

A relação entre duas síndromes pró-inflamatórias da atualidade: sepse e obesidade

The link among two pro-inflammatory syndromes of these days: sepsis and obesity

**Fernanda Terra¹, Marcelli Terumi², Guilherme Bottura³, Bruno Geise¹,
Niels Olsen Saraiva Câmara⁴, Marcela Latancia³**

Terra F, Terumi M, Bottura G, Geise B, Câmara NOS, Latancia M. A relação entre duas síndromes pró-inflamatórias da atualidade: sepse e obesidade/ *The link among two pro-inflammatory syndromes of these days: sepsis and obesity*. Rev Med (São Paulo). 2014 abr.-jun.;93(2):69-77.

RESUMO: Estudos mostram que pacientes obesos têm maior chance de serem acometidos pela sepse, além de possuírem maiores riscos de mortalidade. A sepse, sendo uma infecção sistêmica que culmina na modulação da ativação de células e secreção de citocinas pró-inflamatórias e a obesidade, reconhecida como síndrome metabólica caracterizada, também, como pró-inflamatória. Esta revisão tem o objetivo de esclarecer e apontar relações entre duas síndromes dos tempos modernos.

DESCRITORES: Obesidade; Sepse; Inflamação.

ABSTRACT: Several studies shows that patients with obesity have more chance to develop sepsis, moreover they possess a higher risk of mortality. Sepsis, which is a systemic infection, that culminates in modulation of cell activation and secretion of pro-inflammatory cytokines. In addition, obesity, now acknowledged as a metabolic syndrome, described as pro-inflammatory as well. This review aims to clarify and point out the relations between two disturbing syndromes of modern times.

KEYWORDS: Obesity; Sepsis; Inflammation.

¹ Iniciação Científica no Laboratório de Imunobiologia de Transplante no Departamento de Imunologia no Instituto de Ciências Biomédicas e graduando em Ciências Biomédicas pela Universidade de São Paulo. E-mail: fernanda.terra@usp.br, bruno.geise@usp.br.

² Iniciação Científica no Laboratório de Imunobiologia de Transplante no Departamento de Imunologia no Instituto de Ciências Biomédicas e graduando em Farmácia pela Universidade de São Paulo. E-mail: marcelli.miyagi@gmail.com.

³ Iniciação Científica no Laboratório de Imunobiologia de Transplante no Departamento de Imunologia no Instituto de Ciências Biomédicas e graduando em Ciências Fundamentais para a Saúde pela Universidade de São Paulo. E-mail: guibottura@gmail.com, marcela.latancia@gmail.com.

⁴ Professor Titular do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e Orientador dos alunos no Laboratório de Imunobiologia de Transplantes. E-mail: niels@icb.usp.br.

O que é Sepse?

A Sepse é uma doença caracterizada por uma condição de inflamação sistêmica e a resposta imune subsequente. A inflamação se deve a uma infecção microbiana que conseguiu se dispersar pelo organismo. Um patógeno que penetra a barreira natural de um organismo deve ser reconhecido pelo sistema imunológico e posteriormente, eliminado, mas caso esse patógeno consiga ultrapassar estas barreiras e chegar a circulação sanguínea, ele pode assim alcançar outros órgãos, gerando múltiplos focos inflamatórios que irão desregular o organismo e gerar danos as células e aos tecidos^{1,2}. São muitos os patógenos que podem levar a sepse, sendo mais comuns casos de bactérias gram positivas, mas também podendo ser bactérias gram negativas, fungos e até vírus³.

Assim, a sepse é uma síndrome complexa, difícil de definir, diagnosticar e tratar, exatamente por abranger uma série de condições clínicas causadas pela resposta sistêmica do organismo a uma infecção. Os pacientes podem evoluir em estágios, para uma sepse grave que é acompanhada por disfunção orgânica simples, múltipla, ou fâlcia, quando do choque séptico, e para o óbito. É uma das maiores causas de mortalidade, matando cerca de 1.400 pessoas em todo o mundo a cada dia⁴. Uma das principais causas de morte é a lesão renal subsequente a sepse. Da mesma forma que a lesão renal é a principal causa de morte durante a sepse, essa doença é a principal causadora de lesão renal.

Por ser uma doença de difícil diagnóstico e tratamento, em 2002, a *European Society of Critical Care Medicine* (ESICM), a *Society of Critical Care* e o *International Sepsis Forum* (ISF) criaram o *Surviving Sepsis Campaign* (SSC)^{5,6}, para melhorar a gestão, diagnóstico e tratamento de sepse no qual foram criados critérios para definir a sepse visando aumentar a percepção, entendimento e conhecimento, definir padrões de cuidados na sepse grave e reduzir a mortalidade associada à sepse.

A sepse envolveria uma infecção suspeita ou documentada associada a um ou mais dos seguintes achados: febre > 38,3° C, hipotermia < 36° C, frequência cardíaca > 90 bpm ou 2DP acima do normal para idade, taquipnéia, estado mental alterado, hiperglicemia > 120 mg% na ausência de diabetes, leucocitose > 12.000, leucopenia < 4000, contagem leucocitária normal com > 10% formas imaturas ou proteína C reativa 2DP acima do normal. Já na sepse grave, devemos ter a presença de sepse acompanhada de disfunção orgânica e/ou hipoperfusão tecidual que incluem os seguintes critérios: hipoxemia arterial – PaO₂/FiO₂ < 300, oligúria aguda – débito urinário < 0.5 ml/Kg/h por pelo menos 2 horas, elevação de creatinina acima de 0.5 mg%, anormalidade de coagulação – RNI > 1.5 ou TTPa > 60s, plaquetopenia < 100.000, hiperbilirrubinemia > 4 mg%, acidose metabólica, hiperlactatemia ou hipotensão arterial – PS < 90mmHg ou

PAM < 60 mmHg ou redução de 40 mmHgna PS basal). Finalmente, o choque séptico ocorre quando a sepse grave é acompanhada de hipotensão arterial não revertida pela expansão volêmica adequada, muitas vezes necessitando de drogas vasoativas (dopamina ou noradrenalina) para manter a pressão arterial média. Todos estes estágios da sepse ocorrem com grande incidência e estão entre as principais causas de morte em pacientes criticamente doentes⁷.

Etiologia da Sepse

A sepse é a causa mais comum de morte não coronariana em pacientes adultos de UTI⁸. Na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), estudos realizados mostram 2% a 11% das internações hospitalares são por esta doença⁹. A mortalidade varia na maioria entre 20% e 80%¹⁰. Estudo de 2003 demonstra que houve aumento da incidência de sepse no período de 1979 (82,7 casos/100.000 população) a 2000 (240,4 casos/100.000 população), em torno de 8,7% ao ano. A mortalidade reduziu de 27,8% nos primeiros anos para 17,9% nos últimos cinco anos de avaliação¹¹. Outros estudos realizados nos Estados Unidos mostraram que a incidência de novos casos de sepse por ano é de 750.000 (3 casos/1.000 população), com aproximadamente 215.000 mortes⁴. Estatísticas norte-americanas revelam que cada paciente com disfunção de múltiplos órgãos custa em média 100.000 dólares e para aqueles pacientes com disfunção de múltiplos órgãos que não sobrevivem o custo médio estimado é de 500.000 dólares por paciente¹².

No Brasil, um estudo epidemiológico da sepse em UTIs, o estudo BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*)¹³ mostrou a prevalência de sepse, sepse grave e choque séptico sendo 46,9%, 27,3% e 23%, respectivamente, e a mortalidade nos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico foi de 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente. Outro estudo epidemiológico multicêntrico em 75 UTIs de todas as regiões do Brasil, avaliando uma população de 3.128 pacientes, mostrou que 16,7% dos pacientes apresentaram sepse, com uma mortalidade geral de 46,6%. Quando discriminados em sepse, sepse grave e choque séptico, a incidência foi 19,6%, 29,6% e 50,8% e a mortalidade foi 16,7%, 34,4% e 65,3%, respectivamente¹⁴. Os resultados dos estudos realizados no Brasil apontam para uma mortalidade superior à encontrada em outros países.

Resposta imunológica da sepse

O processo inicial da resposta imunológica na sepse é a resposta inata, mediada por receptores de lectina e receptores tipo *Toll-like* (TLR), que reconhecem os antígenos através dos Padrões Moleculares Associados a Patógenos (os PAMPs). Uma vez que a principal infecção na sepse é causada por bactérias, os principais TLR envolvidos na ativação de células do sistema imune são os TLR 2 e 4, o primeiro reconhece peptídeoglicanos de

bactérias gram-positivas, enquanto o segundo reconhece os lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias gram-negativas¹⁵. Esses receptores acionam a cascata que culmina na ativação do fator de transcrição NFκB, responsável pela expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α e IL-1β.

Essas citocinas são gatilhos para a resposta imune adquirida, ativando células B, responsáveis pela produção de imunoglobulinas que aumentam a atividade de células fagocíticas (Figura 1), que já está aumentada pela ação do sistema complemento.

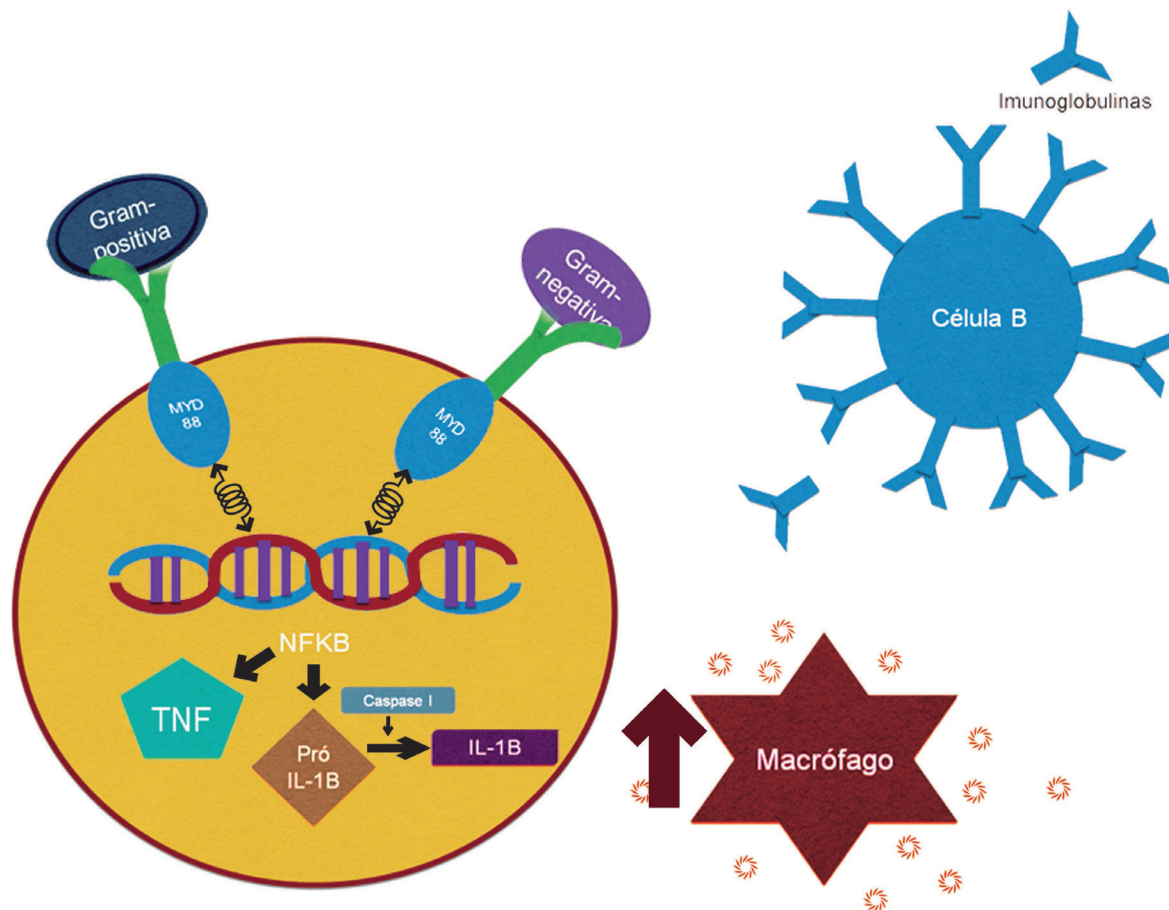


Figura 1. Ativação da cascata TLR 2 e 4 via MYD88. Bactérias gram-positivas possuem peptídeooglicanos que são reconhecidos via TLR2 e bactérias gram-negativas possuem lipopolissacarídeos, reconhecidos via TLR4. Esse reconhecimento leva à ativação do NFκB via MYD88, proteína adaptadora clássica desses receptores. NFκB é um fator de transcrição pró-inflamatório, responsável pela expressão gênica de citocinas como TNF e a pró IL1β, que será ativada pela caspase 1, através do inflamassoma, gerando a IL1β. Os fatores pró-inflamatórios aumentam a atividade de macrófagos, por exemplo, e ativam células B, que secretam imunoglobulinas, responsáveis pelo reconhecimento de antígenos

Normalmente, pacientes septicêmicos apresentam-se com febre, dificuldades respiratórias, taquicardia, pressão baixa, colapso dos vasos sanguíneos capilares, choque (diminuição da perfusão em tecidos) e falência renal, por exemplo. Esses sintomas estão intimamente ligados ao aumento da resposta inflamatória. A secreção de TNF resulta da ativação de macrófagos via TLRs, essa citocina induz a expressão de alguns receptores na superfície celular endotelial promovendo apoptose destas células. Além disso, essa citocina promove aumento de moléculas pró-coagulantes prejudicando a barreira endotelial e síntese de óxido nítrico, resultando em aumento de permeabilidade

vascular e significativa perda de volume sanguíneo. As IL-1 β e IL-6, também são secretadas por macrófagos pelo estímulo de TLRs, resultam em febre e aumento da atividade de neutrófilos nos sítios de infecção, levando também ao aumento de proteína C reativa (melhorando a atividade fagocítica através do processo de opsonização)¹⁶. A atividade dessas moléculas leva, também, ao aumento de coágulos e pode levar à trombose, impedindo a irrigação sanguínea em alguns órgãos, podendo levar à falência de múltiplos órgãos e, inclusive, morte¹⁷.

Sendo uma síndrome infecciosa, seria natural imaginar que a severidade da sepse é causada pela presença excessiva de micróbios, porém, a verdadeira, mortalidade

da sepse provém da resposta inflamatória do hospedeiro¹⁶. Essa resposta excessiva para reconhecimento dos antígenos pelo sistema imune leva a preocupantes disfunções no organismo, e por isso uma das principais formas de tratamento seria o bloqueio inicial dessa resposta, através da inibição de secreção de citocinas ou bloqueio da ativação celular via TLR. Após essa primeira resposta exagerada do organismo, segue-se um estado de imunossupressão. As mortes nessa segunda etapa ocorrem, essencialmente, pela reincidência de patógenos oportunistas (que podem ter sido adquiridos no próprio hospital) e, inclusive, pela falta de controle do organismo durante a infecção primitiva que levou a uma desregulação do sistema imunológico, como anergia, linfopenia, aumento de apoptose (especialmente de linfócitos e células dendríticas¹⁸). Uma vez que a resposta imune adaptativa depende essencialmente da resposta imune inata, é natural que haja falhas nesta resposta proveniente das consequências imunológicas observadas anteriormente¹⁹. Estudos mostraram que a sepse ainda modula a resposta imune por até 8 anos após a infecção²⁰.

O que é Obesidade?

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade pode ser conceituada como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo devido a um desequilíbrio crônico entre a energia ingerida e a energia gasta, que pode levar a um comprometimento da saúde, sendo caracterizada como uma doença crônica. Isso porque essa condição corporal pode promover o desenvolvimento de diversas doenças no ser humano, tais como diabetes mellitus do tipo II e disfunções cardiovasculares, que são, atualmente, as principais causas de morte no Brasil.

Atualmente, a obesidade é caracterizada como uma enfermidade de baixo grau de inflamação crônica no tecido adiposo branco²¹, sendo detectada pela elevação de marcadores e citocinas inflamatórias nesses indivíduos e presença de macrófagos infiltrados no tecido adiposo de indivíduos obesos²²⁻²⁴.

Além disso, o indivíduo obeso tem alta probabilidade de desenvolver vários distúrbios de ordem psico-social, como depressão, transtornos de ansiedade e alteração de imagem corporal. Todas essas consequências, atribuídas e associadas ao excesso de gordura corporal, fazem com que a obesidade, na sociedade contemporânea, seja considerada um grave problema de saúde pública.

Etiologia da obesidade

A etiologia da obesidade é complexa, multifatorial, resultando na interação de genes, ambientes, estilos de vida e fatores emocionais. O aumento epidêmico nos índices de obesidade mundial nas últimas décadas, incluindo o Brasil, tem levantado importante debate acerca do papel da obesidade na saúde e a sua influência em diversas co-

morbidades encontradas na população^{25,26}.

Os componentes neuroendócrinos envolvidos com a obesidade correspondem a relação com a leptina e outros sinais de saciedade e de apetite de curto prazo que leva ao estoque energético. O balanço energético pode ser alterado por aumento do consumo calórico, pela diminuição do gasto energético ou por ambos, considerando que o consumo calórico pode ser avaliado por meio dos hábitos alimentares e o gasto energético pela taxa metabólica basal, pelo efeito térmico dos alimentos e pelo gasto de energia com atividade física. O ambiente moderno é um potente estímulo para a obesidade, sendo que a diminuição dos níveis de atividade física e o aumento da ingestão calórica são fatores determinantes ambientais mais fortes²⁷.

A obesidade é uma das manifestações descritas em 24 desordens mendelianas e seis tipos de desordens monogênicas não-mendelianas, todas causando obesidade precocemente na infância²⁸. É altamente provável herança poligênica como determinantes da obesidade. O risco de obesidade quando nenhum dos pais é obeso é de 9%, enquanto que quando um deles é obeso sobe a 50%, atingindo 80% quando ambos são obesos.

Além disso, sintomas de estresse, tais como ansiedade, depressão, nervosismo e o hábito de se alimentar quando problemas emocionais estão presentes, são comuns em pacientes com sobrepeso ou obesidade, sugerindo relação entre estresse e obesidade, tanto como causa quanto consequência²⁹.

Resposta inflamatória na obesidade

O tecido adiposo é composto principalmente de adipócitos, os quais são cruciais para o armazenamento de energia e para atividade endócrina, embora outros tipos de células contribuam para seu crescimento e função, incluindo pré-adipócitos, fibroblastos, células vasculares e células imunes. Acredita-se que com o ganho de peso e hipertrofia dos adipócitos, pelo aumento do armazenamento de triacilglicerídeos, haja compressão dos vasos sanguíneos no tecido adiposo, impedindo um suprimento adequado de oxigênio. Ocorreria, então, hipóxia local e morte de alguns adipócitos. Esse quadro desencadearia a cascata da resposta inflamatória e também o processo de angiogênese, para formação de novos vasos. Portanto, a condição de hipóxia seria um dos principais fatores responsáveis por estimular a quimiotaxia de macrófagos e induzir a expressão de genes pró-inflamatórios³⁰⁻³².

A elevação dos marcadores inflamatórios, observados na obesidade, seria proveniente, portanto da produção destes pelos próprios adipócitos e pelos macrófagos infiltrados em resposta à hipóxia. De igual modo, há também liberação de marcadores inflamatórios em outros órgãos, muitas vezes com produção estimulada por fatores secretados no tecido adiposo. Entretanto, a inflamação tecidual aparece como resposta não só a hipóxia,

mas também ao estresse oxidativo e ao estresse do retículo endoplasmático³².

A obesidade *per se* pode induzir estresse oxidativo sistêmico e o aumento do estresse na gordura acumulada é, ao menos em parte, a causa subjacente da desregulação de adipocinas e desenvolvimento da síndrome metabólica³³. A obesidade gera condições que aumentam a demanda do retículo endoplasmático. No caso específico do tecido adiposo, este sofre grandes alterações em sua arquitetura, aumentando a síntese de proteínas e lipídeos, e perturbando os fluxos de energia e nutrientes intracelulares. Além disso, devido ao aumento da entrega de glicose no tecido adiposo, com consequente captação pelas células endoteliais em condições de hiperglicemia, provoca excesso de produção de espécies reativas de oxigênio na mitocôndria, causando danos oxidativos e ativando cascatas de sinalização inflamatórias dentro dessas células. Adiante, a lesão endotelial no tecido adiposo também pode atrair células inflamatórias, tais como macrófagos para esse local e exacerbar a inflamação local²³.

Existem duas principais vias pelas quais o tecido adiposo se comunica com o sistema imune e interfere no metabolismo sistêmico. A primeira se dá via a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Os estímulos de condições de hipóxia e hipertrofia celulares decorrentes da obesidade, como já mencionados, seriam responsáveis pelo aumento da expressão de quimiocinas e citocinas inflamatórias como MCP-1, TNF- α e IL-6³⁴⁻³⁶. Em reflexo a isto, células do sistema imune como monócitos e células T, são ativadas e migram ao tecido adiposo, há aumento na atividade NF-kB e produção de espécies reativas de oxigênio e se inicia uma cascata inflamatória de alcance sistêmico e crônico^{37,38}. Em longo prazo, este dano

inflamatório passa então a refletir em doenças crônicas associadas a desordens metabólicas e do sistema imune. Em paralelo, o segundo mecanismo desenvolvido pelo tecido adiposo se dá via a produção de moléculas bioativas de ação parácrina e sistêmica, denominadas adipocinas.

Adipocinas

Diversas adipocinas importantes são descritas na literatura a mediar ações do tecido adiposo. Dentre elas estão a leptina, resistina, visfatina e adiponectina. Leptina é a adipocina mais estudada e possui propriedades inflamatórias, mediando à ativação de monócitos, fagocitose e produção de citocinas tipo Th1³⁹⁻⁴¹. Já a adiponectina molécula, descoberta recentemente, demonstra papel oposto, possuindo função anti-diabética, antiaterosclerótica e anti-inflamatória^{42,43}.

A resistina, por sua vez, está associada com a ativação de processos inflamatórios, induzindo resistência à insulina. Em ratos, sua síntese é restrita aos adipócitos, enquanto nos humanos é principalmente produzida por macrófagos e monócitos, não sendo detectada nos adipócitos. Sua propriedade pró-inflamatória é refletida na promoção da expressão de TNF e IL-6 por essas células, além disso, promove a expressão de moléculas de adesão, assim aumentando a adesão leucocitária. A visfatina, por sua vez, é secretada pelos adipócitos na gordura visceral e diminui resistência à insulina. A expressão de visfatina demonstrou ser regulada positivamente em neutrófilos ativados e inibe a apoptose dos mesmos⁴⁴. A Tabela 1 mostra, resumidamente, os efeitos das principais adipocinas no sistema imune.

Tabela 1. Efeitos das principais citocinas e adipocinas no sistema imune

Aumentado	Produção de citocinas Lipólise (LPL, lipogênese) captação de glicose (GLUT 4) Resistência insulínica Propriedades aterogênicas
Aumentado	Lipólise Resistência insulínica Proteínas hepáticas de fase aguda (PCR)
Aumentado	Captação de Glicose Resistência insulínica Propriedades aterogênicas
Aumentado	Produção de citocinas Adesão e fagocitose de macrófagos
Aumentado	Resistência insulínica
Diminuído	Sensibilidade à insulina Favorece a oxidação dos ácidos graxos

Infiltrado celular

Dentre os componentes imunológicos encontram-se macrófagos e células T, as quais têm papel na determinação do estado imune do tecido. A obesidade por sua vez, pode levar a mudanças nessa composição celular. De tal forma, o tecido adiposo em indivíduos obesos é infiltrado por um grande número de macrófagos e este recrutamento está conectado à inflamação sistêmica e a resistência à insulina. Diferentes populações de macrófagos estão envolvidas na inflamação do tecido adiposo induzida pela obesidade. Macrófagos acumulados no tecido adiposo de animais obesos expressam, principalmente, genes associados com o fenótipo M1 ou “classicamente ativado”, enquanto macrófagos de animais magros expressam genes associados com um fenótipo M2 ou “alternativamente ativado”.

A estimulação com citocinas TH1 ou com produtos bacterianos leva a geração de macrófagos M1, os quais produzem citocinas pró-inflamatórias, expressam iNOS e produzem espécies reativas de oxigênio (ROS). Em contraste, macrófagos polarizados para o fenótipo M2 por citocinas tipo TH2, aumentam a produção da citocina IL-10 antiinflamatória e diminuem a síntese de citocinas pró-inflamatórias, funcionalmente, macrófagos do tipo M2 estão associados ao reparo de tecidos com injúria e à resolução da inflamação. Perturbações induzidas pela obesidade no balanço entre TH1 e TH2 podem influenciar o recrutamento e ativação de macrófagos no tecido adiposo, gerando um ambiente patogênico e inflamatório ou um protetor e antiinflamatório²².

Diferentes subconjuntos de células T estão envolvidos na obesidade e na infiltração do tecido adiposo. Células T regulatórias secretam citocinas antiinflamatórias, inibindo a migração de macrófagos e promovendo um fenótipo M2; um declínio nessas células T acompanha o aumento de ganho de peso. As células *natural killer* representam parte da primeira linha de defesa do organismo, produzem IFN- γ e podem direcionar a expansão TH1. Adiante, eosinófilos também estão presentes no tecido adiposo e produzem IL-4, agindo assim para repor macrófagos M2.

A produção da maioria das adipocinas é aumentada no estado obeso, sendo que estas proteínas pró-inflamatórias funcionam normalmente promovendo doenças metabólicas associadas à obesidade. Além da leptina, TNF e IL-6 outras adipocinas que promovem a inflamação como a resistina e IL-18 que também sofrem essa regulação. O aumento da expressão desses fatores leva ao desenvolvimento de um estado inflamatório crônico e contribui para a disfunção metabólica. Em contrapartida, o tecido adiposo também secreta, em menor quantidade fatores antiinflamatórios, como adiponectina, fazendo a diminuição destas. Adipócitos também induzem a expressão de moléculas de adesão ICAM-1 e PECAM-1 nas células endoteliais que

por sua vez atraem monócitos para a região. A secreção de citocinas e quimiocinas adicionais pelo tecido adiposo exacerba o ambiente pró-inflamatório.

Na obesidade, a leptina e possivelmente outros fatores produzidos por adipócitos e macrófagos levam a transmigração de monócitos derivados da medula óssea e, assim, aumentam os macrófagos residentes no tecido adiposo, alguns dos quais se fundem para gerar células gigantes multinucleadas. Macrófagos presentes no tecido adiposo de indivíduos obesos produzem altos níveis de TNF- α , IL-6 e quimiocinas, quando comparados a aqueles encontrados em pessoas magras. Ao mesmo tempo, a produção de adiponectina pelos adipócitos é reduzida, possivelmente através da maior expressão local dos níveis de TNF- α ⁴⁵. Dessa forma, uma vez que os macrófagos estejam presentes e ativos no tecido adiposo, eles, juntamente com os outros tipos de células presente no tecido adiposo, perpetuam um ciclo vicioso de recrutamento de macrófagos e produção de citocinas pró-inflamatórias, levando ao quadro de inflamação encontrado na obesidade.

Influência da obesidade na sepse

Visto que a obesidade se caracteriza por um baixo grau de inflamação sistêmica, pode-se associar este ambiente já pró-inflamatório a uma pré-disposição de indivíduos obesos a vários fatores de risco, como já evidenciado em doenças cardiovasculares e diabetes. Em levantamentos epidemiológicos, Wang et al.⁴⁶ mostra que indivíduos com maior índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal (CA) são mais suscetíveis a condições médicas crônicas e que indivíduos com obesidade mórbida são associados a um maior risco de eventos de sepse. Há dados também que mostram diferença na morbidade e na mortalidade de obesos mórbidos em relação a indivíduos magros quando em estado crítico: 30% de mortalidade em indivíduos obesos e 17% em indivíduos magros, e um aumento em dias na UTI (9.3 ± 10.5 em obesos e 5.8 ± 8.2 em indivíduos magros)⁴⁷.

Há vários fatores que podem ser apontados como possíveis agravantes. Adipócitos expressam receptores do tipo *Toll-like*, que como já dito, são responsivos a endotoxinas, como na obesidade há um aumento dos adipócitos tanto em tamanho como em número, pode-se esperar uma hiperresponsividade e uma exacerbação da cascata inflamatória decorrente da ativação destes receptores.

Além disso, doenças e condições associadas à obesidade também podem influenciar no desenvolvimento da sepse. É bastante recorrente a alteração no metabolismo da glicose na obesidade e pacientes em estado crítico, principalmente em sepse, se encontram em um estado hiperglicêmico de estresse. Frankenfield et al.⁴⁸ mostram que 75% dos pacientes sépticos críticos em UTI possuem níveis basais durante a doença acima de 110 mg/dl, se fazendo de extrema importância o controle da glicemia

nesses pacientes, e não é estranho observar que pacientes diabéticos apresentam mortalidade maior. O estado hiperglicêmico pode alterar o funcionamento das atividades fagocíticas de neutrófilos⁴⁹, diminuindo a capacidade de *clearance* de bactérias que ocorre na sepse.

Outro fator importante a ser considerado é a alteração na produção de adipocinas na obesidade. Hillenbrand et al.⁵⁰ demonstram que pacientes em estados críticos relacionados a sepse mostram um perfil alterado de adipocinas. A adiponectina, de ação anti-inflamatória e sensibilizante à insulina, possui seus níveis diminuídos, em perfis semelhantes em indivíduos obesos e indivíduos sépticos. O mesmo estudo mostra que nesses mesmos pacientes há um aumento de resistina no soro além do aumento de outras citocinas pró-inflamatórias⁵⁰. No entanto, o papel da leptina é controverso. Há vários estudos que não mostram correlação entre essa adipocina e o grau de morbidade da sepse^{50,51}, mas outros mostram que a leptina pode apresentar ação protetora. Bornstein et al.⁵² mostraram em 1998 que níveis aumentados de leptina, quando tomados

em conta um decréscimo nos níveis de IL-6, pode ser um bom prognóstico para o paciente. Mais recentemente, estudo com camundongos em jejum (baixos níveis de leptina) mostrou uma taxa de sobrevivência menor quando comparados com o controle em jejum mas com reposição de leptina em modelo experimental de sepse⁵². Wang et al.⁵³ também apresenta dados sobre esse papel da leptina utilizando camundongos Ob/Ob (deficientes em leptina), observando um pior prognóstico de disfunção de órgãos resultantes da endotoxemia por modelo experimental de sepse.

A grande mudança de perfil inflamatório e de produção de citocinas num indivíduo obeso e a sua importância em associação a outros estímulos levantam muitas questões que estão ainda para serem respondidas. O fato de a obesidade ser uma doença multifatorial complica estabelecer uma ligação exata e uma predição segura sobre o que poderá ser agravado em condições de doença, sendo assim um campo de pesquisa que ainda está sendo muito investigado.

REFERÊNCIAS

1. Starr ME, Saito H. Sepsis in old age: review of human and animal studies. *Aging Dis.* 2014;5(2):126-36. doi: 10.14336/AD.2014.0500126.
2. Castoldi A, Braga TT, Correa-Costa M, Aguiar CF, Bassi EJ, Correa-Silva R, et al. TLR2, TLR4 and the MYD88 signaling pathway are crucial for neutrophil migration in acute kidney injury induced by sepsis. *PLoS One.* 2012;7(5):e37584. doi: 10.1371/journal.pone.0037584.
3. King EG, Bauza GJ, Mella JR, Remick DG. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. Lab Invest.* 2014;94(1):4-12. doi: 10.1038/labinvest.2013.110.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Med.* 2001;29(7):1303-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Med.* 2003;31(4):1250-6. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intens Care Med.* 2003;29(4):530-8. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x.
7. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall R. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine.* 2002;28(2):108-21. *Intensive Care Med.* 2002;28(2):108-21. doi: 10.1007/s00134-001-1143-z
8. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *New Engl J Med.* 2008;358(9):877-87. doi: 10.1056/NEJMoa067373.
9. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl):S109-16. Available from: <http://goo.gl/DwzmWO>.
10. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998;26(12):2078-86. Available from: <http://goo.gl/yoW1Ab>
11. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54. doi: 10.1056/NEJMoa022139.
12. Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J, Canadian Critical Care Trials Group. Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2046-50. Available from: <http://goo.gl/B22Fzm>.

13. Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60. doi:10.1186/cc2892
14. Sales Jr JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, Friedman G, Silva OB, Dias MD, Koterba E, Dias FS, Piras C, Grupo de Estudo de Sepse do Fundo AMIB, Luiz RR. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intens*. 2006;9-17. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100003>.
15. Henkin CC, Coelho JC, Paganella MC, Siqueira RM, Dias FS. Sepsis: current aspects. *Scientia Medica (Porto Alegre)*. 2009;19(3):135-45. <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/4716/4285>.
16. Dobesh PP, Olsen KM. Statins role in the prevention and treatment of sepsis. *Pharmacol Res*. 2014;88C:31-40. doi: 10.1016/j.phrs.2014.04.010.
17. Xing-hai Chen Y-jY, Jing-xiao Zhang. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med*. 2011;2(2):88-92 DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.02.002.
18. Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol*. 2013;34(3):129-36. doi: 10.1016/j.it.2012.09.004.
19. Muszynski JA, Hall MW. Sepsis-induced innate and adaptive immune suppression. *Open Inflam J*. 2011;4(Suppl 1-M8):67-73. Available from: <http://benthamopen.com/toinfj/articles/V004/SI0001TOINFJ/67TOINFJ.pdf>.
20. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA*. 1997;277(13):1058-63. doi: 10.1001/jama.277.13.1058.
- 21. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55. doi: <http://dx.doi.org/10.1079/BJN20041213>.
22. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*. 2003;11(4):525-31.
23. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111-9. doi: 10.1172/JCI25102.
24. Canello R, Taleb S, Poitou C, Tordjman J, Lacasa D, Guerre-Millo M, Clément K. Is obesity an inflammatory disease? *Journ Annu Diabetol Hotel-Dieu*. 2006:115-28.
25. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*. 2012;42(6):563-70. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.026.
26. Gigante DP, de Franca GV, Sardinha LM, Iser BP, Melendez GV. Temporal variation in the prevalence of weight and obesity excess in adults: Brazil, 2006 to 2009. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(Suppl 1):157-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2011000500016>.
27. Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV. Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med*. 1999;130(11):873-82. doi:10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00002.
28. Comuzzie AG, Williams JT, Martin LJ, Blangero J. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med*. 2001;79(1):57-70. doi: 10.1007/s001090100202.
29. Rosmond R, Bjorntorp P. Psychiatric ill-health of women and its relationship to obesity and body fat distribution. *Obes Res*. 1998;6(5):338-45.
30. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest*. 2006;116(1):33-5. doi: 10.1172/JCI27280.
31. Lolmede K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(10):1187-95.
32. Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):370-7. doi: 10.1017/S0029665109990206.
33. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61. doi: 10.1172/JCI21625.
34. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(6):399-409. doi: 10.1038/nrcardio.2009.55.
35. Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Varma V, Lu T, Miles LM, et al. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone. *Diabetes*. 2005;54(8):2305-13. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2305.
36. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808. doi:10.1172/JCI19246.
37. Le KA, Mahurkar S, Alderete TL, Hasson RE, Adam TC, Kim JS, et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NF-kappaB stress pathway. *Diabetes*. 2011;60(11):2802-9. doi: 10.2337/db10-1263.
38. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004;110(12):1564-71. doi: 10.1161/01.CIR.0000142055.53122.FA.

39. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394(6696):897-901. doi: 10.1038/29795.
40. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. *J Immunol*. 2002;168(8):4018-24. doi: 10.4049/jimmunol.168.8.4018.
41. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol*. 2001;69(3):414-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11261788>.
42. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6. doi: 10.1161/01.CIR.100.25.2473.
43. Leu HB, Chung CM, Lin SJ, Jong YS, Pan WH, Chen JW. Adiponectin gene polymorphism is selectively associated with the concomitant presence of metabolic syndrome and essential hypertension. *PloS one*. 2011;6(5):e19999. doi: 10.1371/journal.pone.0019999.
44. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83. doi:10.1038/nri1937.
45. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9; quiz 20. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.023.
46. Wang HE, Griffin R, Judd S, Shapiro NI, Safford MM. Obesity and risk of sepsis: a population-based cohort study. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):E762-9. doi: 10.1002/oby.20468.
47. El-Solh A, Sikka P, Bozkanat E, Jaafar W, Davies J. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest*. 2001;120(6):1989-97. doi:10.1378/chest.120.6.1989.
48. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1044-9. doi:10.2337/diacare.24.6.1044.
49. Valerius NH, Eff C, Hansen NE, Karle H, Nerup J, Sørensen B, Sørensen SF. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand*. 1982;211(6):463-7.
50. Hillenbrand A, Knippschild U, Weiss M, Schrezenmeier H, Henne-Bruns D, Huber-Lang M, et al. Sepsis induced changes of adipokines and cytokines - septic patients compared to morbidly obese patients. *BMC Surg*. 2010;10:26. doi: 10.1186/1471-2482-10-26.
51. Vachharajani V, Russell JM, Scott KL, Conrad S, Stokes KY, Tallam L, Hall J, Granger DN. Obesity exacerbates sepsis-induced inflammation and microvascular dysfunction in mouse brain. *Microcirculation*. 2005;12(2):183-94. doi: 10.1080/10739680590904982.
52. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P, Chrousos GP. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1998;83(1):280-3. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jcem.83.1.4610>.
53. Wang W, Poole B, Mitra A, Falk S, Fantuzzi G, Lucia S, Schrier R. Role of leptin deficiency in early acute renal failure during endotoxemia in ob/ob mice. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):645-9. doi: 10.1097/01.ASN.0000113551.14276.0B.