, 420:846-852, 2002.

NIELSEN, A.R.; HOJMAN, P.; ERIKSTRUP, C.; FISCHER, C.P.; PLOMGAARD, P.; MOUNIER, R.; MORTENSEN, O.H.; BROHOLM, C.; TAUDORF, S.; KROGH-MADSEN, R.; LINDEGAARD, B.; PETERSEN, A.M.W.; GEHL, J.; PEDERSEN, B.K. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. **J Clin Endocrinol Metab**, 93(11):4486-4493, 2008.

NIELSEN, A.R.; MOUNIER, R.; PLOMGAARD, P.; MORTENSEN, O.H.; PENKOWA, M.; SPEERSCHNEIDER, T.; PILEGAARD, H.; PEDERSEN, B.K. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fibre type composition. **J Physiol**, 584:305-312, 2007.

NIEMAN, C.; HENSON, D.A.; NEHLSEN-CANNARELLA, S.L.; EKKENS, M.; UTTER, A.C.; BUTTERWORTH, D.E.; FAGOAGA, O.R. Influence of obesity on immune function. **J Am Diet Assoc**, 99:294-299, 1999.

NIETO, F.J.; SZOKLO, M.; FOLSOM, A.R.; ROCK, R.; MERCURI, M. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Am J Epidemiol**, 136:525–537, 1992.

North American Association for the Study of Obesity; National Heart, Lung, and Blood Institute. **The practical guide identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults**. Bethesda: National Institutes of Health, 2000.

NOVA, E.; SAMARTÍN, S.; GÓMEZ, S.; MORANDÉ, G.; MARCOS, A. The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders. **Eur J Clin Nutr**, 56(suppl 3):S34-S37, 2002.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde**. Brasília: OPAS, 2003.

O'ROURKE, R.W.; KAY, T.; LYLE, E.A.; TRAXLER, S.A.; DEVENEY, C.W.; JOBE, B.A.; ROBERTS Jr, C.T.; MARKS, D.; ROSENBAUM, J.T. Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity. **Clin Exp Immunol**, 146(1):39-46, 2006.

PARK, S.H.; PARK, J.Y.; YU, R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. **Diabetes Res Clin Pract** 69(1):29–35, 2005.

PATEL, K.D.; CUVELIER, S.L.; WIEHLER, S. Selectins: critical mediators of leukocyte recruitment. **Semin Immunol**, 14(2):73-81, 2002.

PAUSOVA, Z.; DESLAURIERS, B.; GAUDET, D.; TREMBLAY, J.; KOTCHEN, T.A. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. **Hypertension**, 36:14-19, 2000.

PEDERSEN, B.K.; NIEMAN, D.C. Exercise immunology: integration and regulation. **Trends Immunol Today**, 19(5):204-206, 1998.

PETERSEN, A.M.W.; PEDERSEN, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**, 98:1154-1162, 2005.

PIETILÄINEN, K.H.; KAPRIO, J.; BORG, P.; PLASQUI, G.; YKI-JÄRVINEN, H.; KUJALA, U.M.; ROSE, R.J.; WESTERTERP, K.R.; RISSANEN, A. Physical inactivity and obesity: a vicious circle. **Obes**, 16:409-414, 2008.

PI-SUNYER, F.X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. **Obes Res**, 10(2):97S-104S, 2002.

PLAYFAIR, J.H.L.; LYDYARD, P.M. **Imunologia Médica**. Ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1999.

PLUMB, J.; BRAWER, R.; BRISBON, N. The interplay of obesity and asthma. **Curr Allergy Asthma Rep**, 7(5):385-389, 2007.

POLONSKY, K.S.; GIVEN, B.D.; VAN CAUTER, E. Twenty-four-hour profiles and patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. **J Clin Invest**, 81:442-448, 1988.

POULIOT, M.C.; DESPRE'S, J.P.; LEMIEUX, S.; MOORJANI, S.; BOUCHARD, C.; TREMBLAY, A.; NADEAU, A.; LUPIEN, P.J. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. **Am J Cardiol**, 73:460-468, 1994.

PRENTICE, A. Are defects in energy expenditure involved in the causation of obesity? **Obes Rev**, 8(1):89-91, 2007.

PRESTES, J.; DONATTO, F.F.; DIAS, R.; FROLLINI, A.B.; CAVAGLIERI, C.R. Papel da interleucina-6 como um sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício físico. **Fitness & Performance Journal**, 5(6):348-353, 2006.

QUINN, L.S.; HAUGK, K.L.; GRABSTEIN, H. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle. **Endocrinology**, 136:3669-3672, 1995.

QUINN, L.S.; STRAIT-BODEY, L.; ANDERSON, B.G.; ARGILES, J.M.; HAVEL, P.J. Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: evidence for a skeletal muscle-to-fat signaling pathway. **Cell Biol Int**, 29:449-457, 2005.

RAHMOUNI, K.; CORREIA, M.L.G.; HAYNES, W.G.; MARK, A.L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. **Hypertension**, 45:9-14, 2005.

REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, 37:1595-1607, 1988.

ROCHA, Z.V.; FOLCO, E.J.; SUKHOVA, G.; SHMIZU, K.; GOTSMAN, I. Interferon- γ , a Th1 cytokine, regulates fat inflammation. **Cir Res**, 103:467-476, 2008.

RODRÍGUEZ, L.; GONZÁLEZ, C.; FLORES, L.; JIMÉNEZ-ZAMUDIO, L.; GRANIEL, J.; ORTRIZ, R. Assessment by flow cytometry of cytokine production in malnourished children. **Clin Diagn Lab Immunol**, 12(4):502-507, 2005.

ROSE, D.P.; KOMNINO, D.; STEPHENSON, G.D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. **Obes Rev**, 5:153-165, 2004.

ROSS, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. **N Engl J Med**, 340(2):115-126, 1999.

SAMOCHA-BONET, D.; LICHTENBERG, D.; TOMER, A.; DEUTSCH, V.; MARDI, T.; GOLDIN, Y.; ABU-ABEID, S.; SHENKERMANN, G.; PATSHORNIK, H.; SHAPIRA, I.; BERLINER, S. Enhanced erythrocyte adhesiveness/aggregation in obesity corresponds to low-grade inflammation. **Obes Res**, 11(3):403-407, 2003.

SARIS, W.H. Exercise with or without dietary restriction and obesity treatment. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 19(4):S113-S116, 1995.

SAVINO, W. The thymus gland is a target in malnutrition. **Eur J Clin Nutr**, 56(suppl 3):S46-S49, 2002.

SCHERER, P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. **Diabetes**, 55:1537-1545, 2006.

SCHWARTZ, J.; WEISS, S.T. Host and environmental factors influencing the peripheral blood leukocyte count. **Am J Epidemiol**, 134:1402-1409, 1991.

SEIDELL, J.C.; PÉRUSSE, L.; DESPRÉS, J.; BOUCHARD, C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec family study. **Am J Clin Nutr**, 74:315-321, 2001.

SHOELSON, S.E.; LEE, J.; GOLDFINE, A.B. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest**, 116(7):1793-1801, 2006.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica: para as ciências do comportamento**. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1975.

SILBERNAGL, S.; DESPOPOULOS, A. **Fisiologia**. 5ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

SILVEIRA, M.R. **Correlação entre índice de massa corporal e concentração plasmática de adipocinas em mulheres sedentárias**. 93f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, 2008.

SIRONI, A.M.; GASTALDELLI, A.; MARI, A.; CIOCIARO, D.; POSTANO, V.; BUZZIGOLI, E.; GHIONE, S.; TURCHI, S.; LOMBARDI, M.; FERRANNINI, E. Visceral fat in hypertension. **Hypertension**, 44:127-133, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). III diretrizes brasileira sobre dislipidemia e diretrizes de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, 77(sup.III):1-48, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH); SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC); SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM); SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD); ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO SOBRE A OBESIDADE (ABESO). I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Cardio**, 84(supl I), 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH); SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC); SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). IV diretrizes brasileiras de hipertensão, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH). IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardio**, 82(supl 4), 2004.

STEENSBERG, A.; VAN HALL, G.; OSADA, T.; SACCHETTI, M.; SALTIN, B.; PEDERSEN, B.K. Production of IL-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma IL-6. **J. Physiol. (Lond.)**, 529:237-242, 2000.

STITES, D.P.; TERR, A.I.; PARSLOW, T.G. **Imunologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

STOLK, R.P.; WINK, O.; ZELISSEN, P.M.; MEIJER, R.; VAN GILS, A.P.; GROBBEE, D.E. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 25(9):1346-1351, 2001.

TILG, H.; KASER, A.; MOSCHEN, A.R. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. **Liver International**, 26:1029-1039, 2006.

TILG, H.; MOSCHEN, A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Rev**, 6:772-783, 2006.

TONGJIAN, Y.; YANG, R.; LYLES, M.F.; GONG, D.; NICKLAS, B.J. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 288:E741-E747, 2005.

VALENSI, P.; PARIES, J.; MAHEO, P.; GAUDEY, F.; ATTALI, J.R. Erythrocyte rheological changes in obese patients: influence of hyperinsulinism. **Int J Obes Metab Disord**, 20:814-819, 1996.

VAN GAAL, L.F.; MERTENS, I.L.; DE BLOCK, C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**, 444(7121):875-880, 2006.

VAZAROVA, B.; WEYER, C.; HANSON, K.; TATARANNI, P.A.; BOGARDUS, C.; PRATLEY, R.E. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. **Obes Res**, 9:414-417, 2001.

VIEIRA, V.J.; RONAN, A.M.; WINDT, M.R.; TAGLIAFERRO, A.R. Elevated adiponectin in healthy obese women. **Am J Clin Nutr**, 82:504-509, 2005.

VOLKOW, N.D.; WISE, R.A. How can drug addiction help us understand obesity? **Nature Neuroscience**, 8(5):555-560, 2005.

WAJCHENBERG, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr Rev**, 21(6):697-738, 2000.

WALLENIUS, V.; WALLENIUS, K.; AHREN, B.; RUDLING, M.; CARLSTEN, H.; DICKSON, S.L.; OHLSSON, C.; JANSSON, J.O. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. **Nat Med**, 8(1):75-79, 2002.

WEISBERG, S.P.; McCANN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R.L.; FERRANTE Jr, A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, 112:1796-1808, 2003.

WELLEN, K.E.; HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammation, stress, and diabetes. **J Clin Invest**, 115(5):1111-1119, 2005.

WERNSTEDT, I.; OLSSON, B.; JERNÅS, M.; PAGLIALUNGA, S.; CARLSSON, L.M.S.; SMITH, U.; CIANFLONE, K.; WALLENIUS, K.; WALLENIUS, V. Increased levels of acylation-stimulating protein in interleukin-6-deficient (IL-6^{-/-}) mice. **Endocrinology**, 147:2690-2695, 2006.

WHITE, M. Food access and obesity. **Obes Rev**, 8(1):99-107, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION (ISH). Guidelines statement on management of hypertension. **J Hypertens**, 21:1983-1992, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Life in the 21st century: a vision for all**. Geneve: WHO, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity and overweight: what are overweight and obesity?** Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. Acesso em: 13 agost.2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Geneve: WHO, 2000.

WU, H.; GHOSH, S.; PERRARD, X.D.; FENG, L.; GARCIA, G.E.; PERRARD, J.L.; SWEENEY, J.F.; PETERSON, L.E.; CHAN, L.; SMITH, W.; BALLANTYNE, C.M. T-Cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. **Circulation**, 115:1029-1038, 2007.

YUAN, M.; KONSTANTOPOULOS, N.; LEE, J.; HANSEN, L.; LI, Z.; KARIN, M.; SHOELSON, S.E. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKK β . **Science**, 293:1673–1677, 2001.

ZALDIVAR, F.; WANG-RODRIGUEZ, J.; NEMET, D.; SCHWINDT, C.; GALASSETTI, P.; MILLS, P.J.; WILSON, L.D.; COOPER, D.M. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **J Appl Physiol**, 100:1124-1133, 2006.

ZHOU, Z.; HU, D.; CHEN, J. Association between obesity indices and blood pressure or hypertension: which index is the best? **Public Health Nutr**, 1-11, 2008.

8- ANEXO

8. ANEXO

8.1. Cartaz Utilizado para Divulgação do Estudo



A UNIMEP QUER OUVIR VOCÊ!



Se você, mulher, tem de 18 a 45 anos e não é praticante de atividade física, participe de uma pesquisa da UNIMEP e ganhe:

- Avaliação da composição corporal:**
(% gordura corporal e % massa magra).
- Exame de sangue:**
(hemograma completo, colesterol, triglicérides e glicose);

Para participar entre em contato com:

Anelena: abfrollini@unimep.br / (19)33012796 / 81816191
Gabriel: gatorezan@unimep.br / (19)34225281 / 81259766

ATENÇÃO: NÃO podem participar aquelas que estejam tomando medicamento p/ controle de peso, tenham diabetes, disfunção da tireóide e/ou gestante.

8.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: Caracterização do perfil metabólico, hormonal e imunológico de mulheres.

As informações contidas neste termo foram fornecidas pela Profª. _____ e objetivam firmar um acordo por escrito, mediante o qual a voluntária autoriza sua participação, bem como a utilização das informações e de imagens obtidas na pesquisa para divulgação no meio científico, com total liberdade de participação.

Justificativa: Conhecer o estado nutricional, o perfil metabólico, hormonal e imunológico, os hábitos alimentares e as características sociais, econômicas e culturais de uma população é o primeiro passo para que se desenvolvam medidas de combate aos problemas nutricionais. Essas informações são úteis ao indivíduo, à comunidade, aos serviços de saúde, pois indicam a necessidade de modificação nos hábitos de vida ou de medidas de combate aos problemas carenciais e outras doenças ligadas à nutrição e aos hábitos de vida.

Objetivos: Este projeto pretende investigar a funcionalidade do organismo avaliando o metabolismo, alguns hormônios e o sistema de defesa dessas mulheres, bem como conhecer o estado nutricional, o consumo alimentar e os fatores que interferem no consumo alimentar, por meio de medidas antropométricas, exames laboratoriais e inquérito alimentar, tendo em vista as medidas de controle e combate às doenças ligadas à alimentação inadequada.

Procedimentos:

A pesquisa irá avaliar o estado nutricional e o consumo de alimentos, conforme a explicação seguinte:

1. Antropometria: a avaliação antropométrica será feita por meio das medidas de peso, altura e circunferências (cintura e quadril). Para essas medidas serão utilizadas balança e fita métrica.

2. Questionários: haverá uma entrevista com perguntas sobre a compra, o preparo e o consumo de alimentos, os hábitos de vida e outras questões de relacionadas à alimentação, à saúde e à qualidade de vida. A voluntária terá toda liberdade para responder ou não qualquer uma das perguntas.

3. Exames de sangue: O exame de sangue será realizado na UNIMEP por um técnico em enfermagem capacitado para tal prática e não oferece risco à saúde das pessoas. Se houver necessidade de transporte, a voluntária receberá

assistência. A coleta de sangue poderá gerar algum desconforto e eventualmente manchas vermelhas e inchaço da pele no local da retirada do sangue. Se isso acontecer, a equipe do projeto fornecerá assistência para alívio desses sintomas. No caso de observação de alguma alteração que indique uma possível doença, a voluntária será orientada para consultar um médico especialista e, se necessário, auxiliá-la no tratamento.

Benefícios esperados: Como benefícios, as voluntárias do projeto irão conhecer as funções metabólicas, hormonais e de defesa do seu organismo. Para a população, este estudo irá produzir informações que poderão ser utilizadas para o planejamento de intervenções com a população que apresentar doenças ligadas à alimentação inadequada.

Métodos alternativos existentes: Para este tipo de abordagem outro método seria a retirada de uma amostra (biópsia) de órgãos (linfonodos) localizados principalmente no pescoço, axilas e virilha ou de líquido peritoneal (cavidade da barriga), locais que acumulam células de defesa e apresentam líquidos onde podemos avaliar a concentração de hormônios e outras substâncias. Esta metodologia não é aconselhada para esta etapa do projeto por ser muito invasiva e incômoda para a voluntária.

Grupo controle ou placebo: os dados antropométricos, de consumo alimentar e de exames de laboratório poderão ser comparados com esses mesmos dados obtidos de outros grupos de pessoas desse projeto.

Acompanhamento e assistência: Os voluntários serão acompanhados por todos os docentes do projeto e serão encaminhados aos serviços de saúde para a assistência necessária. Será garantida a voluntária a assistência médica durante e após a participação no projeto, independentemente da sua permanência no mesmo. Toda e qualquer dúvida sobre o projeto será diariamente esclarecida pela equipe do projeto por meio do telefone (19) 3124-1504 ou 3124 1503, do e-mail: ccavagli@unimep.br ou pessoalmente na UNIMEP, Campus Taquaral, Faculdade de Ciência da Saúde, Bloco 2.

Sigilo e utilização dos dados coletados: é garantido ao participante o sigilo das informações obtidas durante o trabalho. Os resultados serão utilizados para fins didáticos e de pesquisa.

Ressarcimento e indenização: As atividades a serem desenvolvidas nesse projeto não implicam em custo para as voluntárias. Entretanto, se surgir alguma despesa decorrente do projeto, como o caso de uma eventual necessidade de pomada para aliviar um possível hematoma decorrente da retirada de sangue, esta será fornecida pela equipe do projeto.

Desistência: As participantes do projeto terão liberdade de desistir em participar da pesquisa em qualquer momento, mesmo que tenha iniciado a responder o questionário ou a avaliação nutricional, sem prejuízo de sua assistência no Projeto.

Desta forma, em virtude das informações que me foram apresentadas e esclarecidas referentes aos procedimentos da pesquisa:

Eu.....,
RG....., residente na rua,
nº....., Piracicaba/SP, telefone....., declaro que concordo em participar como voluntária no projeto: **“Caracterização do perfil metabólico, hormonal e imunológico de mulheres”**. Declaro ainda que recebi todas as informações referentes aos procedimentos da pesquisa.

Piracicaba,, de 200_____

Assinatura da voluntária:_____

8.3. Carta de Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP)

Comitê de Ética em Pesquisa 

Piracicaba, 01 de março de 2006.

Para: Prof. Dr^a. Cláudia Regina Cavaglieri.
De: Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-UNIMEP
Ref.: **Aprovação do protocolo de pesquisa nº 81/05 e indicação de formas de acompanhamento do mesmo pelo CEP-UNIMEP**

Vimos através desta informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMEP, após análise, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 81/05, com o título **"Caracterização do perfil metabólico, hormonal e imunológico de pacientes obesos mórbidos pré e pós cirurgia bariátrica."** sob sua responsabilidade.

O CEP-UNIMEP, conforme as resoluções do Conselho Nacional de Saúde é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos promovidas nesta Universidade.

Portanto, conforme a Resolução do CNS 196/96, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais dos pesquisadores" (VII.13.d). Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP-UNIMEP um relatório anual de seu projeto, até 30 dias após completar 12 meses de atividade, acompanhado de uma declaração de identidade de conteúdo do mesmo com o relatório encaminhado à agência de fomento correspondente.

Agradecemos a atenção e colocamo-nos à disposição para outros esclarecimentos.

Atenciosamente,

Gabriele Cornelli
COORDENADOR

Universidade Metodista de Piracicaba – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-UNIMEP
Rodovia do Açúcar, km 156 – Caixa Postal 68 – CEP: 13400-901 – Piracicaba/SP
Homepage: www.unimep.br/cepesquisa. E-mail: comitedeetica@unimep.br

8.4. Guia para Descrever uma Correlação em Palavras Dado o Valor Numérico (BUNCHAFT; KELLNER, 1999)

Valor de p	Interpretação
0,00 a 0,19	Uma correlação bem fraca
0,20 a 0,39	Uma correlação fraca
0,40 a 0,69	Uma correlação moderada
0,70 a 0,89	Uma correlação forte
0,90 a 1,00	Uma correlação muito forte

8.5. Valores de Referência para as Contagens dos Leucócitos Circulantes para Indivíduos Adultos do Sexo Feminino (Laboratório Fleury)

Células	Valores de Referência
Hematócrito	35 a 47 (%)
Leucócitos Totais	5.000 a 10.000 (células/mm ³)
Linfócitos	1.000 a 5.000 (células/mm ³)
Neutrófilos Totais	1.800 a 8.000 (células/mm ³)
Monócitos	80 a 1.200 (células/mm ³)
Basófilos	0 a 200 (células/mm ³)
Eosinófilos	0 a 600 (células/mm ³)