

## Obesidade e imunologia do exercício: implicações em tempos de pandemia de COVID-19

### Obesity and exercise immunology: implication in times of COVID-19 pandemic

Guilherme Gomes Azizi<sup>1,6</sup>, Marco Orsini<sup>2,3,4</sup>, Sérgio Duarte Dortas Júnior<sup>1,5</sup>, Sandro de Albuquerque Cerbino<sup>7</sup>

1. Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade Iguazu – UNIG, Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

3. Serviço de Neurologia/Neurocirurgia Universidade Federal Fluminense– UFF, Niterói, RJ, Brasil.

4. Universidade de Vassouras - USS, Vassouras, RJ, Brasil.

5. Departamento de Clínica Médica- Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

6. Fluminense Football Club, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

7. Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

A obesidade é uma grande epidemia mundial, que sobrecarrega a sociedade e o sistema público de saúde, afetando pessoas de todas as idades e todos os grupos sociais nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, atingindo 650 milhões em todo o mundo [1]. Assim, discutimos a associação entre o estado inflamatório da obesidade e infecção por SARS-CoV-2, e o papel da imunologia do exercício como arma e caráter fundamental para a saúde de milhões de pessoas neste período de pandemia.

A atual situação de pandemia começou com pacientes com pneumonia de causa não identificada que surgiram em Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019 [2]. Cerca de dois meses depois, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou um formato padrão de Doença de Coronavírus-2019 (COVID-19) [3] no mesmo dia foram nomeados como SARS-CoV-2 [4].

A SARS-CoV-2 foi considerada como membro de  $\beta$ -CoVs [5,6] como o coronavírus SARS (SARS-CoV) e o coronavírus MERS (MERS-CoV) [7]. Portanto, o COVID-19 demonstrou ser uma doença respiratória predominante como apresentou um estudo inicial de 140 pacientes diagnosticados, onde os sintomas mais comuns foram febre (91,7%), tosse (75%), fadiga (75%) e aperto no peito ou dispnéia (36,7%). No entanto, 39,6% deles se queixaram de sintomas gastrointestinais. 90 (64,3%) pacientes apresentavam comorbidades, sendo as mais comuns doenças crônicas, como hipertensão (30%) e diabetes (12,1%) [8].

Hipertensão, diabetes, DPOC, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, hepáticas, renais, gastrointestinais, além dos 60 anos de idade, são fatores de relação suscetível à infecção pela SARS-CoV-2 e experimentam maior mortalidade quando desenvolvem COVID-19 [9-11].

Em a infecção por SARS-CoV ou MERS-CoV, há um aumento do influxo

de neutrófilos e monócitos-macrófagos nos casos graves [12,13]. Todo o conhecimento acumulado sobre infecções anteriores por coronavírus criou uma base para entender que a resposta imune inata associada a citocinas desempenha um papel crucial, papel nas respostas antivirais e contra o coronavírus.

Níveis elevados de citocinas (IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ ), linfopenia (nas células T CD4 + e CD8 +) e expressão reduzida de IFN- $\gamma$  nas células T CD4 + estão associados a grave COVID-19 [14]. COVID-19 pode ter na “tempestade de citocinas” um papel importante relacionado ao envolvimento de IL-1, IL-6, IL-12 e TNF- $\alpha$  [15], criando um dano no tecido pulmonar resultando em SDRA, o que pode levar à falência do órgão. O risco de insuficiência respiratória em pacientes com IL-6 circulante > 80 pg/ml foi 22 vezes maior, com tempo médio para ventilação mecânica de 1,5 dias [16].

Uma coorte retrospectiva investigou a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e as características clínicas e a necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com SARS-CoV-2 admitidos em terapia intensiva. O estudo relatou alta frequência de obesidade entre os pacientes admitidos em terapia intensiva por SARS-CoV-2. Cento e vinte e quatro pacientes (SARS-CoV-2 positivo) foram admitidos e incluídos durante o estudo. O IMC mediano (IQR) nos participantes da SARS-CoV-2 foi maior do que nos controles não da SARS-CoV-2; 29,6 (26,4 a 36,5) kg/m<sup>2</sup> vs. 24,0 (18,9 a 29,3) kg/m<sup>2</sup>, respectivamente (p < 0,0001, teste t). 47,5% dos indivíduos apresentaram obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), incluindo obesidade classe II (13,7%) e obesidade classe III (14,5%). Essa distribuição das categorias de IMC foi de indivíduos marcadamente diferentes em terapia intensiva para doença pulmonar aguda (SARS-CoV-2 negativa), cuja prevalência de obesidade foi de apenas 25,8% [17].

Adultos com sobrepeso e obesidade têm níveis circulantes de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6 [18-20], principalmente devido à ação da célula adiposa que secreta outros mediadores como proteína quimiotática monocítica 1 [21]. IL-6 e TNF- $\alpha$  induzem resistência à insulina [22,23], distúrbios metabólicos e aumento do risco cardiovascular observado na obesidade

Todo esse ambiente inflamatório parece induzir mudanças na imunidade inata e imunidade adquirida, predispondo indivíduos obesos à infecção. As células NK também são bastante influenciadas pela leptina, tanto na diferenciação quanto na proliferação, tanto na ativação quanto na funcionalidade. A leptina aumenta a produção de IL-2 (promove a proliferação e diferenciação de células T citotóxicas e estimula as células NK) e a resposta Th1 (auxiliar T1), aumentando a produção de INF $\gamma$  (estimula a resposta fagocítica dos macrófagos) e TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador- $\beta$ ), enquanto inibe a resposta Th2 (T helper 2), ou seja, diminuirá a produção de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Pacientes obesos apresentam hiperleptinemia e estudos em camundongos obesos demonstraram que as células NK, monócitos e células T desenvolvem resistência à leptina [24]. Além disso, a obesidade abdominal está associada ao comprometimento da ventilação da base dos pulmões e conseqüentemente à redução da saturação de oxigênio [20].

Por outro lado, o exercício de intensidade moderada parece aumentar a resposta imune e diminuir os padrões de citocinas pró-inflamatórias. Por exemplo, o estudo EVASYON (Educação Integral em Nutrição e Atividade Física para Adolescentes com Excesso de Peso/Obesidade), um programa para promover um estilo de vida saudável para perda de peso, diminuição dos níveis séricos de leptina e IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$  [25]. Assim, exercícios direcionados ao estilo de vida

e intervenções dietéticas adequadas podem diminuir a condição inflamatória.

Um único exercício dinâmico (minutos) aumenta a contagem total de leucócitos de duas a três vezes. A leucocitose induzida pelo exercício, principalmente neutrófilos, linfócitos e monócitos é um fenômeno transitório, com contagens normais retornando aos níveis de pré-exercício (6 a 24h) após a interrupção do exercício. Uma linfocitopenia rápida [26-28] ocorre concomitantemente com uma neutrofilia sustentada [26,29] 30-60 minutos após a interrupção do exercício.

A resposta da célula inata ao exercício agudo de intensidade moderada pode ser demonstrada com os neutrófilos que apresentam fagocitose melhorada imediatamente após um único exercício [30], bem como quimiotaxia [31]. Após a cessação moderada do exercício de intensidade moderada, a explosão oxidativa de neutrófilos continua a ser aprimorada, o que não é verdadeiro após exercícios exaustivos ou prolongados [32,33]. Outros achados são relacionados a atletas bem treinados, sensíveis ao aumento da carga de treinamento, o que apresentam alterações na explosão oxidativa de neutrófilos-monócitos, proliferação de linfócitos e síntese de anticorpos e atividade citotóxica das células NK [34-38].

Além disso, níveis mais baixos de citocinas inflamatórias circulantes [39], aumento da atividade fagocitária dos neutrófilos [40], maior atividade citotóxica das células NK [41], indicam que o exercício regular de intensidade moderada é capaz de melhorar ou manter a imunidade ao longo da vida [42].

Um ponto interessante é o aumento sutil da IL-6 durante sessões agudas de exercícios de intensidade moderada; o que parece fornecer proteção, devido à natureza pleiotrópica, à imunidade através da supressão direta de citocinas inflamatórias potentes [por exemplo, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )] nos pulmões, criando um ambiente anti-inflamatório por várias horas após o exercício [43].

A obesidade é uma epidemia preocupante que se apresenta como mais um fator para contribuir com os casos graves do COVID-19. Atividade física em ambiente seguro, dieta adequada e todas as sugestões das autoridades são atitudes que precisamos seguir. Acredita-se que o treinamento físico regular de intensidade moderada exerça efeitos benéficos na função imunológica e na manutenção da saúde. Procuramos começar a esclarecer a importância do exercício regular de intensidade moderada e a má relação entre obesidade e complicações do COVID-19.

## Referências

1. Mancini MC et al. Tratado de obesidade 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-207 <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001316>
3. World Health Organization Press Conference. The World Health Organization (WHO) has officially named the disease caused by the novel coronavirus as COVID-19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—A statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology* <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R et al. A novel

- coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
  7. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Advance in virus research*; 2011. p.85-164. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385885-6.00009-2>
  8. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 27/02/2020. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
  9. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323(16):1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
  10. Team TNCPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:113-22.
  11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(1020\)30566-30563](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(1020)30566-30563).
  12. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol* 2005;5(12):917-27. <https://doi.org/10.1038/nri1732>
  13. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015;386(9997):995-1007. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60454-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60454-8)
  14. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020;130(5):2202-5. <https://doi.org/10.1172/jci137647>
  15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0)
  16. Herold TVJ, Arnreich C, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
  17. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Obesity* 2020. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
  18. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K et al. (2001) The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1407-15. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801792>
  19. Park HS, Park JY & Yu R. Relationship of obesity and viscera adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:29-35. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.11.007>
  20. Bulló M, García-Lorda P, Megias I et al. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11:525-31. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.74>
  21. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55. <https://doi.org/10.1079/bjn20041213>
  22. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
  23. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4-12.
  24. Grenha AI et al. Obesidade e imunodepressão: Factos e números. *Arq Med* 2013;27(5):192-202.
  25. Romeo J, Martínez-Gómez D, Díaz LE et al. Changes in cardiometabolic risk factors, appetite-controlling hormones and cytokines after a treatment programme in overweight adolescents: preliminary findings from the EVASYON study. *Pediatric Diabetes* 2011;12:372-80. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00753.x>
  26. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ et al. Position statement. Part one: immune function and

exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011;17:6-63.

27. Campbell JP, Riddell NE, Burns VE et al. Acute exercise mobilises CD8+ T lymphocytes exhibiting an effector-memory phenotype. *Brain Behav Immun* 2009;23(6):767-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.011>

28. Simpson RJ, Florida-James GD, Whyte GP, Black JR, Ross JA, Guy K. Apoptosis does not contribute to the blood lymphocytopenia observed after intensive and downhill treadmill running in humans. *Res Sports Med* 2007;15(3):157-74. <https://doi.org/10.1080/15438620701405339>

29. Simpson RJ. The effects of exercise on blood leukocyte numbers. In: Gleeson M, Bishop NC, Walsh NP, eds. *Exercise Immunology*. Oxford, UK, New York, USA: Routledge; 2013. p.64-105. <https://doi.org/10.4324/9780203126417>

30. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR et al. Effects of mode and carbohydrate on the granulocyte and monocyte response to intensive, prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1998;84(4):1252-9. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.4.1252>

31. Ortega E, Collazos ME, Maynar M, Barriga C, De la Fuente M. Stimulation of the phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;66(1):60-4. <https://doi.org/10.1007/bf00863401>

32. Bishop NC, Gleeson M, Nicholas CW, Ali A. Influence of carbohydrate supplementation on plasma cytokine and neutrophil degranulation responses to high intensity intermittent exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2002;12(2):145-56. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.12.2.145>

33. Pyne DB. Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med* 1994;17(4):245-58. <https://doi.org/10.2165/00007256-199417040-00005>

34. Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol* 1995;102:210-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1995.tb06658.x>

35. Lancaster GI, Halson SL, Khan Q, Drysdale P, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. Effect of acute exhaustive exercise and a 6-day period of intensified training on immune function in cyclists. *J Physiol* 2003;548P:O96. <https://www.physoc.org/abstracts/effect-of-acute-exhaustive-exercise-and-a-6-day-period-of-intensified-training-on-immune-function-in-cyclists/>

36. Lancaster GI, Halson SL, Khan Q, Drysdale P, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. The effects of acute exhaustive exercise and intensified training on type 1/type 2 T cell distribution and cytokine production. *Exerc Immunol Rev* 2004;10:91-106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15633589>

37. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Bishop NC, Gleeson M. The effect of an acute period of intense interval training on human neutrophil function and plasma glutamine in endurance-trained male runners. *J Physiol* 1999;515:84-5.

38. Verde TJ, Thomas SG, Moore RW, Shek P, Shephard RJ. Immune responses and increased training of the elite athlete. *J Appl Physiol* 1992;73:1494-9. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.4.1494>

39. Yan H, Kuroiwa A, Tanaka H, Shindo M, Kiyonaga A, Nagayama A. Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol* 2001;86(2):105-11. <https://doi.org/10.1007/s004210100521>

40. Woods JA, Ceddia MA, Wolters BW, Evans JK, Lu Q, McAuley E. Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1999;109(1):1-19. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(99\)00014-7](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(99)00014-7)

41. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, Lavoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev* 2012;11:404-20. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.003>

42. ElKassar N, Gress RE. An overview of IL-7 biology and its use in immunotherapy. *J Immunotoxicol* 2010;7(1):1-7. <https://doi.org/10.3109/15476910903453296>

43. Dvorak J, Junge A, Derman W, Schweltnus M. Injuries and illnesses of football players during the 2010 FIFA World Cup. *Br J Sports Med* 2011;45(8):626-30. <https://doi.org/10.1136/bjism.2010.079905>