

  <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-076>

Deise Cristiane Moser

Mestre em Educação Física (UFPR), Bolsista CAPES.
Universidade da Região de Joinville – Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

Roberta Sandoval Prado Fontanella

Especialista em Saúde da Família (UFSC)
Universidade da Região de Joinville – Graduação em Medicina

Débora Delwing-Dal Magro

Doutora em Ciências Biológicas - Bioquímica (UFRGS)
Universidade Regional de Blumenau – Departamento de Ciências Naturais – Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade

Carla Werlang-Coelho

Doutora em Medicina (USP)
Universidade da Região de Joinville – Departamento de Educação Física
Universidade do Estado de Santa Catarina – Departamento de Química

Daniela Delwing-de Lima

Doutora em Ciências Biológicas - Bioquímica (UFRGS)

Universidade da Região de Joinville – Departamento de Medicina – Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

RESUMO

A obesidade grave e suas comorbidades estão associadas a um quadro de meta-inflamação que envolve múltiplos mecanismos subjacentes que atuam sinergicamente na resposta imunometabólica. Pesquisas recentes apontam para o papel central do exercício na modulação da inflamação subclínica crônica, em função da sua capacidade de recuperar a homeostase metabólica, equilibrando o estado redox e a dinâmica de secreção de marcadores anti e pró-inflamatórios, e regulando negativamente a expressão de genes. Do ponto de vista da saúde pública, o desafio é motivar a população com excesso de peso e obesidade a ter uma rotina regular de atividades físicas, considerando que o exercício físico é um componente importante nos programas que visam o tratamento da obesidade e suas comorbidades.

Palavras-Chave: Obesidade, Estresse oxidativo, Imunometabolismo, Inflamação, Expressão gênica, Exercício físico.

1 INTRODUÇÃO

A origem das morbidades associadas à obesidade, dentre elas a hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose, doença intestinal inflamatória, doenças auto-imunes, câncer e síndrome metabólica, está relacionada a alterações metabólicas decorrentes do aumento da resistência insulínica e do estado de inflamação crônica subclínica, ou de baixo grau, também chamado de inflamação metabólica ou meta-inflamação (RUSSO et al., 2021; LI et al., 2018). O termo “meta-inflamação” deriva da aglutinação de duas palavras que representam a inflamação subclínica e a disfunção metabólica desencadeada pela obesidade, uma vez que a sobrecarga metabólica causada pelo excesso de nutrientes e energia é o primeiro gatilho para a resposta inflamatória sistêmica (RUSSO et al., 2021; RINGSEIS et al., 2015).

O excesso no consumo de alimentos (supernutrição) e a obesidade são gatilhos para este estado inflamatório mediado por macrófagos, que são células imunes residentes nos tecidos adiposo e muscular, no cólon e fígado (LI et al., 2018).

A inflamação crônica subclínica se configura, portanto, pelo aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-6, leptina, resistina) e redução das anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, adiponectina) pelo tecido adiposo (HOTAMISLIGIL, 2017; SIPPEL et al., 2014; XU, 2013) reconhecidas como mediadoras e reguladoras de respostas imunes e inflamatórias. Diferentemente da inflamação aguda clássica, que é transitória e apresenta sinais como rubor, edema, dor e calor, na inflamação crônica de baixo grau, a ativação das células imunes e a produção de citocinas pró-inflamatórias acontecem de forma crônica e silenciosa (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). Pioneiros na década de 90, (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993) foram os primeiros a verificar associação entre obesidade e inflamação crônica em modelos animais, identificando maior expressão de TNF α no tecido de ratos obesos do que nos magros. Na ocasião, o conhecimento ainda era incipiente sobre o papel das citocinas no metabolismo energético, bem como sua ligação com o sistema imune e a meta-inflamação.

Com a evolução do conhecimento nesta área, porém, o início, o desenvolvimento e a manutenção da inflamação metabólica da obesidade podem ser explicados por diversos mecanismos, os quais interagem entre si e com as características individuais de cada pessoa. A seguir, são elencados alguns desses mecanismos sob as perspectivas da bioquímica celular e molecular, de modo que permite demonstrar a complexidade desta enfermidade que acomete as pessoas que vivem com obesidade. Por fim, são apresentadas algumas evidências do ponto de vista dos efeitos do exercício físico, considerado uma alternativa relevante para a prevenção e o tratamento eficaz da obesidade e suas comorbidades.

2 PRINCIPAIS MECANISMOS SUBJACENTES À INFLAMAÇÃO CRÔNICA SUBCLÍNICA NA OBESIDADE

2.1 EXPANSÃO E REMODELAMENTO DO TECIDO ADIPOSEO

No universo dos seres eucariotos, os vertebrados são os únicos que possuem células especializadas em estocar calorias, chamadas de adipócitos, cuja estrutura é formada por uma matriz proteica produzida por proteínas que eles mesmos secretam, constituindo um órgão complexo e envolvido na fisiologia humana e na fisiopatologia de algumas doenças (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). O tecido adiposo se distingue no corpo como branco (TAB) e marrom (TAM), diferenciando-se nas funções de estocar a gordura excedente em forma de triglicérides e secretar ácidos graxos livres, e de manter a temperatura corporal central, respectivamente. Enquanto o TAM tem propriedade termogênica, o TAB apresenta alta plasticidade, o que lhe permite se diferenciar em tecido adiposo bege pelo processo de “escurecimento do TAB”, sob condições estimulantes como exercício físico ou exposição ao frio. Este processo, conhecido como *browning*, atribui ao tecido adiposo bege características morfológicas e funcionais muito semelhantes às do TAM, impulsionando a produção

de calor através das ações da proteína desacopladora 1 (UCP-1), localizada dentro da mitocôndria. Conseqüentemente, ocorre aumentos na utilização de glicose, na oxidação de ácidos graxos, e na lipólise de adipócitos bege e marrom. Em contrapartida, promove a redução da glicemia, dos lípides sanguíneos e da massa gorda, e potencializa a sensibilidade à insulina, o que parece ser um caminho promissor para o tratamento de pessoas com obesidade e diabetes tipo 2 (CHENG et al., 2021; LI et al., 2018).

Em relação ao tecido adiposo branco, este pode ser classificado em tecido adiposo subcutâneo e visceral. Ambos se distinguem regionalmente, porém são as diferenças na dinâmica metabólica (secreção de adipocinas, taxas de lipólise e síntese de triglicérides) que explicam por que o tecido adiposo visceral, e não o subcutâneo, tem associação bem documentada com doenças metabólicas (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

O conhecimento sobre a biologia do adipócito modificou rapidamente desde o final da década de 40 até o final dos anos 80, ultrapassando a ideia de um mero tecido conjuntivo composto por gotículas de gordura, e evoluindo para o reconhecimento de sua relevância na homeostase nutricional, mas ainda reduzido à ideia de local para estoque de gorduras (após refeições) e secreção de ácidos graxos livres (durante jejum). Todavia, com a descoberta dos primeiros fatores séricos secretados pelos adipócitos (adipsina, TNF- α e leptina), no final dos anos 80 até meados de 1990, o *status* de órgão endócrino essencial para a homeostase energética lhe foi concedido. A partir de então, impulsionadas pelo aumento na prevalência de obesidade e diabetes tipo 2, novas pesquisas foram corroborando o papel crucial do adipócito na função metabólica e sua influência na homeostase energética e glicêmica. Mais recentemente, novas perspectivas apontaram alguns mecanismos pelos quais os adipócitos se comunicam com outros tecidos, realçando a secreção de adipocinas como o mais comum, e observaram o modo como esse *crosstalk* se altera negativamente em função dos distúrbios metabólicos, e positivamente na presença de fatores restauradores da saúde metabólica. Tal comunicação já foi documentada, por exemplo, entre o tecido adiposo e o sistema linfático, pele, cabelo, coração, vasos sanguíneos, medula, ossos, células hematopoiéticas, tumorais e musculares, confirmando seu papel em diversos processos biológicos (HOTAMISLIGIL, 2017; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

De fato, reconhece-se na literatura que o tecido adiposo orchestra respostas metabólicas, endócrinas e imunes, e que a sensibilidade à insulina é modulada pelos ácidos graxos livres por ele secretados (LI et al., 2018). Sob condições saudáveis, o tecido adiposo mantém equilibradas funções biológicas importantes como a homeostase nutricional, o balanço energético e a reprodução. Entretanto, na condição de supernutrição e obesidade, ocorre um remodelamento disfuncional da estrutura do adipócito devido a sua expansão exacerbada pelo excesso de adiposidade, que vai até o limite de sua matriz proteica. Isto desencadeia alterações fibróticas que lesionam cronicamente o tecido

adiposo e estão associadas à infiltração de células inflamatórias, hipóxia e morte celular, contribuindo para o surgimento da resistência insulínica e deflagrando um processo patológico no metabolismo que está relacionado à obesidade (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

O conhecimento sobre a sequência cronológica dos eventos e sobre todas as instâncias nas quais se desencadeia a inflamação crônica subclínica, desde a infiltração de células inflamatórias no tecido adiposo até a rede de interações que conectam a nutrição excessiva à inflamação crônica, vem sendo construído ao longo do tempo. Há evidências de que diversas células imunes inatas e adaptativas influenciam o perfil inflamatório da célula adiposa na situação de obesidade, de acordo com sua função metabólica e imune, e que a interação entre elas determina o grau de inflamação. Dentre elas, têm-se os neutrófilos, mastócitos, linfócitos B, várias classes de linfócitos T, e macrófagos classicamente ativados (M1), cujo efeito inflamatório induz à resistência insulínica local e sistêmica, e prejudica o metabolismo da glicose. Por outro lado, eosinófilos, células linfóides inatas, células T reguladoras (Treg) e macrófagos alternativamente ativados (M2) têm ação anti-inflamatória e restauram os tecidos e a sensibilidade à insulina. As células Treg, por sua vez, também regulam outras células imunes, incluindo os macrófagos. De fato, as células do sistema imune habitam o tecido gorduroso e desempenham importante papel na sua integridade e dinâmica metabólica, a julgar pela constatação de que macrófagos ali infiltrados são os responsáveis por produzir algumas das citocinas secretadas pelo adipócito, incluindo as pró-inflamatórias como o TNF- α que, antes, acreditava-se ser produzida pela própria célula adiposa (CHENG et al., 2021; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

Os macrófagos integram o sistema imune inato e regulam sua atividade e a homeostase. Ao serem ativados, podem adotar diferentes perfis fenotípicos, polarizando-se em macrófagos pró (M1) ou anti-inflamatório (M2), conforme o estímulo no microambiente celular. A inflamação de baixo grau na obesidade interfere negativamente neste processo, ativando cronicamente os macrófagos e distorcendo seu padrão de polarização, com predominância para o perfil pró-inflamatório (M1) e, como consequência, provocando um desequilíbrio sistêmico dos sinais inflamatórios (LI et al., 2018).

Em condições normais de adiposidade, os macrófagos M2 predominam no tecido adiposo e são responsáveis por remodelar o tecido, além de sintetizar citocinas de ação anti-inflamatória (IL-10 e o antagonista do receptor de IL-1) mediante o comando das interleucinas 4 (IL-4) e 13 (IL-13). Além disso, sob exposição ao frio e estímulo da IL-4, os macrófagos M2 também promovem o aumento da termogênese sistêmica e o gasto energético, além da lipólise no TAB, pelo fato de estimularem a secreção de catecolaminas e, consequentemente, ativarem o TAM e o escurecimento do TAB (CHENG et al., 2021; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). Por outro lado, sob o estresse metabólico da obesidade, embora os macrófagos M2 ainda permaneçam residentes no tecido adiposo, o fato é que ocorre maior infiltração do perfil M1 no tecido devido à polarização anormal dos macrófagos em prol deste perfil

inflamatório. Esses macrófagos, por sua vez, por secretarem uma série de citocinas inflamatórias, dão continuidade ao processo e perpetuam o estado inflamatório previamente instalado (LI et al., 2018; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

Em resumo, os macrófagos M1 e M2 modulam as funções orgânicas e teciduais de maneira distinta, já que secretam citocinas e/ou espécies químicas reativas específicas. A polarização disfuncional dos macrófagos, em favor do perfil pró-inflamatório, retroalimenta o processo de inflamação metabólica e pode resultar em dano tecidual localizado, assim como desencadear a resistência insulínica (LI et al., 2018). De fato, a inflamação crônica pode influenciar a progressão da resistência à insulina, sendo ambas, causa e consequência da obesidade (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

Por fim, é importante notar que os mediadores pró-inflamatórios secretados inicialmente pelos adipócitos expandidos passam a ser, também, sintetizados pelos macrófagos M1 infiltrados, à medida que a expansão do tecido adiposo aumenta. A repercussão disso é que o estado inflamatório crônico iniciado localmente no tecido adiposo torna-se sistêmico e passa a desencadear uma série de doenças e distúrbios metabólicos (RINGSEIS et al., 2015).

2.2 MECANISMOS RELACIONADOS AO ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo caracteriza-se pela formação excessiva de radicais livres, como produtos do metabolismo, podendo ser as espécies reativas de oxigênio (ERO) ou as espécies reativas de nitrogênio (ERN). Quando essa produção ocorre em grande escala e supera a capacidade do sistema antioxidante de neutralizá-los, gera-se um desequilíbrio no balanço oxidante-antioxidante (estado redox) que pode causar danos no nível estrutural das células em função da oxidação de moléculas de lipídios, proteínas, ácidos nucleicos, dentre outras. Como consequência, tem-se o prejuízo das funções biológicas e/ou o desequilíbrio homeostático, além de necrose e apoptose, deixando o organismo vulnerável a diversos distúrbios metabólicos (BLOOMER, 2008).

Tais prejuízos podem ser avaliados pela observação das concentrações de alguns biomarcadores no sangue. O dano lipídico, também chamado de peroxidação lipídica, pode ser mensurado através da análise de isoprostanos, hidroperóxidos lipídicos, malondialdeído, dienos conjugados, LDL-oxidada e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS). O dano proteico pode ser avaliado pelas concentrações de proteínas carboniladas, aminoácidos oxidados e nitrotirosina. Por fim, o dano no DNA é verificado pela análise da oxidação das bases de DNA e da quebra das fitas duplas, e a formação de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) (PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015; BLOOMER, 2008).

Como característica, os radicais livres são muito reativos, apresentam meia-vida curta e concentração muito baixa no organismo, e desempenham duplo papel nos processos metabólicos. Em níveis fisiológicos de concentração, por exemplo, sua formação é essencial para atender diversos processos biológicos, como a sinalização e imunidade celular (defesa contra agentes infecciosos), a regulação redox da transcrição gênica e a apoptose (BLOOMER, 2008; MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022). Mais especificamente, Malenica e Meseldžić (2022) esclareceram que esses radicais reativos ao oxigênio ou nitrogênio interferem em várias reações bioquímicas que acontecem na mitocôndria, citoplasma e membranas celulares, mediando a transferência de elétrons no processo de óxido-redução.

Na condição de obesidade, porém, o *status* metabólico alterado no microambiente dos adipócitos estressados pela sobrecarga lipídica favorece a formação excessiva das espécies radicais, desencadeando o estresse oxidativo e ameaçando a homeostase redox (YE, 2011). A rigor, tanto o estresse oxidativo quanto as respostas imunometabólicas em decorrência deste e da inflamação crônica, têm como denominador comum o excesso de gordura, especialmente aquele localizado no tecido adiposo visceral (ANTUNES et al., 2017). Todavia, a patofisiologia do estresse oxidativo relacionada à obesidade e à inflamação crônica subclínica pode ser explicada sob várias perspectivas, e alguns mecanismos serão descritos a seguir com base em Fernández-Sánchez et al. (2011)

De acordo com os autores, a obesidade é um dos distúrbios que afetam a dinâmica mitocondrial em favor da geração de ERO e instalação do estresse oxidativo. Um mecanismo importante é a oxidação peroxissomal e mitocondrial de ácidos graxos. No interior da célula, a mitocôndria é o local propício para formação de espécies reativas devido ao processo de fosforilação oxidativa, onde um pequeno percentual de elétrons pode provocar a redução parcial de oxigênio e a formação de radicais tóxicos. O aumento da atividade respiratória mitocondrial e a perda de elétrons, resultantes do elevado consumo de oxigênio causado pela sobrecarga mecânica e metabólica da obesidade, também são responsáveis por ativar a produção de radicais como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o superóxido (O_2^-), e o radical hidroxila (OH^-). Sua repercussão implica possíveis alterações no DNA mitocondrial com consequentes anormalidades estruturais e funcionais, assim como depleção de adenosina trifosfato (ATP). No entanto, não se descarta a possibilidade de haver uma disfunção mitocondrial previamente instalada que exacerbe a produção de ERO (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

Neste cenário, o primeiro mecanismo a ser destacado por Fernández-Sánchez et al. (2011) é a atividade inflamatória exacerbada do tecido adiposo hipertrofiado na obesidade. A formação de radicais livres, como o radical ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), por exemplo, é estimulada por fatores como o aumento da secreção de adipocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6, por exemplo) pelos macrófagos e monócitos infiltrados neste tecido, assim como pela atividade da enzima nicotinamida

adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase – NADPH oxidase, que é acionada pela angiotensina II secretada pelo adipócito.

Os danos celulares acumulados em consequência do efeito de pressão das células adiposas, em função da sua hipertrofia, também é um fator gerador de radicais livres nos tecidos, os quais são provocados pelo excesso de adipocinas secretadas, levando ao aumento da taxa de peroxidação lipídica. O mesmo pode acontecer como resultado de dietas ricas em gorduras, em que há alteração no metabolismo do oxigênio, posto que os depósitos de gordura são vulneráveis à oxidação (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

Ao abordar os mecanismos desencadeadores do estresse oxidativo no contexto da inflamação metabólica da obesidade, Malenica e Meseldžić (2022) destacaram a relação bidirecional entre ele e os fatores que o desencadeiam. Segundo as autoras, o complexo esquema de desenvolvimento da resistência insulínica e da inflamação sistêmica, com a geração de moléculas inflamatórias pelos adipócitos e devido aos macrófagos infiltrados no tecido adiposo expandido, provoca a formação dos radicais livres. Estes, numa resposta provocativa, reafirmam a inflamação no tecido adiposo induzindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, como as interleucinas e as moléculas de adesão e, por conseguinte, consolidam a resistência insulínica e a inflamação de forma sistêmica.

Neste contexto, é importante ressaltar a relevância da integridade do estado de sinalização da insulina, que influencia a formação e função das espécies radicais e a homeostase mitocondrial na condição de obesidade. A inflamação nos adipócitos, por provocar uma disfunção na sinalização da insulina, induz a produção crônica de espécies reativas, que é agravada pelo consumo excessivo de alimentos e pela atividade inflamatória dos macrófagos infiltrados no tecido adiposo. Em contrapartida, as espécies radicais também perturbam a via de sinalização da síntese dos receptores de insulina. Em relação às mitocôndrias, a desregulação na sinalização insulínica também perturba o suprimento adequado de energia a elas, reduzindo seu número e funcionalidade. Ocorre que o adipócito, sob déficit de glicose no estado de resistência insulínica, passa a ter nos ácidos graxos livres sua principal fonte de energia, cuja oxidação provoca aumento na produção das espécies reativas. Assim, à medida que a obesidade se agrava, o processo de fosforilação oxidativa da mitocôndria se torna uma fonte significativa de radicais livres, havendo evidências de que a disfunção dessas organelas é a causa para a redução da sensibilidade à insulina (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

O estresse redox e seus danos oxidativos também facilitam o acúmulo de gordura corporal, devido à peroxidação lipídica no tecido adiposo e, também, por estarem envolvidos na adipogênese, no sentido de prejudicar a função de acumulação de gordura do tecido adiposo. A hipertrofia anormal do adipócito na obesidade leva a um estado de baixo suprimento de oxigênio, chamado hipóxia, que incita a célula gordurosa a produzir inúmeras adipocinas, as quais também podem agir sobre diversas

células imunes, além dos macrófagos, e deflagrar a inflamação local e sistêmica, e também o estresse oxidativo. O excesso de radicais livres que deriva desse cenário inflamatório, por fim, reinicia o processo interferindo na dinâmica dessas células imunes ativadas, configurando um ciclo vicioso (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

Paradoxalmente, o estresse oxidativo pode tanto ser a consequência de distúrbios metabólicos ou processos de doença, quanto pode estar envolvido na etiopatogenia de diversas enfermidades associadas à obesidade, estando associado ao início e progressão da aterogênese, doenças cardiovasculares, respiratórias e neurodegenerativas, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e câncer (BLOOMER, 2008). Por um lado, as condições pró-inflamatórias e pró-oxidantes (desordens glicêmicas, lipídicas e inflamatórias) suscitadas pela adiposidade excessiva na obesidade agem como gatilhos do estresse oxidativo. Por outro, o próprio estresse oxidativo funciona como catalisador das desordens moleculares que fundam o desenvolvimento da resistência insulínica, sendo determinante na gênese e progressão de doenças crônicas metabólicas e inflamatórias, incluindo a obesidade, visto que estimula o acúmulo de tecido adiposo. A relação do estresse oxidativo com a obesidade no sentido de “causa e efeito” ainda está sendo estabelecida, porém, é certo que estabelecem uma relação entre si, aparentemente bilateral, e que esta é reversível (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

Em última análise, o balanço redox comprometido é capaz de despertar a inflamação crônica e, juntos, agravam sistemicamente a resistência insulínica que, por sua vez, antecede as complicações metabólicas crônicas de origem inflamatória, estando envolvida na sua patogênese e progressão. Sem dúvida, dentre as doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs), muitas têm em comum o estresse oxidativo como componente de seus processos fisiopatológicos, sejam elas a aterosclerose, a síndrome metabólica, o diabetes, o câncer, os transtornos neurodegenerativos e as doenças cardiovasculares (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022; BARBOSA et al., 2010; GOTTLIEB et al., 2010).

Em contrapartida, a literatura demonstra que os efeitos deletérios do estresse oxidativo no organismo humano podem ser inibidos ou mitigados pelo sistema de defesa antioxidante, o qual pode atuar pela via enzimática e não-enzimática, metabolizando radicais livres e reparando estruturas celulares.

Ao abordar os sistemas de proteção contra a formação de EROs e ERNs, alguns pesquisadores descreveram os mecanismos envolvidos (SIMIONI et al., 2018; BARBOSA et al., 2010; BLOOMER, 2008). Segundo esses autores, o sistema não-enzimático envolve as substâncias antioxidantes de origem endógena ou exógena (dietética), dentre as quais tem-se o ácido úrico, bilirrubinas, N-acetilcisteína, ácido alfa lipóico, tióis (mercaptanos), coenzima Q₁₀, carotenoides, carnitina, flavonoides, resveratrol, selênio e algumas vitaminas (A, C, E). Além disso, fazem parte deste sistema também a classe das proteínas de ligação a metais, isto é, a hemoglobina, mioglobina, ceruloplasmina,

ferritina, lactoferrina, transferrina e metalotioneína. Por outro lado, o sistema enzimático abrange a produção endógena de diversas enzimas como a catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GSH-Px), glutathiona redutase (GR), glutathiona S-transferase (GST), superóxido dismutase (SOD) e suas diferentes formas (Cu-ZnSOD, MnSOD e SOD extracelular).

Mais detalhadamente, as diferentes formas da SOD catalisam a conversão do superóxido em peróxido de hidrogênio, uma espécie que não é considerada radical e nem altamente tóxica, mas que ao interagir com íons metais de transição (cobre e ferro) presentes nos peroxissomos (citosol e organelas intracelulares), pode converter-se (via reação de Fenton) numa espécie altamente reativa chamada de radical hidroxila. Antes que isso aconteça, grande parte do peróxido de hidrogênio é inativado pela ação da enzima GSH-Px (na presença de glutathiona - GSH) e CAT que o convertem, respectivamente, em água+glutathiona dissulfeto (GSSH), e em água+oxigênio. A GR, por sua vez, catalisa a reação que regenera a GSH, utilizando o NADPH como doador de hidrogênio, enquanto a GST viabiliza a reação que permite a ação da GSH como desintoxicante (BLOOMER, 2008).

Para Simioni et al. (2018), a CAT é uma enzima altamente eficiente contra danos oxidativos, capaz de converter rapidamente grandes quantidades de peróxido de hidrogênio a cada segundo. A GSH, por sua vez, atua como protetora intracelular do estresse oxidativo, sendo eficiente na eliminação de radicais de oxigênio. Além disso, desempenha importante como suporte a uma ampla rede de defesa antioxidante. Sintetizando os resultados de 13 artigos originais e de três revisões sobre as funções antioxidantes de origem enzimática e não-enzimática, Irato e Santovito (2021) também destacaram a interligação de enzimas antioxidantes, explicando que o peróxido de hidrogênio catalisado pela SOD é também o substrato da CAT e da GSH-Px.

Por fim, além dos benefícios do sistema antioxidante enzimático para estabilização do balanço redox, Simioni et al. (2018) também destacaram a relevância dos suplementos naturais exógenos e da prática de atividade física regular para a defesa do organismo contra os efeitos deletérios do estresse oxidativo.

2.3 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota humana é um sistema ecológico complexo colonizado por milhares de espécies de micróbios, principalmente bactérias anaeróbicas, com uma diversidade genômica (microbioma) que supera em mais de cem vezes o genoma humano. Esta característica permite que a microbiota apresente grande variedade de atividades bioquímicas e metabólicas que afetam o desenvolvimento da saúde humana. A rigor, a microbiota mantém-se constante ao longo do tempo, mas, pelo fato de interagir com o hospedeiro, ela costuma sofrer influências de fatores como idade, padrão alimentar, estado de saúde, uso de antibióticos (ALBERTS et al., 2017) e de pré ou pró-bióticos, bem como nível de estresse

(BOULANGÉ et al., 2016). Especula-se, inclusive, que a microbiota seja capaz de modular a ação farmacológica de alguns medicamentos prescritos para doenças metabólicas, provocando efeitos clínicos variados (DAO; CLÉMENT, 2017).

Em situações de equilíbrio da microbiota, as bactérias anaeróbicas funcionam numa relação mútua benéfica ao organismo. É o caso da microbiota intestinal, onde auxiliam na digestão dos alimentos e fabricam nutrientes importantes, contribuindo para o funcionamento normal do trato gastrointestinal e dos sistemas imune e adaptativo, além de produzirem moléculas sinalizadoras que interagem com o metabolismo do hospedeiro. Entretanto, o desequilíbrio desse sistema (disbiose), caracterizado pela predominância de micróbios patogênicos e inflamatórios (patobiontes) em detrimento dos micróbios reguladores (simbiontes), pode gerar enfermidades como a obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal, além de doenças cardiovasculares, autoimunes e alérgicas. Os possíveis gatilhos para a disbiose são os fatores ambientais, dentre eles o estresse, a dieta, a presença de infecções, e o uso de antibióticos (ALBERTS et al., 2017; BOULANGÉ et al., 2016) e de metformina (DAO; CLÉMENT, 2017).

Embora muitas questões ainda precisam ser respondidas, a compreensão sobre a composição e funcionamento da microbiota intestinal evoluiu muito com o avanço das técnicas de biologia molecular, como as de sequenciamento genético, identificando-se genes candidatos e mutações por meio dos estudos de associação ampla do genoma (GWAS). Tais avanços, somados ao crescente interesse na investigação dos mecanismos subjacentes à obesidade e suas comorbidades nas últimas décadas, permitiram o desenvolvimento de pesquisas que sugeriram a influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade e do diabetes (BAOTHMAN et al., 2016).

A microbiota intestinal é considerada um órgão endócrino distinto que, através da sua interação no nível molecular com o hospedeiro, tem papel relevante na homeostase energética e imunológica. Portanto, mudanças na sua composição microbial devido a fatores extrínsecos aumentam a susceptibilidade à inflamação subclínica crônica e, conseqüentemente, a doenças metabólicas (BOULANGÉ et al., 2016).

De acordo com Dao e Clément (2017), existe um *crossstalk* entre a microbiota intestinal e o hospedeiro que é observado nas desordens metabólicas, e fica evidente diante das diferenças observadas na composição da microbiota em função da presença da obesidade e suas comorbidades. Essa relação se estabelece à medida que a obesidade afeta não apenas a estrutura, mas sobretudo a funcionalidade da microbiota intestinal na sua capacidade de metabolizar os alimentos e de captar energia dos mesmos, e de regular o sistema imune e a inflamação crônica. Neste sentido, um dos motivos parece ser a baixa diversidade microbiana observada nas populações com obesidade e distúrbios metabólicos, que se mostra associada à urbanização e dietas ocidentais pobres em fibras.

Estas são questões importantes, pois há evidências de que o hábito alimentar de longo prazo e a composição da microbiota afetam, por exemplo, a resposta individual a intervenções dietéticas e à cirurgia bariátrica.

O fato é que a obesidade afeta a integridade da barreira intestinal e estimula a produção de metabólitos (lipopolissacarídeos) pelas bactérias gram-negativas residentes no intestino, os quais provocam efeitos locais no sistema imune e incitam a sinalização de outros tecidos (tecido adiposo) e órgãos (cérebro e fígado). A disrupção da parede intestinal é um evento crítico associado a dietas ricas em gorduras e carboidratos (e pobres em fibras e frutas), que aumenta a permeabilidade da parede do intestino e, por isso, facilita o extravasamento indesejado de compostos produzidos no interior do intestino, como os lipopolissacarídeos. Estes metabólitos (endotoxinas), quando translocados para a circulação sanguínea deflagram a endotoxemia metabólica, infiltram-se em tecidos como o adiposo e o hepático, e provocam uma resposta imune inata pela sinalização do receptor TLR4 e da via NF- κ B. Digno de nota, as concentrações sanguíneas de endotoxinas mostraram-se associadas a aumentos nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- e IL-6 no tecido adiposo (DAO; CLÉMENT, 2017; BOULANGÉ et al., 2016).

Cronicamente, estes mecanismos se associam com a quebra da homeostase metabólica, o início da inflamação subclínica crônica e a gênese da obesidade e da resistência insulínica (DAO; CLÉMENT, 2017; BOULANGÉ et al., 2016). Neste contexto, fica evidente a relevância das vias inflamatórias mediadas pelos lipopolissacarídeos, mostrando que a integridade da microbiota intestinal é fundamental para a saúde metabólica à medida que modula a ingesta calórica, a homeostase energética (acúmulo de gordura), a resposta imune e inflamatória, e a sensibilidade à insulina.

2.4 MECANISMOS RELACIONADOS À EXPRESSÃO GÊNICA

Inicialmente, é pertinente esclarecer que a expressão gênica se refere processo no qual o material genético contido na molécula de DNA (ácido desoxirribonucleico) é expresso a partir da produção de RNAs (ácidos ribonucleicos) e proteínas, a fim de determinar a morfologia e as funções celulares específicas. Este processo envolve três mecanismos básicos conhecidos como transcrição, processamento do RNA e tradução, e estão descritos a seguir, de acordo com Watson et al. (2015).

Conforme Watson et al. (2015), na etapa inicial de *transcrição* ocorre uma reação catalisada pela enzima RNA-polimerase que permite a cópia do DNA em pré-RNA mensageiro (pré-RNm), num processo análogo ao de replicação de DNA, embora menos preciso. Nesta etapa, uma fita complementar de RNA (composta por ribonucleotídeos) é formada a partir da fita-molde de DNA (composta por desoxirribonucleotídeos). À medida que vai sendo sintetizada, essa nova fita se dissocia do molde e a dupla-hélice de DNA, inicialmente desenrolada, vai aos poucos se reanelando. Ao

contrário da replicação de DNA, que é permanente e de todo o genoma humano, a transcrição é transitória e ocorre somente em trechos seletivos do genoma, cujo início e término são determinados por sequências específicas de DNA, sendo que a seleção desses trechos e a quantidade de transcritos são determinadas por mecanismos intrínsecos à regulação gênica.

Em seguida, na etapa de *processamento*, o pré-RNAm recém-transcrito sofre algumas transformações para que se torne um RNA mensageiro (RNAm) maduro. As etapas de processamento do pré-RNAm envolvem a adição de moléculas cap (cap 5') e cauda (poli-A) no início e final do RNA, respectivamente, com o objetivo de proteger o transcrito e auxiliar na sua exportação do núcleo até o ribossomo, onde será traduzido em proteína. Na sequência, outro evento importante acontece para que o RNAm possa codificar uma proteína com a sequência correta. Neste processo, chamado de *splicing* do RNA, ocorre a remoção de segmentos não codificadores (íntrons) dos genes por meio de complexos chamados *spliceossomos*, os quais também garantem a manutenção dos segmentos codificadores (éxons) (WATSON et al., 2015).

Por fim, Watson et al. (2015) descreveram a última etapa de *tradução* como a instância em que se processa a decodificação da informação genética contida no molde de RNAm para a síntese proteica, num processo complexo e de alto custo energético para a célula. Nesta fase, a sequência de três nucleotídeos do RNAm, chamada de códon, é traduzida em uma sequência linear de 20 aminoácidos. A maquinaria responsável pela tradução e síntese proteica envolve os seguintes componentes: o RNAm, que contém a região codificadora da proteína; o RNA transportador (tRNA), que transporta os aminoácidos até a cadeia polipeptídica em crescimento no ribossomo; as aminoacil-tRNA sintetases, que acoplam os aminoácidos aos tRNAs específicos; e o ribossomo, que reconhece o tRNA e catalisa a formação de ligações peptídicas. Além da região codificadora, o RNAm também contém elementos que permitem o reconhecimento do início (códon de início) e término (códon de término) da tradução. Nos eucariotos, o códon de início do RNAm é sempre AUG, e o término é uma repetição de resíduos de A (cauda poli-A). Além de operacionalizar a síntese proteica, a etapa de tradução também serve para monitorar a integridade do RNAm. Assim, ao ser detectado um RNAm mutante, seja por um códon de término prematuro ou ausente, ou por um ribossomo estagnado, ele mesmo será degradado, assim como seus produtos proteicos.

No contexto da inflamação subclínica da obesidade, o uso da técnica de análise da expressão gênica em pesquisas científicas tem permitido avaliar a influência de mecanismos moleculares envolvidos em sua patofisiologia, levando ao entendimento da interação entre aspectos genéticos e ambientais.

Nesta perspectiva, destaca-se o papel primordial do padrão de expressão de genes codificadores dos receptores de reconhecimento de padrões inatos (PRRs, do inglês *innate pattern recognition*

receptors) como elemento-chave na melhora do quadro inflamatório crônico e das disfunções metabólicas. Deste ponto de vista, a inflamação crônica de baixo grau é modulada por PRRs e estes determinam, em grande medida, o início e a progressão de doenças crônicas associadas à inflamação metabólica da obesidade. Os PRRs, de fato, atuam como sentinelas que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos externos (PAMPs) e a danos internos (DAMPs) e, assim, ativam uma série de vias sinalizadoras intracelulares que comunicam o sistema imune sobre a presença de elementos indesejáveis como resíduos metabólicos, ácidos graxos livres, excesso de proteínas, lipopolissacarídeos, e agentes infecciosos induzidos pela microbiota intestinal, todos resultantes de diferentes condições como infecções bacterianas, fúngicas e virais, estresse metabólico e danos teciduais. A sinalização crônica e a regulação descontrolada das respostas imunes orquestradas por esses receptores provocam, como consequência, a produção de fatores inflamatórios como citocinas, quimiocinas e moléculas coestimuladoras, os quais iniciam e progridem uma reação inflamatória crônica e as doenças metabólicas que cursam com a obesidade. O grupo dos PRRs englobam diversas famílias de receptores que assumem a primeira linha de defesa do organismo, porém os mais estudados e mais bem caracterizados neste contexto são os receptores do tipo *Toll* (TLRs, do inglês *toll-like receptors*), descobertos em 1985 (YU et al., 2019).

Os receptores da família dos TLR são reconhecidamente sensíveis aos ácidos graxos livres abundantes na circulação sanguínea de pessoas com obesidade, e estão estrategicamente expressos em todas as células imunes inatas (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células assassinas naturais, mastócitos, basófilos e eosinófilos) e adaptativas (linfócitos T e B), e também em adipócitos, hepatócitos e miofibrilas. Desse modo, o RNAm dos TLRs não está presente somente em tecidos imunes (baço, timo, amígdalas, vasos linfáticos e linfonodos), mas também no músculo esquelético, intestino, cérebro, coração, fígado, intestino delgado, leucócitos circulantes, e outros. A ligação dos TLRs a ligantes endógenos/exógenos (DAMPs/PAMPs) provoca a principal característica da ativação desses receptores, isto é, a incitação de cascatas de sinalizações e a consequente secreção de interferon (IFN) tipo I, e de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos M1, os quais organizam as respostas imunes a patógenos específicos (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019; RINGSEIS et al., 2015).

Tipicamente, a sinalização dos TLRs depende do estímulo (PAMPs ou DAMPs), do tipo de TLR ativado e da proteína adaptadora a jusante. Sendo assim, inclui pelo menos duas vias críticas de sinalização inflamatória intracelular distintas: a via dependente da proteína adaptadora MyD88 (proteína de resposta primária de diferenciação mielóide 88); e a via dependente da proteína adaptadora TRIF (adaptador contendo domínio TIR incluindo IFN- β). Ambas cooperam entre si para ativar fatores de transcrição, os quais podem atuar independentemente ou em parceria, induzindo sinergicamente a transcrição de vários genes de citocinas (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019; IKUSHIMA;

NEGISHI; TANIGUCHI, 2013). Em outras palavras, mediante o estímulo de sinais metabólicos (PAMPs/DAMPs), os TLRs recrutam as proteínas adaptadoras que, por sua vez, catalisam novas reações e, em última instância, permitem a translocação nuclear de fatores de transcrição pró-inflamatórios como o NF- κ B, a proteína ativadora 1 (AP-1) e o IRF3. Cada um desses fatores induz a expressão de genes específicos que codificam uma grande variedade de proteínas, dentre elas, citocinas pró-inflamatórias (TNF- α), interleucinas (IL-1 β e IL-6) e interferon tipo 1 (IFN- α , β), quimiocinas (CXCL8 e CXCL10) e peptídeos antimicrobianos, com o objetivo final de neutralizar uma infecção ou combater um patógeno (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019; IWANASZKO; KIMMEL, 2015).

As vias NF- κ B e IRF3 representam as duas principais vias de sinalização do sistema de resposta imune inata e estão ligadas à sinalização TLR. Sabe-se, ainda, da existência de uma regulação cruzada (*crossstalk*) entre ambas no nível da transcrição gênica, permitindo que operem cooperativamente, e que os membros das famílias NF- κ B e IRF afetam-se mutuamente em seus processos de regulação, numa relação bidirecional. Contudo, os mecanismos moleculares regulatórios para ativação dessas duas vias e suas interações na resposta imune ainda estão sendo investigados (IWANASZKO; KIMMEL, 2015).

A via canônica do fator de transcrição NF- κ B está bem descrita na literatura e é considerada uma das vias mais importantes na sinalização dos TLRs, e dos PRRs em geral. Como tal, é responsável por induzir a transcrição de quimiocinas (MCP-1, MIP-2, IL-18, CXCL1, CXCL10, RANTES), citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α), moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1, ECAM-1, MMPs, selectinas) e mediadores pró-inflamatórios em diversas células do sistema imune inato (neutrófilos e principalmente macrófagos) e, também, por regular a proliferação e diferenciação celular, apoptose e morfogênese. Digno de nota, o NF- κ B é considerado elemento-chave na transcrição de macrófagos M1 e um mediador central da ativação de diversos genes inflamatórios, inclusive os que codificam marcadores inflamatórios como o TNF- α , ciclooxigenase-2 (COX-2), IL-1 β , IL-6, e IL-12p40 (LIU et al., 2017).

Ainda, há evidências de que a via de sinalização do NF- κ B está relacionada à modulação do inflamassoma, um complexo proteico intracelular ativado após infecções ou estresse celular e que integra a imunidade inata no combate aos PAMPs e DAMPs, além de atuar também na regulação da microbiota intestinal (LIU et al., 2017; IKUSHIMA; NEGISHI; TANIGUCHI, 2013). Em condições normais, o inflamassoma é um poderoso mecanismo de combate a infecções no organismo. Todavia, sua ativação exacerbada pode dar início a doenças inflamatórias, distúrbios metabólicos, bem como patologias autoimunes e neurodegenerativas. Coletivamente, essas informações ressaltam a função pró-inflamatória do NF- κ B e explicam por que sua ativação desregulada está associada à patogênese de diversas doenças inflamatórias (LIU et al., 2017).

Os fatores de transcrição da família dos IRFs também estão envolvidos na regulação dos sistemas de inflamação, assim como na indução gênica mediada pelo *crosstalk* entre os PRRs inatos. A exemplo disso, é bem documentada a interação entre as vias de sinalização induzidas por TLR e dependentes de MyD88 e TRIF que resulta na ativação da expressão de genes pró-inflamatórios, de forma sinérgica e dependente de IRF5. Da mesma forma, já foi demonstrada a participação do IRF3 como mediador no processo chamado de interferência de sinalização, isto é, uma “conversa cruzada” que ocorre entre os TLRs e outra classe de PRRs, os receptores semelhantes ao gene I induzível por ácido retinóico (RLRs). É relevante destacar o mecanismo de interação dos IRFs entre si e com outros fatores de transcrição que lhes permite controlar a especificidade e a magnitude dos processos de transcrição. Este fato atribui aos IRFs um caráter de diversidade funcional e de ampla abrangência na regulação das respostas imunológicas (IKUSHIMA; NEGISHI; TANIGUCHI, 2013).

Neste contexto das respostas imunometabólicas, mediante a inflamação subclínica da obesidade, pretende-se destacar o papel do TLR4, um dentre os 10 subtipos humanos da família de receptores do tipo *Toll*. Trata-se de um receptor expresso na superfície celular e o primeiro a ser identificado e caracterizado como indutor da expressão de genes determinantes de reações inflamatórias. É tipicamente ativado por ácidos graxos livres, lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas e LDL oxidada (ox-LDL), e conhecido pela sua interferência negativa na sinalização da insulina (SOLTANI et al., 2020c; EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019).

Outra característica do receptor TLR4, mas também observada nos genes TLR2 e TLR10, é que sua expressão gênica (no sangue e em tecidos) pode ser modulada pelo estresse oxidativo, conforme observado em pessoas com obesidade, nas quais sua expressão foi dependente de EROs e amplificada na presença de fatores patofisiológicos associados à obesidade (lipopolissacarídeos e ácidos graxos livres), e desencadeia uma cascata de mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão) (AKHTER et al., 2019; SINDHU et al., 2018). Por outro lado, a expressão destes genes pode ser revogada por inibidores de EROs (apocinina) e antioxidantes (N-acetilcisteína, SOD) (AKHTER et al., 2019; SINDHU et al., 2018), assim como os próprios antioxidantes também podem ativar inúmeros genes e vias de transdução de sinal (ALLEN; TRESINI, 2000).

De acordo com Allen e Tresini (2000), a quantidade de estudos sobre genes e vias celulares afetadas por variações no estado redox cresceu consideravelmente a partir da década de 90 e contribuiu para o entendimento dos mecanismos de interação entre o sistema imunológico, especialmente sua resposta inflamatória, e o metabolismo celular. Há evidências suficientes para afirmar, por exemplo, que a inflamação crônica é uma das consequências do estresse oxidativo devido à sobrecarga metabólica da obesidade (RINGSEIS et al., 2015).

Sintetizando os aspectos até aqui abordados, e com base em revisões sobre o assunto, pode-se concluir que o sinergismo entre os diferentes mecanismos celulares e moleculares demonstra a íntima e complexa relação entre os sistemas imune e metabólico, nomeada recentemente de imunometabolismo. Em condições normais, estes sistemas atuam colaborativamente na manutenção da homeostase do tecido adiposo, via regulação do seu remodelamento e inibição da inflamação, porém, com a expansão patológica dos adipócitos eles promovem e retroalimentam a inflamação crônica da obesidade em diversos níveis, conduzindo à lipólise e à resistência insulínica e, conseqüentemente, à instalação e/ou progressão das DCNTs. Ainda, os eventos metabólicos e os gatilhos da inflamação crônica no tecido adiposo não são totalmente compreendidos com precisão, mas o conhecimento adquirido até o momento permite reconhecer a influência do ambiente sobre a cinética do sistema imune e sua repercussão na homeostase celular e no agravamento da obesidade (SOLTANI et al., 2020c; ANTUNES et al., 2017).

A descoberta das diferentes classes de PRRs foi, sem dúvida, um fato que permitiu o avanço da ciência sobre a regulação do sistema imune, na direção de como vírus e patógenos podem deflagrar sinalizações que acionam fatores de transcrição, incluindo os IRFs e o NF- κ B, e como cada uma dessas vias participa da modulação dos processos de expressão gênica a jusante dos PRRs. É possível afirmar, hoje, que em curto prazo, a ativação do sistema imunológico pelos TLRs é fisiológica e benéfica para a proteção e reparo tecidual, mas, quando crônica e exacerbada, provoca a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e torna-se deletéria à estrutura e função dos órgãos, muitas vezes de forma irreversível. Sendo assim, acredita-se na possibilidade de um tratamento baseado na inibição das vias de sinalização dos TLRs para supressão de respostas inflamatórias crônicas e que, ainda assim, mantenha a funcionalidade dos mesmos e a integridade do sistema imune inato (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019). Neste sentido, é importante aprofundar o conhecimento sobre a interação entre as diferentes proteínas reguladoras negativas do TLR4, cuja ineficiência em modular as respostas da sinalização TLR4 parece estar relacionada ao desenvolvimento da meta-inflamação na obesidade (SOLTANI et al., 2020a).

Concluindo, a multiplicidade e a interação dos diferentes mecanismos responsáveis pelo início, agravamento e manutenção da inflamação metabólica refletem a interação entre os sistemas imune, endócrino e metabólico. A complexidade da fisiopatologia desta enfermidade impõe grande desafio aos que buscam uma resposta terapêutica eficaz no tratamento de pessoas com obesidade.

3 EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA SUBCLÍNICA

A literatura científica é vasta quanto à temática dos benefícios do exercício físico sobre a saúde metabólica, e esclarece que o excesso de adiposidade corporal pode ser prevenido e combatido por meio de mudanças no estilo de vida, ao evidenciar que hábitos característicos da vida moderna como baixos níveis de atividade física, dietas com alto consumo calórico e o comportamento sedentário são, há muito tempo, considerados as principais causas para desordens crônicas, como a obesidade e suas comorbidades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a; BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012; HASKELL; BLAIR; HILL, 2009). Sendo assim, na perspectiva de saúde pública, organizações internacionais e o Ministério da Saúde continuam encorajando a prática regular de exercícios físicos como forma de prevenir e tratar diversos distúrbios metabólicos, doenças crônicas como a obesidade e fatores de risco associados, conforme documentado em seus relatórios, quais sejam, o *Global Status Report on Physical Activity* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b), o *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2021) e o Guia de Atividade Física para a População Brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Neste sentido, diversos ensaios clínicos com diferentes protocolos de treinamento têm comprovado a eficácia do exercício físico no sentido de combater as doenças metabólicas induzidas pela meta-inflamação, devido a sua capacidade de aumentar o gasto energético e induzir a utilização de lipídios do tecido adiposo como fonte de energia, contribuindo para a redução do tamanho dos adipócitos e, conseqüentemente, diminuindo a liberação de adipocinas (SOLTANI et al., 2020c; YOU et al., 2013; GLEESON et al., 2011), a hipóxia, o estresse oxidativo e a infiltração de macrófagos com fenótipo pró-inflamatório (SAKURAI et al., 2017).

De acordo com Ringseis et al. (2015), o exercício físico é uma abordagem válida para o controle da meta-inflamação na obesidade. Seus efeitos agudos e crônicos provêm inúmeros benefícios à função musculoesquelética, incluindo a melhora da sensibilidade à insulina, otimização do uso de substratos energéticos e proteção contra insultos oxidativos. Estes efeitos, por sua vez, são mediados em nível molecular por meio da inibição, atenuação e até reversão da ativação das vias de sinalização inflamatória induzidas pela obesidade, como a via NF- κ B, conforme demonstrado em pessoas e modelos animais (em tecidos) com obesidade, que realizaram exercício de endurance. Subliminarmente, isso ocorre em função da capacidade do exercício de suprimir a sinalização do gene TLR4 induzida classicamente por ácidos graxos livres e lipopolissacarídeos, abundantes nas pessoas com obesidade. Além disso, Ringseis et al. (2005) acrescentaram que esta supressão estimulada pelo exercício crônico parece acontecer no tecido adiposo, e resulta, tanto da inibição na infiltração de macrófagos pró-inflamatórios M1 quanto da polarização para o perfil anti-inflamatório de macrófagos

M2. Conforme Soltani et al. (2020c), estes efeitos de inibição e polarização de macrófagos foram confirmados em alguns estudos com pessoas e com camundongos obesos, os quais tiveram melhora da sensibilidade à insulina. Neste contexto, segundo os autores, deve-se considerar a relevância do efeito modulatório do exercício físico sobre as proteínas reguladoras negativas das vias de sinalização inflamatória, no sentido de melhorar a sua eficiência. De fato, com base em seus achados, Soltani et al. (2020b) sugeriram que a chave para o entendimento do mecanismo molecular pelo qual o exercício melhora a inflamação crônica da obesidade pode estar nas ações e interações da proteína reguladora A20 com a via TLR4, o que ainda se mantém obscuro.

Conforme constatado em revisões sobre o tema, a regulação negativa dos receptores TLR e de suas proteínas em função do exercício físico culmina na redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias. Somado a isso, o treinamento estimula a síntese de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, devido ao aumento no número de células T_{reg} circulantes. Estes efeitos, conjuntamente, conduzem à melhora no *status* metabólico e inflamatório (YOU et al., 2013), e têm participação não apenas de células imunes, mas também metabólicas, como adipócitos, hepatócitos e miócitos, lembrando que os receptores TLR encontram-se na superfície celular de todas essas células (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019).

De modo geral, a julgar pelas diferenças de tecido adiposo entre pessoas magras e com obesidade, tudo indica que o papel crítico do treinamento físico na melhora imunometabólica está ligada à melhora da estrutura e funcionalidade do tecido adiposo, acompanhada ou não de redução da gordura corporal. Especificamente, isto envolve uma *network* formada por diversos mecanismos, como a otimização do consumo de energia estocada, a melhora das funções leucocitárias e a redução da concentração de monócitos circulantes. Ainda, a transcrição de genes anti-inflamatórios em resposta ao exercício promove um fluxo igualmente anti-inflamatório de citocinas e adipocinas, reduzindo a concentração de fatores quimioatraentes no tecido adiposo e inibindo a infiltração de macrófagos pró-inflamatórios (M1), além de estimular a polarização de macrófagos em favor do fenótipo anti-inflamatório (M2). Tais efeitos equilibram a contagem de células imunes pró-inflamatórias que, a rigor, estão em maior quantidade no tecido adiposo expandido (40%) do que no magro (10%). Da mesma forma, o constante ciclo de morte-regeneração de adipócitos promovido pelo exercício combate a formação das estruturas do tipo coroa (um adipócito morto rodeado por macrófagos) que são características do distúrbio homeostático no tecido adiposo e precursoras da meta-inflamação. Em conjunto, esses efeitos propiciam um ambiente anti-inflamatório que restaura a sensibilidade à insulina, reduz os níveis de marcadores inflamatórios, prevenindo o agravamento da inflamação metabólica crônica e a manifestação de fatores de risco metabólicos relacionados à saúde, bem como coopera para o emagrecimento (SOLTANI et al., 2020c).

Contudo, é válido destacar que os mecanismos imunomoduladores associados ao exercício ainda não são totalmente compreendidos, especialmente no nível molecular e no que se refere à modulação da expressão de alguns genes da família TLR. Para alguns pesquisadores, os efeitos anti-inflamatórios do exercício guardam relação com o *crosstalk* do músculo e diversos tecidos e órgãos, por meio da secreção de miocinas anti-inflamatórias produzidas durante o exercício (LICHTENBELT, 2021; BAY; PEDERSEN, 2020; PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Estas miocinas parecem atuar como mediadoras nas vias inflamatórias, inclusive de forma independente do nível de adiposidade corporal total. A exemplo, a irisina interfere positivamente no estado metabólico e na atividade da via MyD88 do TLR4, com ação que tem se mostrado independentemente da quantidade de gordura corporal (SOLTANI et al., 2020c; AKHTER et al., 2019; MAZUR-BIALY; POCHEĆ; ZARAWSKI, 2017). Além da irisina, a secreção de outras miocinas como a IL-10 e a adiponectina parece ser um dos meios pelo qual o exercício inibe as atividades do TLR4 e modula as respostas imunes, por consequência (SOLTANI et al., 2020c).

Em particular, a irisina, a descoberta relativamente recente do seu papel no *crosstalk* entre os tecidos adiposo e muscular chamou a atenção de pesquisadores, que evidenciam sua importância na regulação do metabolismo e do gasto energético devido a sua ação anti-inflamatória, estimuladora do *browning* do tecido adiposo branco e ativadora do tecido adiposo marrom (PANATI; SUNEETHA; NARALA, 2016). Nos últimos anos, a evidência de sua secreção também por adipócitos lhe conferiu o *status* de adipomiocina e, a observação de maiores concentrações nas pessoas com obesidade, resistência insulínica e síndrome metabólica, levantou nova hipótese sobre um possível estado de irisinemia similar ao que se observa na insulina e a leptina sob condições de excesso de peso (BONFANTE et al., 2015; ANASTASILAKIS et al., 2014). No entanto, é necessário investigar melhor o seu padrão de secreção pois, como os efeitos da contração muscular sobre a secreção de irisina ocorrem de forma aguda, muitos estudos que evidenciaram aumentos na sua concentração realizaram a dosagem imediatamente após o exercício, havendo carência de estudos que analisem seu perfil de secreção cronicamente (BONFANTE et al., 2015).

De qualquer forma, estes fatos indicam que as miocinas anti-inflamatórias produzidas pelos músculos esqueléticos podem alterar benéficamente o *status* inflamatório de células imunes, reduzindo a inflamação crônica mesmo sem redução da massa corporal (SOLTANI et al., 2020a). Por estes motivos, parecem ser um alvo terapêutico importante nos estudos sobre os mecanismos subjacentes às desordens metabólicas da obesidade, merecendo ser mais bem estudados.

Neste contexto, também é importante ressaltar outro mecanismo pelo qual o exercício físico interfere na inflamação metabólica. Na perspectiva do estado redox, embora o exercício físico apresente uma resposta aguda pró-oxidante, por outro lado, o treinamento físico regular e progressivo

desenvolve uma resposta adaptativa crônica de proteção em longo prazo ao estresse intermitente imposto pelo treinamento físico, tornando o organismo mais resistente ao estresse oxidativo e mais eficaz em sua ação antioxidante (SIMIONI et al., 2018). Este benefício foi mostrado em estudos que comprovaram a melhora do estado redox e do perfil inflamatório mediante a prática de exercícios físicos com intensidade moderada (BOUZID et al., 2018; DE SOUSA et al., 2016; GARELNABI et al., 2010). Mas, de acordo com Barbosa et al. (2010) e confirmado no estudo de Henke et al. (2018), o mesmo acontece com o exercício físico de alta intensidade que, apesar de predispor inicialmente à geração de compostos oxidantes, por incrementar o consumo e a captação de oxigênio pelo tecido muscular, por outro lado, desencadeia cronicamente a sinalização do sistema antioxidante para restabelecer a homeostase do estado redox intracelular.

4 CONCLUSÃO

O surgimento e o desenvolvimento da inflamação subclínica crônica que cursa com a obesidade estão associados a múltiplos mecanismos que atuam sinergicamente e influenciam na resposta imunometabólica, e romper o ciclo vicioso desencadeado é um desafio para o tratamento desta enfermidade. As pesquisas mostram que o conhecimento dos efeitos do treinamento físico sobre a inflamação crônica da obesidade evoluiu nas últimas décadas, apontando evidências de que ele tem potencial para modular o sistema imune e provocar alterações metabólicas positivas e importantes, ainda nos estágios iniciais da meta-inflamação, que repercutem no equilíbrio do estado redox e das respostas imunometabólicas. Apesar disso, algumas questões permanecem inconclusivas como, por exemplo, se os efeitos observados são diretos ou dependentes de variáveis como a massa muscular e a adiposidade, havendo necessidade de investigar melhor sobre a primeira, já que o músculo em contração produz inúmeros mediadores anti-inflamatórios (irisina, IL-6, cortisol, hormônio do crescimento, proteínas de choque térmico, catecolaminas e outros) que afetam vários genes (SOLTANI et al., 2020a).

A heterogeneidade dos estudos, porém, dificulta a elaboração de um consenso quanto aos mecanismos que orquestram tais efeitos sobre o estado redox e os parâmetros inflamatórios, metabólicos e genéticos. De fato, para alguns autores os efeitos podem depender das características do exercício físico (tipo, frequência do estímulo, duração, intensidade e volume), bem como do nível de aptidão física inicial e perfil nutricional do indivíduo (ANTUNES et al., 2017). Para outros, porém, no que se refere ao efeito antioxidante do exercício, não há influência desses fatores e nem da população estudada (DE SOUSA et al., 2016).

Do ponto de vista acadêmico, portanto, um dos obstáculos a serem superados é a divergência de delineamentos metodológicos entre os diversos estudos, que diferem quanto ao protocolo de

exercício utilizado, duração da intervenção, associação ou não com dietas controladas, variabilidade entre os desfechos primários, e população estudada, as quais variam em tipo (eutróficas, com sobrepeso ou obesidade, saudáveis ou com morbidades) e faixa etária. Portanto, é válido continuar investigando esse tema e identificar denominadores comuns entre os estudos que permitam fundamentar recomendações seguras e efetivas para a prevenção e tratamento da meta-inflamação na obesidade, por meio da abordagem com exercícios.

Na perspectiva de saúde pública, o desafio é motivar a população com excesso de peso e obesidade a ter uma rotina regular de atividades físicas, auxiliando a superar as inúmeras barreiras para adesão a essa prática, como a falta de tempo, energia, motivação e habilidades físicas, condições climáticas, medo de lesões e a necessidade de suporte social e de instalações adequadas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2023).

FONTE DE FINANCIAMENTO

O conteúdo deste manuscrito é parte de um projeto financiado pelo Edital de Chamada Pública FAPESC Nº 16/2020 – Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde – PPSUS.

REFERÊNCIAS

- Akhter, n. Et al. Oxidative stress induces expression of the toll-like receptors (tlrs) 2 and 4 in the human peripheral blood mononuclear cells: implications for metabolic inflammation. *Cellular physiology and biochemistry*, v. 53, n. 1, p. 1–18, 2019.
- Alberts, b. Et al. *Biologia molecular da célula*. 6. Ed. Porto alegre: artmed, 2017.
- Allen, r. G.; tresini, m. Oxidative stress and gene regulation. *Free radical biology & medicine*, v. 28, n. 3, p. 463–499, 2000.
- American college of sports medicine. Benefits and risks associated with physical activity. Em: guidelines for exercise testing and prescription. 11. Ed. [s.l.] wolters kluwer health, 2021. P. 1–546.
- Anastasilakis, a. D. Et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 99, n. 9, p. 3247–3255, 1 set. 2014.
- Antunes, b. De m. Et al. Immunometabolism and exercise: new avenues. *Motricidade*, v. 13, n. 1, p. 85–98, 2017.
- Baothman, o. A. Et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids in health and disease*, v. 15, n. 108, p. 1–8, 18 jun. 2016.
- Barbosa, k. B. F. Et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.*, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.
- Bay, m. L.; pedersen, b. K. Muscle-organ crosstalk: focus on immunometabolism. *Frontiers in physiology*, v. 11, p. 1–8, 9 set. 2020.
- Bloomer, r. J. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. Em: makowski, g. S. (ed.). *Advances in clinical chemistry*. Elsevier, 1ª ed. [s.l.: s.n.]. V. 46p. 1–327, 2008.
- Bonfante, i. L. P. Et al. Novos achados relacionados ao tecido adiposo: uma revisão de literatura sobre o browning e irisina. *Arquivos de ciências da saúde*, v. 22, n. 2, p. 9–15, 13 jul. 2015.
- Booth, f. W.; roberts, c. K.; laye, m. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive physiology*, v. 2, n. 2, p. 1143–1211, abr. 2012.
- Boulangé, c. L. Et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*, v. 8, n. 42, p. 1–12, 20 abr. 2016.
- Bouzid, m. A. Et al. Lifelong voluntary exercise modulates age-related changes in oxidative stress. *International journal of sports medicine*, v. 39, n. 1, p. 21–28, 1 jan. 2018.
- Centers for disease control and prevention. Overcoming barriers to physical activity. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/adding-pa/barriers.html>>. Acesso em: 28 abr. 2023.
- Cheng, l. Et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*, v. 10, n. 1, p. 48–65, 2021.

Dao, m. C.; clément, k. Gut microbiota and obesity: concepts relevant to clinical care. *European journal of internal medicine*, v. 48, p. 1–7, 1 fev. 2017.

De sousa, c. V. Et al. The antioxidant effect of exercise: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, v. 47, n. 2, p. 277–293, 1 fev. 2016.

El-zayat, s. R.; sibaii, h.; mannaa, f. A. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bulletin of the national research centre*, v. 43, n. 187, p. 1–12, dez. 2019.

Fernández-sánchez, a. Et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*, v. 12, p. 3117–3132, maio 2011.

Garelnabi, m. Et al. Physical inactivity and cardiovascular risk: baseline observations from men and premenopausal women. *Journal of clinical laboratory analysis*, v. 24, n. 2, p. 100–105, mar. 2010.

Gleeson, m. Et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews immunology*, v. 11, n. 9, p. 607–610, 2011.

Gottlieb, m. G. V. Et al. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente. *Scientia medica (porto alegre)*, v. 20, n. 3, p. 243–249, 2010.

Haskell, w. L.; blair, s. N.; hill, j. O. Physical activity: health outcomes and importance for public health policy. *Preventive medicine*, v. 49, n. 4, p. 280–282, out. 2009.

Henke, e. Et al. Acute and chronic effects of high intensity interval training on inflammatory and oxidative stress markers of postmenopausal obese women. *Translational sports medicine*, v. 1, n. 6, p. 257–264, nov. 2018.

Hotamisligil, g. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 8 fev. 2017.

Hotamisligil, g. S.; shargill, n. S.; spiegelman, b. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, v. 259, n. 5091, p. 87–91, 1993.

Ikushima, h.; negishi, h.; taniguchi, t. The irf family transcription factors at the interface of innate and adaptive immune responses. *Cold spring harbor symposia on quantitative biology*, v. 78, n. 1, p. 105–116, 2013.

Irato, p.; santovito, g. Enzymatic and non-enzymatic molecules with antioxidant function. *Antioxidants*, v. 10, n. 579, p. 1–4, 1 abr. 2021.

Iwanaszko, m.; kimmel, m. Nf-kb and irf pathways: cross-regulation on target genes promoter level. *Bmc genomics*, v. 16, n. 307, p. 1–8, 17 abr. 2015.

Li, c. Et al. Macrophage polarization and meta-inflammation. *Translational research*, v. 191, p. 29–44, 1 jan. 2018.

Lichtenbelt, w. D. Van m. Human brown adipose tissue - a decade later. *Obesity*, v. 29, n. 7, p. 1099–1101, 2021.

Liu, t. Et al. Nf-kb signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, v. 2, p. 1–9, 2017.

Malenica, m.; meseldžić, n. Oxidative stress and obesity. *Arhiv za farmaciju*, v. 72, n. 2, p. 166–183, 2022.

Mazur-bialy, a. I.; pocheć, e.; zarawski, m. Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with tlr4/myd88 signaling pathway activation. *International journal of molecular sciences*, v. 18, n. 701, p. 1–11, 1 abr. 2017.

Ministério da saúde. Guia de atividade física para a população brasileira. 2021, [s.l: s.n.].

Panati, k.; suneetha, y.; narala, v. R. Irisin/fndc5 - an updated review. *European review for medical and pharmacological sciences*, v. 20, p. 689–697, 2016.

Petersen, a. M. W.; pedersen, b. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J appl physiol*, v. 98, p. 1154–1162, 2005.

Phaniendra, a.; jestadi, d. B.; periyasamy, l. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, v. 30, n. 1, p. 11–26, 1 jan. 2015.

Ringseis, r. Et al. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. *Exercise and innate immune activation*, v. 21, p. 58–68, 2015.

Rosen, e. D.; spiegelman, b. M. What we talk about when we talk about fat. *Cell*, v. 156, n. 0, p. 20–44, 2014.

Russo, s. Et al. Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and obesity: the importance of metabolites. *Frontiers in immunology*, v. 12, p. 1–17, 5 nov. 2021.

Sakurai, t. Et al. Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2017, 2017.

Simioni, c. Et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, v. 9, n. 24, p. 17181–17198, 2018.

Sindhu, s. Et al. Increased expression of the innate immune receptor tlr10 in obesity and type-2 diabetes: association with ros-mediated oxidative stress. *Cellular physiology and biochemistry*, v. 45, n. 2, p. 572–590, 1 fev. 2018.

Sippel, c. Et al. Processos inflamatórios da obesidade. *Revista de atenção à saúde*, v. 12, n. 42, p. 48–56, 2014.

Soltani, n. Et al. The exercise training modulatory effects on the obesity-induced immunometabolic dysfunctions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, v. 13, p. 785–810, 2020c.

Soltani, n. Et al. Assessment of the effect of short-term combined high-intensity interval training on tlr4, nf- κ b and irf3 expression in young overweight and obese girls. *Public health genomics*, v. 23, n. 1–2, p. 26–36, 1 jun. 2020a.

Soltani, n. Et al. Combined all-extremity high-intensity interval training regulates immunometabolic responses through toll-like receptor 4 adaptors and a20 downregulation in obese young females. *Obesity facts*, v. 13, n. 3, p. 415–431, 1 jul. 2020b.

Watson, j. D. Et al. *Biologia molecular do gene*. 7. Ed. Porto alegre: artmed, 2015.

World health organization. *Who european regional obesity report 2022*. Copenhagen: 2022, [s.n.].

World health organization. *Global status report on physical activity 2022*. Genebra: 2022, [s.n.].

Xu, h. Obesity and metabolic inflammation. *Drug discovery today disease mechanisms*, v. 10, n. 1–2, p. 1–8, jun. 2013.

Ye, j. Adipose tissue vascularization: its role in chronic inflammation. *Current diabetes reports*, v. 11, n. 3, p. 203–210, jun. 2011.

You, t. Et al. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports medicine*, v. 43, n. 4, p. 243–256, abr. 2013.

Yu, l. Et al. Pattern recognition receptor-mediated chronic inflammation in the development and progression of obesity-related metabolic diseases. *Mediators of inflammation*, v. 2019, p. 1–15, 2019.