

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
SANNA CRISTINA BARBOSA DE SOUSA ZINOU

ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS METABÓLICOS E CÉLULAS IMUNES: POSSÍVEL
ESTRATÉGIA DE ACOMPANHAMENTO DA OBESIDADE INFANTIL E SEUS DESFECHOS
CLÍNICOS

CAMPINAS
2026

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* SAÚDE DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
SANNA CRISTINA BARBOSA DE SOUSA ZINOU

ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS METABÓLICOS E CÉLULAS IMUNES: POSSÍVEL
ESTRATÉGIA DE ACOMPANHAMENTO DA OBESIDADE INFANTIL E SEUS DESFECHOS
CLÍNICOS

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação na Saúde da Escola de Ciências da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profª. Dra. Giovanna Rosa Degasperi

CAMPINAS
2026

Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI
Gerador de fichas catalográficas da Universidade PUC-Campinas Dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Zinou, Sanna Cristina Barbosa de Sousa

Z77a

Associação entre parâmetros metabólicos e células imunes: possível estratégia de acompanhamento da obesidade infantil e seus desfechos clínicos / Sanna Cristina Barbosa de Sousa Zinou. - Campinas: PUC-Campinas, 2026.

48 f.il.

Orientador: Giovanna Rosa Degasperi.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente, Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2026.

Inclui bibliografia.

1. Crianças e adolescentes. 2. Obesidade. 3. Sistema imunológico. I. Degasperi, Giovanna Rosa. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Escola de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente. III. Título.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* DA SAÚDE DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
SANNA CRISTINA BARBOSA DE SOUSA ZINOU

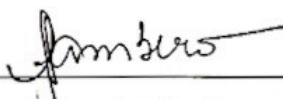
ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS METABÓLICOS E CÉLULAS IMUNES: POSSÍVEL
ESTRATÉGIA DE ACOMPANHAMENTO DA OBESIDADE INFANTIL E SEUS DESFECHOS
CLÍNICOS

Dissertação defendida e aprovada em 15 de junho de 2026 pela
Comissão Examinadora



Prof. Dra. Giovanna Rosa Degasperi

Orientadora da Dissertação e Presidente da Comissão Examinadora
Pontifícia Universidade Católica de Campinas



Prof. Dra. Alessandra Gambero

Pontifícia Universidade Católica de Campinas



Prof. Dra. Karina Colombero Peres

Centro Universitário Max Planck

CAMPINAS

2026

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à Pontifícia Universidade Católica de Campinas, a escola de ensino a qual me formou médica e agora mestre. À minha professora orientadora, Giovanna Rosa Degasperi pelas correções, reuniões e ensinamentos. À Lais Nantes Antônio Filomeno Mantovani pela ajuda e revisão do trabalho. À toda equipe de pesquisa da minha universidade. À minha família pelo apoio, carinho e suporte.

EPÍGRAFE

“O medo não é uma perturbação psicológica. Ele é parte da nossa própria alma. O que é decisivo é se o medo nos faz rastejar ou se ele nos faz voar. Quem, por causa do medo, se encolhe e rasteja, vive a morte na própria vida. Quem, a despeito do medo, toma o risco e voa, triunfa sobre a morte. Morrerá, quando a morte vier. Mas só quando ela vier. Esse é o sentido das palavras de Jesus: “Aquele que quiser salvar a sua vida, perdê-la-á. Mas quem perder a sua vida, a encontrará”. Viver a vida, aceitando o risco da morte: isso tem o nome de coragem. Coragem não é ausência do medo. É viver, a despeito do medo.”

Rubem Alves

A eternidade numa hora

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Lista de ilustrações:

Figura 1. Células do sistema imune e obesidade infantil: possíveis correlações

Figura 2. Fluxograma Revisão 2024-2025: *children, obesity e immune system*

Lista de quadros:

Quadro 1. Sistema imune inato e obesidade infantil

Quadro 2. Células imunes adaptativas e obesidade infantil

Lista de abreviaturas e siglas:

2-NBDG = análogo fluorescente da glicose

ALT = Alanina aminotransferase

AST = Aspartato aminotransferase

C3a = Fragmento anafilático do componente 3 do sistema complemento

C4 = Componente 4 do sistema complemento

CCL2 = *C-C motif chemokine ligand 2* (Ligante 2 da quimiocina do motivo C-C)

CDC = *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros de Controle e Prevenção de Doenças)

Células T $V\gamma 9^+V\delta 2^+$ = Linfócitos T gama-delta $V\gamma 9^+V\delta 2^+$

CK-18 = Citoqueratina-18

COL6A3 = Cadeia alfa 3 do colágeno tipo VI

CT = Colesterol total

DAMPs = *Damage-Associated Molecular Patterns* (Padrões moleculares associados ao dano)

DP = desvio padrão

DXA = *Dual-energy X-ray absorptiometry* (Absorciometria por raios X de dupla energia)

ECAR = *Extracellular Acidification Rate* (Taxa de acidificação extracelular)

FOXP3 = Fator de transcrição Forkhead box P3

G-CSF = *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (Fator estimulador de colônias de granulócitos)

GGT = Gama-glutamil transferase

GJ = Glicemia de jejum

GlycA = Glicoproteínas acetiladas

Hb = Hemoglobina

HbA1c = Hemoglobina glicada

Hb = Hemoglobina

HCM = Hemoglobina corpuscular média

HDL-C = Colesterol de lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (Modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina)

IIS: Índice Inflamatório Sistêmico

IJ = Insulina de jejum

IL-1 β = Interleucina-1 beta

IL-1RA = Antagonista do receptor de interleucina-1

IL-4 = Interleucina-4

IL-5 = Interleucina-5

IL-6 = Interleucina-6

IL-10 = Interleucina-10

IL-12 = Interleucina-12

IL-13 = Interleucina-13

IL-17 = Interleucina-17

IL-22 = Interleucina-22

IMC = Índice de massa corporal

IMC-z = Escore Z do índice de massa corporal

IMG = Índice de massa gorda

IMF = Intensidade média de fluorescência

IFN- γ = Interferon gama

ISI = Índice de sensibilidade à insulina

LDL-C = Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

M1 = Macrófago tipo 1

M2 = Macrófago tipo 2

MFI = *Mean Fluorescence Intensity* (Intensidade média de fluorescência)

MG = Massa gorda

MRI-PDFF = Ressonância magnética com fração de gordura por densidade de prótons

mTOR = Alvo mecanístico da rapamicina

NK = Células natural killer

NKT = Células natural killer T

OC = Obesidade comum

OPN = Osteopontina

OS = Obesidade síndrome

PBMC = *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (Células mononucleares do sangue periférico)

PD-1 = Proteína de morte celular programada 1

PIV = Valor pan-imune-inflamatório

RLM = Razão linfócito-monócito

RPL = Razão plaqueta-linfócito

PMNs = *Polymorphonuclear Leukocytes* (Leucócitos polimorfonucleares)

PN = Peso normal

QUICKI = Índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina

PCR = Proteína C-reativa

RDW: *Red Cell Distribution Width* (Amplitude de distribuição dos eritrócitos)

RI = Resistência à insulina

RNL = Razão neutrófilo-linfócito

RLM = Razão leucócito-macrófago

ROS = Espécies reativas de oxigênio

ROS mitocondriais = Espécies reativas de oxigênio mitocondriais

sCD163 = Forma solúvel do receptor CD163

SDS = *Standard Deviation Score* (Escore de desvio padrão)

Sequência de ácido ribonucleico = RNA-seq

SM⁺ = pacientes com síndrome metabólica

SM⁻ = pacientes sem síndrome metabólica

TAS = Tecido adiposo subcutâneo

TAV = Tecido adiposo visceral

TCO/OCR: *Oxygen Consumption Rate* (Taxa de consumo de oxigênio)

TEMRA = *Terminally Differentiated Effector Memory T cells Re-expressing CD45RA* (Linfócitos T efetores de memória que reexpressam CD45RA)

TEMRO: *Effector Memory T cells* (Linfócitos T de memória efetora CD45RO⁺CCR7⁻)

TG = Triglicerídeos

TGF- β = *Transforming Growth Factor beta* (Fator de Crescimento Transformador beta)

TLR = *Toll-like Receptor* (Receptor do tipo *Toll*)

TLR2 = Receptor do tipo *Toll* 2

TLR4 = Receptor do tipo *Toll* 4

Th1 = Células T auxiliares do tipo 1

Th2 = Células T auxiliares do tipo 2

Th17 = Células T auxiliares do tipo 17

TNF- α = Fator de necrose tumoral alfa

Tregs = Células T reguladoras

TSH = Hormônio estimulador da tireoide

TOTG = Teste oral de tolerância à glicose

us-PCR = Proteína C-reativa ultrasensível

VCM = Volume corpuscular médio

%G = Percentual de Gordura Corporal

Resumo

A obesidade infantil está associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau, caracterizado por desregulação da imunidade inata e adaptativa. Alterações estruturais do tecido adiposo, como hipertrofia adipocitária, infiltração de células do sistema imune e fibrose, também estão relacionadas à resistência à insulina, disfunção endotelial e pior perfil metabólico. Na imunidade adaptativa, têm sido descritas alterações em diferentes populações de linfócitos, incluindo desequilíbrios entre células Th17 e Treg, modificações em células B e associações entre essas alterações imunológicas e parâmetros como IMC, HOMA-IR, metabolismo glicídico e perfil lipídico, reforçando o papel da resposta imune adaptativa na fisiopatologia da obesidade pediátrica. Além disso, alterações em células NK e no metabolismo energético de células imunes indicam uma reprogramação imunometabólica precoce associada ao excesso de adiposidade. Em conjunto, as evidências sugerem que a obesidade na infância e adolescência promove ativação persistente do sistema imunológico associada a alterações metabólicas. Compreender melhor essas interações poderá contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção, monitoramento e tratamento da obesidade infantil.

Palavras-chave: crianças, adolescentes, obesidade, sistema imunológico, parâmetros metabólicos

Abstract

Childhood obesity is associated with a state of chronic low-grade inflammation characterized by dysregulation of both innate and adaptive immunity. Structural alterations in adipose tissue, including adipocyte hypertrophy, immune cell infiltration, and fibrosis, are also associated with insulin resistance, endothelial dysfunction, and an unfavorable metabolic profile. Within the adaptive immune system, alterations have been described in several lymphocyte populations, including an imbalance between Th17 and regulatory T (Treg) cells, changes in B-cell populations, and associations between these immune alterations and parameters such as BMI, HOMA-IR, glucose metabolism, and lipid profile, highlighting the contribution of adaptive immune responses to the pathophysiology of pediatric obesity. In addition, alterations in NK cells and immune cell energy metabolism suggest an early immunometabolic reprogramming associated with excess adiposity. Collectively, the available evidence indicates that obesity during childhood and adolescence is characterized by persistent immune activation accompanied by metabolic disturbances. A better understanding of these interactions may contribute to the development of novel strategies for the prevention, monitoring, and treatment of childhood obesity.

Keywords: children, adolescents, obesity, immune system, metabolic parameters

SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
1.1 Obesidade.....	13
1.2 Sistema imune e obesidade.....	14
2. Objetivos	19
2.1 Objetivos Gerais.....	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3. Metodologia	20
4. Resultados e discussão.....	21
5. Conclusões.....	39
6. Referências.....	39

1. Introdução

1.1 Obesidade

A obesidade é uma doença de etiologia multifatorial, que envolve aspectos ambientais, genéticos, perinatais e psicossociais, que pode levar a alterações metabólicas, imunes e aumentar a susceptibilidade ou estar associada a desenvolvimento de tumores na vida adulta (Morales Camacho et al., 2019; Umano et al., 2019; Nuotio et al., 2022). Nessa população, a doença é comumente definida como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, tipicamente avaliado pelo índice de massa corporal (IMC) ajustado para idade e sexo, superior ao percentil 95 (CDC, 2024) ou um escore Z maior que 2 desvios padrões (WHO, 2025).

Devido a sua alta incidência e prevalência nos últimos 40 anos, tem se tornado uma doença de saúde pública. Uma a cada cinco crianças/adolescentes possui sobrepeso ou obesidade na América Latina (Caballero et al., 2017). No mundo, são mais de 390 milhões de crianças e adolescentes – entre 5 e 19 anos de idade – com excesso de peso em 2022 e 160 milhões deles já com obesidade (WHO, 2025). A prevalência do excesso de peso (incluindo obesidade) entre as idades entre os 5 e os 19 anos aumentou 20% em 2022 e de forma semelhante entre meninos e meninas, sendo 19% e 21%, respectivamente (WHO, 2025). A estimativa feita pela Federação Mundial da Obesidade foi de 206 milhões de crianças e adolescentes a viver com obesidade em 2025, e 254 milhões em 2030, o que evidencia clara importância de estudos voltados à melhor compreensão e controle da doença (WOF, 2019).

A obesidade também pode ser classificada como monogênica, síndrômica e comum (Kalinderi et al., 2024; WHO, 2025). As diferenças entre essas classificações estão relacionadas principalmente à etiologia, à idade de início e às manifestações clínicas. A obesidade monogênica decorre de variantes patogênicas em um único gene, geralmente associadas ao controle da fome e da saciedade, apresentando início precoce na infância, frequentemente nos primeiros anos de vida. O diagnóstico costuma ser confirmado por testes de sequenciamento genético (Kalinderi et al., 2024). A obesidade síndrômica está associada a síndromes genéticas que cursam com obesidade e outras manifestações clínicas, como atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, alterações dismórficas e endocrinológicas. O diagnóstico baseia-se na avaliação clínica e em testes genéticos, como ocorre na Síndrome de Prader-Willi (Kalinderi et al., 2024). Por fim, a obesidade comum é a forma mais prevalente e possui etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais, comportamentais, psicossociais e econômicos. Geralmente apresenta caráter poligênico e desenvolvimento

progressivo ao longo da infância e adolescência. O diagnóstico é predominantemente clínico, realizado principalmente por meio do IMC para idade, associado a outras medidas antropométricas, como a circunferência da cintura (WHO, 2025).

1.2 Sistema imune e obesidade

A obesidade está associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau (Engin, 2017; Li et al., 2023), caracterizado pelo aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, o que contribui significativamente para o desenvolvimento de alterações metabólicas e outras complicações relacionadas à doença (Lee, 2026). Embora amplamente descrita em adultos, essa condição também tem sido observada em crianças e adolescentes com obesidade, indicando que alterações imunometabólicas podem se estabelecer precocemente (Bruyndonckx et al., 2016; Dangardt et al., 2019).

Células da imunidade inata como monócitos, macrófagos e neutrófilos desempenham papel central na manutenção da inflamação crônica de baixo grau e, portanto, são células que têm sido amplamente associadas à fisiopatologia da obesidade e de suas complicações metabólicas (Umano et al., 2019). A expansão do tecido adiposo promove intenso recrutamento e ativação dessas células, favorecendo a produção de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios que contribuem para a desregulação metabólica sistêmica (Mraz; Haluzik, 2014).

Os monócitos constituem uma população de leucócitos circulantes, que migram para os tecidos periféricos e se diferenciam em macrófagos ou células dendríticas, dependendo da resposta a sinais inflamatórios (Ziegler-Heitbrock et al., 2010). Essas células se dividem em 3 principais subtipos de monócitos: os clássicos ($CD14^{++}CD16^{-}$), responsáveis pelo reparo tecidual, fagocitose, cicatrização de feridas e coagulação (Wong et al., 2011; Ożańska; Szymczak; Rybka, 2020); os intermediários ($CD14^{++}CD16^{+}$), os quais auxiliam na proliferação e ativação de linfócitos T, bem como na angiogênese (Ożańska; Szymczak; Rybka, 2020). Ambos os subtipos celulares estão relacionados à diferenciação em macrófagos. O subtipo não clássico ($CD14^{+}CD16^{++}$) atua na proliferação e estimulação de células $TCD4^{+}$, na detecção de vírus e possui capacidade de migração através do endotélio. Esse subtipo pode se diferenciar em células dendríticas (Ożańska; Szymczak; Rybka, 2020). Em termos de produção de citocinas, (Wong et al., 2011) identificou maior produção de interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), ligante 2 da quimiocina do motivo C-C (CCL2) e fator estimulador de colônias de

granulócitos (G-CSF) pelos monócitos clássicos e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1-beta (IL-1 β) pelos não clássicos. A inflamação de baixo grau, encontrada na obesidade, favorece a diferenciação de monócitos em macrófagos inflamatórios, bem como o acúmulo destes macrófagos, os quais auxiliam na manutenção de um microambiente imunologicamente ativo (Rigamonti; Villar; Segura, 2023) além de estar associada a marcadores precoces de risco cardiometabólico, como dislipidemia e ativação endotelial (Bekkering et al., 2014; Rogacev et al., 2012). Recentemente, foi encontrado que alterações no metabolismo de monócitos estão associadas à progressão da resistência à insulina relacionada à obesidade (Smeehuijzen et al., 2024).

Os macrófagos representam células residentes nos tecidos periféricos, derivadas de monócitos circulantes no sangue, que podem extravasar da corrente sanguínea e migrar para locais de inflamação e/ou infecção, sendo recrutados por gradientes de quimiocinas. Na resposta imune, atuam principalmente como fagócitos contra bactérias e fungos e desempenham um papel na imunidade inata e no equilíbrio das respostas imunes. Mills et al., 2000, propuseram que os macrófagos podem ser polarizados em subtipos pró-inflamatórios do tipo M1 (M1) e anti-inflamatórios do tipo M2 (M2). Na resposta imune o subtipo M1 atua principalmente como fagócitos contra patógenos, enquanto os polarizados para M2 atuam por meio de Fator de Crescimento Transformador beta (TGF- β), apresentando um caráter menos fagocítico e mais pró-fibrinótico, especializados na reparação e remodelação de tecidos em resposta a lesões (Chen et al., 2020). Ácidos graxos livres, que estão presentes em grandes quantidades na obesidade, induz não somente os monócitos, mas também macrófagos, para um fenótipo inflamatório (Mangum; Gallagher, 2023) contribuindo assim para a resistência à insulina, diabetes e síndrome metabólica (Shapouri-Moghaddam et al., 2018). Além disso, há maior polarização de M1 no tecido adiposo, o que pode promover efeitos negativos na termogênese e na lipólise em comparação ao subtipo M2 (Yao; Wu; Qiu, 2022). Isso também foi mostrado por Kiran et al., 2021, num estudo murino. Em camundongos, foi visto que as células T CD8⁺ as quais expressam *CXCR3* favorecem o aumento do recrutamento de M1 em detrimento de M2 no perfil obeso. Além disso, Liao em 2024 e seu grupo, demonstraram a possibilidade de que a alteração do comportamento imune no tecido adiposo, principalmente visceral, tenha início nas células estromais (tronco) do tecido adiposo e, a partir dessas alterações, passem a recrutar e modular células T (incluindo CD8⁺), contribuindo para o aumento da infiltração e polarização de macrófagos. É importante ressaltar que, recentemente, o uso disseminado de sequência de ácido ribonucleico (RNA-seq) de célula única revelou a existência de macrófagos diversos que

não podem ser distinguidos simplesmente pela classificação M1/M2 (Emont et al., 2022; Hill et al., 2018).

Os neutrófilos são então ativados e liberam fatores inflamatórios que promovem o recrutamento de macrófagos e outras células do sistema imune. Essas células imunes, por sua vez, perpetuam o estado inflamatório por meio da produção de citocinas e quimiocinas que podem alcançar diferentes tecidos e órgãos, contribuindo para o estabelecimento de uma condição inflamatória sistêmica (Uribe-Querol; Rosales, 2022). Gomez-Casado et al., em 2025 demonstraram, por meio de meta-análises, que tanto a contagem absoluta de neutrófilos quanto a razão neutrófilo/linfócito (RNL) estão significativamente aumentadas em pacientes com obesidade (Uribe-Querol; Rosales, 2022). A interação entre adipócitos e neutrófilos amplifica ainda mais a inflamação do tecido adiposo (Watanabe et al., 2019). Em camundongos obesos, a migração de neutrófilos para o tecido adiposo parece ser influenciada também pelo hormônio leptina (Uribe-Querol; Rosales, 2022).

Além das células mononucleares e neutrófilos, as células T também exercem papel importante na obesidade. Gregersen et al., 2024, usando várias metodologias mostraram que camundongos com aumento da responsividade de células T desenvolvem obesidade mesmo na ausência de intervenção dietética, ou seja, sem aumento da ingestão calórica. Além disso, o fenótipo obeso pôde ser transferido para outros camundongos por meio da transferência de células imunes (modelos receptores), evidenciando o papel central do sistema imunológico nesse processo. Os camundongos que receberam essas células também desenvolveram inflamação no tecido adiposo, reforçando a associação entre células T e o desenvolvimento da obesidade (Gregersen et al., 2024). As células T auxiliares ($CD4^+$) e citotóxicas ($CD8^+$) são os principais subconjuntos de células T. As células $CD4^+$ são capazes de se diferenciar em linhagens distintas, incluindo células T polarizadas (Th1, Th2, Th17 e células T reguladoras) (Saravia; Chapman; Chi, 2019). Células T polarizadas (Th1, Th2, Th17 e T reguladoras) também estão envolvidas com aspectos imunológicos associados a obesidade. As células T auxiliares do tipo 1 (Th1) podem atuar na obesidade por meio da reprogramação imunometabólica do tecido adiposo, polarizando-o para um perfil predominantemente pró-inflamatório, levando à manutenção de um estado de inflamação crônica, sustentado pela liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias que contribuem para a disfunção (Engin, 2017), podendo favorecer o desenvolvimento precoce de resistência à insulina (O'Rourke, 2009). Na resposta imune desempenham um papel importante na imunidade celular, sendo caracterizadas pela produção de interferon gama ($IFN-\gamma$) e pela ativação de macrófagos clássicos (Mosmann et al., 1986; O'Rourke, 2009).

As células T auxiliares do tipo 2 (Th2), por sua vez, estão associadas à secreção de citocinas como intertelucina- 4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13), desempenhando um papel relevante na regulação da resposta inflamatória e na manutenção da homeostase tecidual (Méndez-García et al., 2025). Em condições fisiológicas, a resposta Th2 contribui para um ambiente imunológico mais tolerante, devido sua ação anti-inflamatória, no tecido adiposo. Na obesidade, há evidências de um desequilíbrio no eixo Th1/Th2, com atenuação relativa da atividade Th2 e perda de seus efeitos anti-inflamatórios (Dong et al., 2024).

As células T auxiliares do tipo 17 (Th17) são linfócitos T CD4⁺ que produzem principalmente interleucina-17 (IL-17). As células Th17 desempenham um papel importante na defesa do hospedeiro, bem como na patogênese de doenças inflamatórias e autoimunes, produzindo IL-17 e interleucina-22 (IL-22) (Endo; Yokote; Nakayama, 2017; Park; Ciofani, 2025). Essas células se originam do estímulo de TGF- β , IL-6 e por sua capacidade de amplificar respostas inflamatórias por meio da produção de mediadores como IL-17 e IL-22 (Mangan et al., 2006). Estudos recentes demonstram um aumento significativo na frequência de células Th17 em indivíduos obesos, incluindo crianças, o que se correlaciona com marcadores de inflamação sistêmica e disfunção metabólica (Croce et al., 2021; Garidou et al., 2015).

Em contraste, as células T reguladoras (Tregs), caracterizadas pela expressão do fator de transcrição FoxP3 e pela secreção de citocinas imunossupressoras como IL-10 e TGF- β , são fundamentais para manter a tolerância imunológica e controlar a inflamação. Na obesidade, observa-se uma redução quantitativa e funcional dessas células, comprometendo sua capacidade de modular respostas inflamatórias exacerbadas (Croce et al., 2021; Mickael et al., 2025). Seja em humanos ou em modelos animais experimentais, a disfunção das células Tregs promove inflamação crônica e resistência à insulina, acelerando o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (Lu et al., 2024).

As células Th17 têm um papel inflamatório, enquanto as células Tregs anti-inflamatório (Mickael et al., 2025). O equilíbrio estabelecido entre essas duas subpopulações é crucial para prevenir a ativação imune excessiva, respostas autoimunes e a patogênese da síndrome metabólica. Na obesidade, elas podem estar relacionadas à pró-inflamação, resistência à insulina e concentração no tecido adiposo; no entanto, estudos em humanos ainda são necessários, especialmente em crianças (Tao; Liu; Gong, 2019).

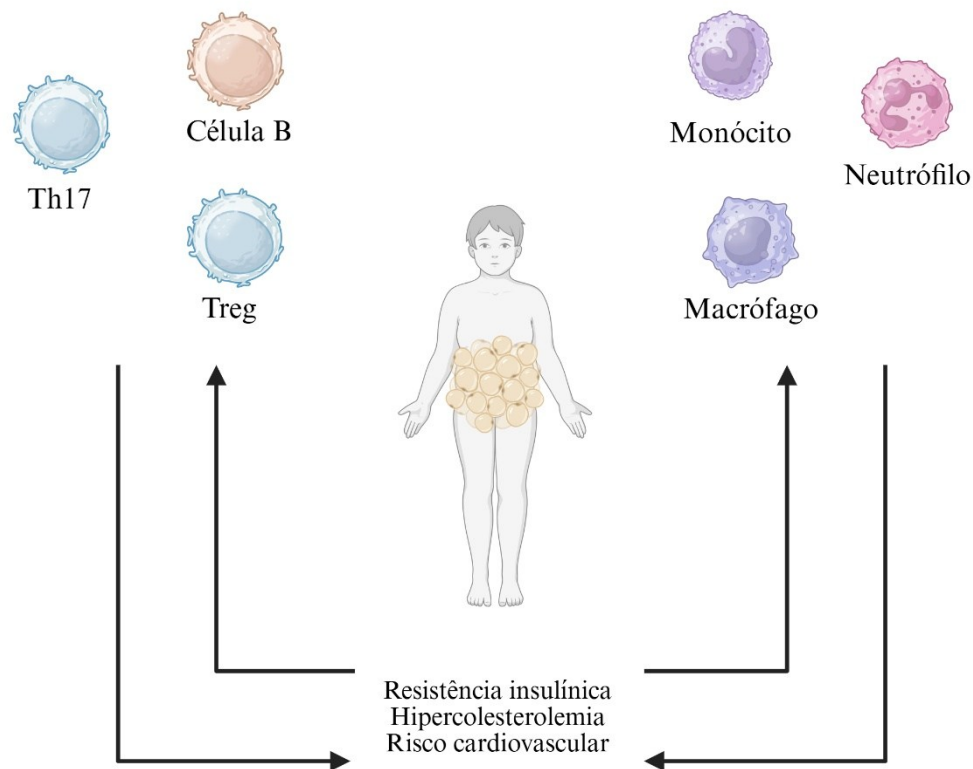
Outros linfócitos como as células natural killer (NK) e células B também têm surgido no cenário da obesidade. As células NK são um componente essencial da imunidade inata, desempenhando funções citotóxicas e imunorreguladoras por meio da produção de citocinas

como IFN- γ e TNF- α , bem como da liberação de grânulos citotóxicos contendo perforina e granzimas. Tem ampla atuação, desde papel na autoimunidade, angiogênese, interações com células tumorais, células infectadas por vírus e autoimunidade (Chen; Zhu; Jounaidi, 2024). As células NK possuem algumas subpopulações que apresentam características como expansão clonal e memória imunológica após exposição antigênica, atuando na interface entre a imunidade inata e adaptativa (Mujal; Delconte; Sun, 2026). Na obesidade, há evidências de disfunção funcional dessas células, caracterizada por citotoxicidade reduzida, exaustão metabólica e alterações na sinalização de receptores ativadores e inibidores (O'Rourke et al., 2014). A exposição crônica a níveis elevados de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias no microambiente do tecido adiposo leva à remodelação metabólica das células NK, comprometendo sua capacidade efetora e favorecendo um estado inflamatório persistente (Michelet et al., 2018; O'Rourke et al., 2014).

As células B, reconhecidas por seu papel na imunidade humoral, podem ser subdivididas em B1, com papel importante na autofagia e B2, originárias da medula óssea, com papel comumente conhecido: produção de plasmócitos, memória imunológica (Wang; Wu; Van Kaer, 2024) e tem surgido como moduladoras da inflamação associada à obesidade. Além da produção de anticorpos, essas células atuam como células apresentadoras de antígenos e produtoras de citocinas, influenciando diretamente a polarização das células T e a resposta inflamatória sistêmica (Frasca; Blomberg, 2014; Winer et al., 2011). Na obesidade, observa-se uma expansão de subpopulações de células B pró-inflamatórias, com aumento da produção de citocinas como IL-6 e TNF- α , bem como a geração de imunoglobulinas IgG com potencial patogênico, que contribuem para a ativação de macrófagos e amplificação da inflamação no tecido adiposo (DeFuria et al., 2013; Winer et al., 2011). Simultaneamente, ocorre uma redução relativa nos subtipos de células B reguladoras (Bregs), comprometendo a produção citocinas anti-inflamatórias e favorecendo a perda do controle da resposta inflamatória e a perpetuação da inflamação crônica associada à obesidade (Rosser; Mauri, 2015).

Estas evidências sugerem que as alterações no sistema imune não apenas decorrem da obesidade, mas também participam ativamente de sua fisiopatologia. Nesse contexto, estabelece-se um ciclo de retroalimentação positiva entre a inflamação local do tecido adiposo e a desregulação imunológica, favorecendo o desenvolvimento e a progressão das complicações metabólicas associadas à obesidade (**Figura 1**).

Figura 1. Células do sistema imune e obesidade infantil: possíveis correlações



Representação esquemática das alterações imunometabólicas associadas à obesidade infantil identificadas nos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Alterações quantitativas e funcionais em células da imunidade inata (monócitos, macrófagos e neutrófilos) e adaptativa (células B, Treg e Th17) foram associadas a marcadores inflamatórios, resistência insulínica, dislipidemia e aumento do risco cardiometabólico. Os mecanismos causais e a magnitude dessas associações ainda não estão completamente estabelecidos.

Fonte: Elaborado pela autora. Imagem inspirada em BioRender (<https://BioRender.com>)

2. Objetivos

2.1 Objetivos Gerais

Esta revisão tem como objetivo geral avaliar correlações entre o número e a função das células imunes e os parâmetros metabólicos em crianças obesas.

2.2 Objetivos específicos

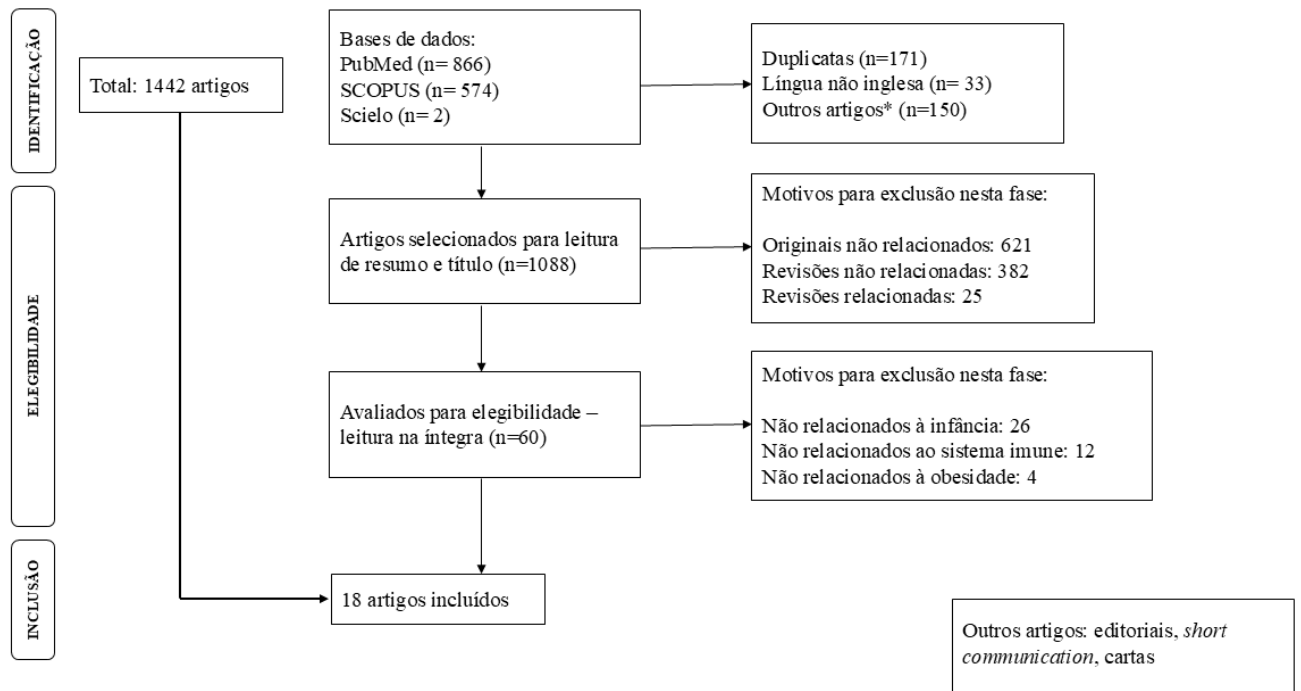
Esta revisão sistemática tem como objetivos específicos:

- a) Investigar possíveis alterações de número, função e metabolismo de células do sistema imune em crianças e adolescentes obesos;
- b) Entender se estas alterações em células do sistema imune estão associadas com parâmetros metabólicos.

3. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura com abordagem sistematizada, ou seja, a coleta de dados foi realizada de acordo com um período específico – anos de 2015 a 2025, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo e SCOPUS e as palavras - *children*, *obesity* e *immune system* foram utilizadas de forma combinada nas buscas. Seguindo estas estratégias, foram encontrados 866 artigos no PubMed, na Scielo 2 e na SCOPUS 574, totalizando 1442 artigos, dos quais 171 eram duplicatas. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, originais, que avaliassem células imunes (número, função, metabolismo) correlacionando estas células com parâmetros metabólicos associados a obesidade em crianças e adolescentes obesos. Todos os artigos encontrados na busca foram organizados na plataforma Rayyan (https://rayyan.ai/users/sign_in). As buscas e leitura inicial de títulos e resumos foram realizadas aos pares e com um terceiro revisor para auxiliar na decisão de inclusão ou não de determinados artigos. Foram excluídos 33 artigos de língua não inglesa e 150 outros artigos como: meta-análise, carta, editorial e *short communication*. Foram excluídos 621 artigos originais não relacionados à temática e 382 revisões não relacionadas. Foram identificadas 25 revisões relacionadas ao tema, mas que também foram excluídas por serem revisões. Após a leitura de 60 artigos originais na íntegra, 26 não se relacionavam com crianças, 12 não mostraram correlação com o sistema imune e 4 não abordavam a temática de obesidade. Sendo assim, somente 18 artigos foram selecionados para o estudo (**Figura 2**).

Figura 2. Fluxograma Revisão 2024-2025: *children, obesity e immune system*



3. Resultados e Discussão

Foram incluídos 18 estudos, os quais apresentaram heterogeneidade quanto ao delineamento, população avaliada e métodos empregados, abrangendo desde análises fenotípicas de subpopulações leucocitárias até avaliações funcionais, metabólicas e inflamatórias das células do sistema imunológico. Considerando a complexidade das interações entre obesidade e sistema imune, inicialmente, serão apresentados os estudos relacionados à imunidade inata, incluindo alterações em monócitos, macrófagos e neutrófilos sintetizados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Sistema imune inato e obesidade infantil

Artigos	Número de pacientes (crianças/adolescentes) e sexo	Idade ou faixa etária	Definição/cálculo do IMC/Obesidade	Células do sistema imune	Parâmetros metabólicos, hematológicos e bioquímicos	Impacto da obesidade em células do sistema imune	Correlações encontradas
Hoffman et al., 2024	75 pacientes saudáveis (sexo masculino e feminino)	12 a 18	IMC: kg/m ² . Definição de obesidade não encontrada	RNL, RPL e PIV	GJ (mg/dL), us-PCR (mg/L)	A RNL tendeu a ser maior em meninas do que em meninos	A RNL apresentou uma associação positiva significativa com o percentil do índice de massa corporal (IMC%), bem como com os níveis circulantes dos componentes do complemento C3a e C4 e da IL-6
Lischka et al., 2023	108 pacientes (71 sexo masculino e do 37 sexo feminino), todos obesos	9 a 19	IMC: kg/m ² . Obesidade: IMC > percentil 97	Macrófagos	IJ (μU/mL); GJ (mg/dL); C-peptídeo (nmol/L); HOMA-IR; ALT (U/L); CK-18 (U/L); CT (mg/dL); HDL-C (mg/dL); TG (mg/dL); MRI-PDFF (%)	Níveis elevados de marcadores de inflamação associados a macrófagos (IL-1RA, sCD163 e OPN) em crianças obesas	HOMA-IR, insulina e peptídeo C, além do escore z do IMC, correlacionaram-se com IL-1RA em crianças obesas
Marra et al., 2023	552 crianças e adolescentes obesas (219 do sexo masculino e 333 do sexo feminino) comparados a uma coorte independente de 231 adultos (88 do sexo masculino e 143 do sexo feminino)	12 a 17	Obesidade: IMC > percentil 97	Neutrófilo e linfócito (sangue)	TG (mmol/L), GJ (mmol/L), HDL-C (mmol/L), pressão sistólica e diastólica (mmHg)	Não foram observadas diferenças significativas na contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos ou na RNL entre crianças e adolescentes obesos com e sem síndrome metabólica	A síndrome metabólica associou-se ao aumento da RNL apenas na população adulta, não sendo observada associação significativa entre RNL e síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos
Turner et al., 2022	80 mulheres adultas (<40 ou >55 anos), estratificadas conforme a idade de início da obesidade	adultos jovens (<40 anos); adultos mais	IMC: kg/m ² . Definição de obesidade não encontrada	Macrófagos (tecido adiposo)	GJ (mmol/L), HbA1c (%), CT, HDL-C (mmol/L), LDL-C (mmol/L) e TG (mmol/L)	Infiltração de macrófagos M1 e M2 no tecido adiposo	No grupo de adultas jovens com história de obesidade desde a infância, o maior tamanho dos adipócitos no TAV foi associado a maior concentração de TG. A % de células CD68 ⁺ no TAV apresentou correlação positiva com o HDL-C e GJ.

Artigos	Número de pacientes (crianças/adolescentes) e sexo	Idade ou faixa etária	Definição/cálculo do IMC/Obesidade	Células do sistema imune	Parâmetros metabólicos, hematológicos e bioquímicos	Impacto da obesidade em células do sistema imune	Correlações encontradas
	(na infância ou na idade adulta)	velhos (>55 anos)					Células do tipo M1 no TAV foram associadas a níveis mais elevados de HDL-C e GJ
Collier et al., 2022	285 pacientes (149 sexo masculino e 136 sexo feminino); 14,2% das crianças estavam com sobrepeso e 1,9% eram obesas	3.9 a 5.6	Sobrepeso foi definido como escore z do IMC >1 DP e a obesidade como escore z do IMC >2 DP	Monócitos clássicos (CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻), intermediários (CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺) e não clássicos (CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺)	GlycA (mmol/L; us-PCR (µg/mL)	Meninos apresentaram maior proporção de monócitos totais e menor proporção de monócitos não clássicos ativados em comparação às meninas	A adiposidade e o inverno associaram-se ao aumento dos marcadores inflamatórios GlycA e us-PCR, sem associação com maior produção de citocinas após estimulação por TLR2/TLR4. Além disso, GlycA e us-PCR correlacionaram-se positivamente com a produção de diversas citocinas
Eren & Cecen., 2020	335 pacientes (132 do sexo masculino e 203 do sexo feminino)	6 a 16	IMC: kg/m ² ; obesidade: IMC ≥ percentil 95 para idade e sexo	RNL, RPL e LMR	Nenhum parâmetro metabólico ou hematológico foi avaliado neste estudo	Tendência Th17 em crianças com obesidade em comparação com crianças normais. Não foram observadas diferenças significativas nos índices inflamatórios entre os grupos quando analisada a população total	No sexo feminino, a RNL correlacionou-se positivamente com a massa gorda, enquanto o SII apresentou correlação positiva com o percentual de gordura corporal
Martí-Masanet et al., 2020	77 pacientes: 47 com sobrepeso/ obesidade e 30 no grupo controle (38 do sexo masculino e 39 do sexo feminino)	7 a 16	IMC: kg/m ² , sobrepeso: IMC-z > +1 e ≤ +2 DP; obesidade: IMC-z > +2 DP para idade e sexo	Neutrófilos e monócitos (sangue)	GJ (mg/dL), CT (mg/dL), HDL-C (mg/dL), LDL-C (mg/dL), TG (mg/dL), IJ (µIU/mL), HOMA-IR e us-PCR(µg/mL)	Crianças obesas apresentaram um número significativamente maior de leucócitos totais, neutrófilos e monócitos. No entanto, quando os diferentes componentes da população leucocitária foram expressos como porcentagem do total de leucócitos, apenas a porcentagem de neutrófilos se mostrou significativamente maior	A RI apresentou correlação inversa com a velocidade de rolamento e positiva com o fluxo de rolamento em neutrófilos PMNs. Em leucócitos, a PCR apresentou correlação positiva com o fluxo de rolamento e a adesão. O índice de massa gorda correlacionou-se com todas as medidas de interação leucócito-endotelial
Medeiros et al., 2018	20 pacientes (9 sexo masculino e 11 sexo feminino) sendo eles 9 de peso normal e 11 com obesidade	7 a 18	A obesidade foi definida como ≥ percentil 95	Neutrófilos	Nenhum parâmetro metabólico ou hematológico foi avaliado neste estudo	A frequência de neutrófilos é maior no grupo de crianças obesas em comparação com o grupo de peso norma. Os neutrófilos do grupo com obesidade apresentam expressão alterada de moléculas de reconhecimento e ativação, com aumento na frequência de neutrófilos expressando IL-6, IL-1β, TNF- α e IL-12 na obesidade comum e redução de IL-10	Não houve correlação ou associação com parâmetros metabólicos

Artigos	Número de pacientes (crianças/adolescentes) e sexo	Idade ou faixa etária	Definição/cálculo do IMC/Obesidade	Células do sistema imune	Parâmetros metabólicos, hematológicos e bioquímicos	Impacto da obesidade em células do sistema imune	Correlações encontradas
Mattos et al., 2016	20 pacientes: 9 com peso normal (4 sexo masculino e 5 sexo feminino) e 11 obesos (5 sexo masculino e 6 sexo feminino)	7 a 18	IMC: kg/m ² . A obesidade foi definida como um IMC $\geq$ ao percentil 95	Monócito não clássico CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺	PCR (mg/dL), IJ (mg/dL), CT (mg/dL), HDL-C (mg/dL), LDL-C (mg/dL), TG (mg/dL), AST (mg/dL), ALT (mg/dL), GGT (mg/dL), leptina (ng/mL) e adiponectina (μ g/mL)	Crianças com obesidade apresentaram maior frequência de monócitos não clássicos (CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺), além de aumento da expressão de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12 e redução da expressão de IL-10 em comparação aos controles	A leptina apresentou correlação com a IL-10; a PCR apresentou correlação com a IL-10 em monócitos clássicos e não clássicos. No entanto, essa correlação foi encontrada apenas em crianças com peso normal
Keusterma ns et al., 2017 *	28 pacientes (15 crianças magras do grupo controle e 13 crianças obesas), de ambos os sexos	4 a 18	IMC: kg/m ² , a obesidade foi definida usando pontos de corte de IMC específicos para idade e sexo	Receptores de adipocinas, monócitos, células: NK, NKT, B, T auxiliares CD4 ⁺ , T citotóxicas CD8 ⁺ , Tregs	QUICKI, ALT (U/L), TG (mmol/L), CT (mmol/L), HDL-C (mmol/L), LDL-C (mmol/L), adiponectina (μ g/mL) e leptina (ng/mL)	Obesos (pré-intervenção): maior número de células B virgens (<i>naive</i>), maior número de células B de transição imaturas e maior frequência de monócitos CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ ; pós-intervenção: manutenção do maior número de células B virgens. Além disso, os monócitos apresentaram níveis mais elevados de expressão de receptores de adipocinas quando comparados aos demais subgrupos de leucócitos circulantes	Não houve correlação ou associação com parâmetros metabólicos após intervenção

ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; C3a: Fragmento anafilatótico do componente 3 do sistema complemento; C4: Componente 4 do sistema complemento; CK-18: Citoqueratina-18; CT: Colesterol total; DP: Desvio padrão; GGT: Gama-glutamyl transferase; GJ: Glicemia de jejum; GlycA: Glicoproteínas acetiladas; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL-C: Colesterol de lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: Modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*); IJ: Insulina de jejum; IL-1 β : Interleucina-1 beta; IL-1RA: Antagonista do receptor da interleucina-1; IL-6: Interleucina-6; IL-10: Interleucina-10; IL-12: Interleucina-12; IMC: Índice de massa corporal; IMC-z: Escore Z do índice de massa corporal; LDL-C: Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; M1: Macrófago do tipo 1; M2: Macrófago do tipo 2; MRI-PDFF: Fração de gordura por densidade de prótons por ressonância magnética; NK: Célula *natural killer*; NKT: Célula T *natural killer*; OPN: Osteopontina; PCR: Proteína C-reativa; us-PCR: Proteína C-reativa ultrassensível; PIV: Índice pan-imune-inflamatório; PMNs: Leucócitos polimorfonucleares; QUICKI: Índice Quantitativo de Verificação da Sensibilidade à Insulina (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*); RI: Resistência à insulina; RLM: Razão linfócito/monócito; RNL: Razão neutrófilo/linfócito; RPL: Razão plaqueta/linfócito; sCD163: Forma solúvel do receptor CD163; SII: Índice de inflamação imune sistêmica; TAV: Tecido adiposo visceral; TG: Triglicerídeos; Th17: Linfócito T auxiliar 17; TLR2: Receptor do tipo *Toll* 2; TLR4: Receptor do tipo *Toll* 4; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa; %G: Percentual de gordura corporal.

Mattos et al., 2016 caracterizaram a frequência, o fenótipo e o perfil de citocinas de subconjuntos de monócitos, com o objetivo de determinar sua associação com a patogênese da obesidade infantil. Diferentes subconjuntos foram estudados: monócitos clássicos ($CD14^{++}CD16^{-}$), monócitos intermediários ($CD14^{++}CD16^{+}$) e monócitos não clássicos ($CD14^{+}CD16^{++}$). Foi relatado que os monócitos não clássicos que expressam as citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6, interleucina-8 (IL-8) e IL-12 estavam mais presentes em crianças com obesidade. Sabe-se que esse subtipo de monócito pode dar origem aos macrófagos M2, que apresentam funções regulatórias na inflamação (Shrivastava; Shukla, 2019). No entanto, foi sugerido que a obesidade pode regular os monócitos não clássicos para um perfil mais inflamatório. Além desses achados, observou-se uma redução na expressão de IL-10, que foi sugerida como contribuinte para a inflamação observada em crianças obesas. Para caracterizar o perfil inflamatório, foram dosados adiponectina, leptina e proteína C reativa (PCR). Os níveis plasmáticos de leptina e PCR estavam elevados. Utilizando análise de mapa de calor (utilizados para visualização de padrões e agrupamentos em dados com grande número de variáveis (Williams et al., 2019), observou-se uma correlação positiva entre leptina e IL-10 em crianças com peso normal, tanto em monócitos clássicos quanto não clássicos. O mesmo resultado foi obtido em monócitos clássicos, correlacionando PCR e IL-10. Contudo, em crianças obesas, observou-se a perda dessa associação. Neste estudo, a expressão de moléculas associadas ao reconhecimento e apresentação de antígenos apresentou alterações entre monócitos clássicos e não clássicos. Por exemplo, CD36, TLR2 (sensores da imunidade inata), CD40 e CD80 (ativadores de resposta imune adaptativa) em monócitos clássicos apresentaram expressão reduzida quando comparados a monócitos não clássicos, sugerindo que a obesidade pode afetar as respostas imunes. Essas alterações observadas parecem manter um nível baixo de inflamação e ser responsáveis pelas alterações imunológicas em crianças obesas.

Nesse contexto, embora os monócitos não clássicos sejam tradicionalmente associados a funções regulatórias e à diferenciação em macrófagos M2, os resultados indicam que o ambiente obesogênico pode reprogramar essas células para um fenótipo inflamatório e reforça a ideia de plasticidade funcional dos monócitos frente ao excesso de nutrientes e à inflamação metabólica (Mattos et al., 2016). Além disso, a IL-10 possui importante função imunorregulatória ao limitar a produção de citocinas pró-inflamatórias (La Cava, 2017). Os resultados referentes às adipocinas e marcadores inflamatórios corroboram esse cenário. O aumento de leptina e PCR encontrado em crianças obesas evidencia a estreita interação entre tecido adiposo e sistema imune. A leptina, além de regular o balanço energético, atua como mediadora pró-inflamatória, estimulando a ativação de monócitos/macrófagos e a produção de

citocinas inflamatórias (Friedman, 2019; Pérez-Pérez et al., 2017). A perda das correlações positivas entre leptina, PCR e IL-10 em crianças obesas sugere um comprometimento da capacidade regulatória do sistema imune, indicando que a obesidade altera os mecanismos fisiológicos de controle da inflamação presentes em crianças eutróficas.

Os marcadores de macrófagos circulantes, agonista do receptor de IL-1 (IL-1RA), CD163 solúvel (sCD163) e osteopontina (OPN), também foram investigados. Essas moléculas são secretadas por macrófagos e outras células, participando de processos inflamatórios (Kahles; Findeisen; Bruemmer, 2014; Møller, 2012). Foi demonstrado que IL-1RA, sCD163 e OPN aumentam em adultos obesos (Frühbeck et al., 2022; Fjeldborg et al., 2013; Gómez-Ambrosi et al., 2007). O plasma de crianças com síndrome metabólica apresentou concentrações significativamente maiores de IL-1RA e sCD163. Demonstrou-se que o metabolismo da glicose, representado pelo Modelo de Avaliação da Homeostase para Resistência à Insulina (HOMA-IR), insulina e peptídeo C, apresentou forte correlação com IL-1RA. Uma correlação positiva também foi observada com o escore z do IMC. Foi sugerido que marcadores de macrófagos circulantes associados à inflamação podem estar ligados a doenças metabólicas em crianças obesas (Lischka; et al., 2023).

Macrófagos do tecido adiposo foram estudados em tecidos de adultos que se tornaram obesos durante a infância ou a idade adulta. A associação entre macrófagos do tecido adiposo e o metabolismo sistêmico, como glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (HbA1c) e triglicerídeos (TG), foi investigada em indivíduos mais jovens e mais velhos com obesidade de início na infância versus na idade adulta (Turner et al., 2022). Demonstrou-se que, em indivíduos com menos de 40 anos com obesidade de início na infância, o maior tamanho dos adipócitos no tecido adiposo visceral (TAV) estava associado a concentrações mais elevadas de TG. Também, a porcentagem de macrófagos totais (% de células CD68⁺) e macrófagos M1 estava positivamente associada ao colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e à GJ. Em indivíduos com mais de 55 anos com obesidade de início na infância, o maior tamanho dos adipócitos no TAV estava associado a um aumento na GJ e na HbA1c. Neste grupo, a glicemia de jejum também foi associada à fibrose do TAV e no tecido adiposo subcutâneo (TAS) (Turner et al., 2022). A fibrose do tecido adiposo está associada ao aumento da produção e acúmulo de proteínas da matriz extracelular (MEC), como fibronectina e colágeno (Musale; Wasserman; Kang, 2023). A endotrofina (COL6a3), um componente do COL6, estimula a deposição de colágeno, a inflamação e a resistência à insulina (Sun et al., 2014). A fibrose altera a composição do tecido adiposo, promovendo alterações nas células imunes residentes, como os macrófagos, que se polarizam para células do tipo M1 nesse ambiente (Weisberg et al., 2003);

Lumeng; Bodzin; Saltiel, 2007). Diferentes tipos de macrófagos ocupam o tecido adiposo (Li et al., 2023) sendo as formas celulares M1 e M2 os subtipos mais conhecidos. As células do tipo M2 exibem um perfil anti-inflamatório, enquanto as células do tipo M1 apresentam um perfil pró-inflamatório, sendo estas mais associadas à obesidade (Russo; Lumeng, 2018). Os resultados mais pronunciados foram observados em adultos, sugerindo que o tecido adiposo se torna mais patogênico durante a exposição à obesidade ao longo da vida, e a idade de início da obesidade pode determinar a infiltração de macrófagos e a fibrose do tecido adiposo (Turner et al., 2022).

Martí-Masanet et al., 2020, ao investigar neutrófilos, descobriram que, em crianças obesas, o número absoluto dessas células, assim como o de leucócitos, correlacionou-se positivamente com o fluxo de rolamento de neutrófilos. No caso de células mononucleares do sangue periférico (PBMcs), a contagem total de leucócitos também se correlacionou positivamente com o fluxo de rolamento (Bruyndonckx et al., 2016). A ativação do recrutamento de leucócitos na população estudada representa o estágio inicial da disfunção endotelial (Dangardt et al., 2019). Tanto o fluxo de rolamento quanto a adesão de leucócitos polimorfonucleares (PMN) correlacionaram-se positivamente com o marcador inflamatório Proteína C Reativa ultrasensível (us-PCR), uma relação também observada com PBMcs. Essa associação destaca como a inflamação originada no tecido adiposo contribui para a disfunção endotelial. Crianças obesas apresentaram níveis circulantes elevados de PMNs e PBMcs periféricos. Avaliando as funções dessas células, observou-se que os PMNs apresentaram velocidade de rolamento reduzida e fluxo de rolamento aumentado. Em relação às células mononucleares, também foi demonstrada maior adesão.

Além disso, crianças obesas apresentam maior frequência de neutrófilos quando comparadas a crianças eutróficas. Quanto às citocinas, os neutrófilos de crianças com obesidade exibiram expressão aumentada de IL-6, IL-1 β , IL-12 e TNF, e expressão reduzida de IL-8 e IL-10, enquanto o TGF- β apresentou expressão semelhante em neutrófilos de ambos os grupos. A menor expressão de IL-10 observada na obesidade infantil pode corroborar o aumento da expressão de citocinas inflamatórias, uma vez que a IL-10 regula a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Essa redução na IL-10 provavelmente contribui para a manutenção do estado inflamatório crônico observado na obesidade infantil (Medeiros et al., 2018).

Na obesidade infantil, também foram utilizadas proporções de macrófagos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas na tentativa de encontrar marcadores para a doença. Em adultos obesos, foi sugerido que a relação neutrófilo-linfócito (RNL) é um parâmetro associado à síndrome metabólica (Qiu et al., 2024). No entanto, não está claro se essa associação está presente em

crianças obesas. A síndrome metabólica é caracterizada pela coexistência de múltiplos fatores de risco cardiometabólicos, como obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e níveis elevados de glicose em jejum (Eckel; Grundy; Zimmet, 2005). Marra et al., 2023 demonstraram que, apesar da RNL correlacionar-se positivamente com a presença e a gravidade da síndrome metabólica em adultos obesos, essa correlação não existe em crianças e adolescentes. Analisando um componente da síndrome metabólica – a glicose em jejum – observou-se que ela era maior em adultos com síndrome metabólica (SM^+) em comparação com aqueles sem síndrome metabólica (SM^-). Entretanto, no grupo pediátrico, os níveis de glicose em jejum foram semelhantes independentemente da presença de síndrome metabólica. Além disso, observou-se que valores mais baixos de RNL encontrados em crianças/adolescentes obesos, quando comparados aos adultos, sugerem um menor grau de inflamação sistêmica (Marra et al., 2023). Apesar da evidência consistente de ativação inflamatória, os estudos sugerem que a intensidade dessa inflamação em crianças ainda pode ser menor do que a observada em adultos obesos. Esse resultado pode indicar que, na obesidade pediátrica, o processo inflamatório encontra-se em estágio inicial ou menos avançado (Marra et al., 2023).

Também foi demonstrado que a RNL apresentou associação positiva com o percentil do índice de massa corporal (IMC%), bem como com os níveis circulantes dos componentes do complemento C3a e C4 e da IL-6, reforçando seu papel como marcador sensível de aumento da adiposidade e ativação do sistema complemento. Contudo, não foram observadas associações significativas entre esses marcadores hematológicos inflamatórios e os fatores de risco cardiometabólicos avaliados no estudo (Hoffman; Yu, 2024).

Eren; Cecen, 2020 demonstraram que, em meninas obesas, houve uma associação significativa entre uma maior porcentagem de gordura corporal e um aumento no índice inflamatório sistêmico (IIS), representado pela relação neutrófilo x plaqueta/linfócito, bem como entre alta massa gorda e uma maior relação RNL, indicando que esses marcadores podem refletir uma relação entre obesidade e inflamação e sugerindo que esses parâmetros podem ser usados como novos biomarcadores da obesidade infantil. Ainda, bastante interessante, os achados de (Eren; Cecen, 2020) reforçam o potencial de índices hematológicos inflamatórios como ferramentas simples e acessíveis para monitoramento da inflamação associada à obesidade infantil.

Os receptores Toll-like (TLRs), particularmente TLR2 e TLR4, são mediadores-chave da resposta imune inata, ligando a exposição excessiva a nutrientes à ativação dessa imunidade. Na obesidade, níveis elevados de ácidos graxos livres e outros padrões moleculares associados a danos (DAMPs) endógenos estimulam a sinalização de TLR em monócitos e macrófagos,

levando à ativação do programa pró-inflamatório. Em crianças, a exposição precoce e prolongada à sobrecarga de nutrientes pode potencializar as respostas imunes inatas mediadas por TLR, acelerando assim o desenvolvimento de complicações metabólicas. A estimulação *in vitro* de sangue total de meninos e meninas com ligantes de TLR2 e TLR4 mostrou alta produção das citocinas IL-12p70, IL-10, IL-6 e IL-1RA em meninos em comparação com meninas. Uma proporção maior de monócitos também foi observada em meninos (Collier et al., 2022). Nesse contexto, também foi demonstrada uma associação positiva entre os marcadores de inflamação aguda GlycA e us-PCR e os escores z do IMC no grupo que apresentou um perfil inflamatório mais pronunciado em comparação com as meninas. Esses achados sugerem que a avaliação precoce da ativação da imunidade inata e dos marcadores inflamatórios circulantes pode ser importante para prever o risco de desenvolvimento de doenças não transmissíveis e, também, pode orientar estratégias preventivas precoces.

Diferentemente de estudos anteriores que examinaram a quantificação, as alterações funcionais e metabólicas em células imunes na obesidade infantil e suas correlações com parâmetros metabólicos, Keustermans et al., 2017 investigaram a expressão de receptores de leptina e adiponectina em células imunes. A leptina, uma adipocina pró-inflamatória, está envolvida no controle da ingestão alimentar e do gasto energético, além de contribuir para a ativação de células imunes e a produção de citocinas. A adiponectina, uma citocina anti-inflamatória, também modula as funções das células imunes, contrabalançando os efeitos da leptina (Liu; Li, 2025). A expressão de receptores de adipocinas foi avaliada em crianças magras e obesas antes e depois de um ano de intervenção no estilo de vida. Os autores observaram um número maior de células B virgens em crianças obesas em comparação com o grupo controle. No grupo pré-intervenção, observou-se um número maior de células B transicionais imaturas e monócitos intermediários $CD14^{++}CD16^{+}$, juntamente com um número menor de monócitos totais, em comparação com o grupo controle. Além disso, no grupo pré-intervenção, a expressão do receptor 1 da adiponectina estava aumentada em monócitos não clássicos $CD14^{+}CD16^{++}$ em crianças obesas em comparação com os controles. Não foram observadas diferenças significativas na expressão do receptor de adipocinas entre crianças obesas e magras, indicando que a sinalização de adipocinas em leucócitos circulantes é predominantemente impulsionada pelos níveis sistêmicos de adipocinas, e não pela expressão do receptor em células imunes (Keustermans et al., 2017).

Em seguida, serão descritos os achados referentes à imunidade adaptativa, envolvendo principalmente linfócitos T e B apresentados no **Quadro 2**.

Quadro 2. Células imunes adaptativas e obesidade infantil

Artigos	Número de pacientes (crianças/adolescentes) e sexo	Idade ou faixa etária	Definição/cálculo do IMC/Obesidade	Parâmetros metabólicos, hematológicos e bioquímicos	Células do sistema imune	Impacto da obesidade em células do sistema imune	Correlações encontradas
Artemniak-Wojtowicz et al., 2024	42 pacientes: 27 crianças com sobrepeso/obesas (12 meninas e 15 meninos) e 15 com peso normal (7 meninas e 8 meninos)	8 a 18	IMC: kg/m ² . A obesidade foi definida como IMC > +2 escores de desvio padrão (SDS), e o sobrepeso foi definido como IMC entre +1 e +1,9 SDS	GJ (mg/dL), IJ (μIU/mL), HOMA-IR, QUICKI, Eritrócitos (células x 10 ⁶ /μL), Hb (g/dL), VCM (fL); HCM (pg) e RDW (%)	Células Th17 (sangue) CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD196 ⁺	Maior percentagem de células Th17 (expressa pela percentagem de células CD3 e CD4) em crianças obesas em comparação com crianças de peso normal	A contagem de eritrócitos apresentou correlação positiva com os índices de obesidade abdominal e com a percentagem de linfócitos Th17
Rose et al., 2024	65 pacientes (meninos e meninas), classificação de acordo com estatísticas resumidas.	5 a 17	IMC: kg/m ² . O mesmo, após calculado, foi convertido em escores Z de IMC de acordo com o CDC	Pressão arterial diastólica e sistólica (mmHg), HbA1c (%), GJ (mmol/L), IJ (mU/L), HOMA-IR e PCR (mg/L)	Células T reguladoras (sangue) CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺ FoxP3 ⁺ e MFI (Foxp3), TCD4 ⁺ , PBMC	A quantidade de células Treg diminuiu com o aumento do escore z do IMC	A percentagem de Tregs (%CD4) apresentou associação negativa com o escore z do IMC, mas associação positiva com o HOMA-IR. Nas PBMCs, a relação OCR/ECAR apresentou associação positiva com o escore z do IMC, mas nenhuma associação foi observada com a HbA1c
Dieme et al., 2023	193 crianças, crianças com obesidade comum e crianças com obesidade síndrome, sendo 159 com obesidade comum (60% do sexo feminino); 34 com obesidade grave (44% do sexo feminino)	7 a 15	IMC: kg/m ² , escore Z do IMC (desvio padrão)	us-PCR (mg/L), Fibrinogênio (g/L), Leptina (ng/mL) e Massa gorda (%)	Linfócitos (B ⁻ CD19 ⁺ , TCD3 ⁺ , TCD4 ⁺ , TCD8 ⁺ , NK) (sangue)	Uma alta percentagem de células BCD19 ⁺ foi observada em crianças com obesidade síndrome em comparação com crianças com obesidade comum. Não foram encontradas diferenças entre esses grupos em relação às percentagens ou contagens de linfócitos T (CD3 ⁺ , CD3 ⁺ CD4 ⁺ e CD3 ⁺ CD8 ⁺)	As células B apresentaram correlações positivas com a percentagem de gordura corporal, a razão entre a massa gorda androide e a massa gorda ginoide, parâmetros inflamatórios e concentração sérica de fibrinogênio e leptina. As células T correlacionaram-se positivamente com a percentagem de gordura corporal, a razão entre a massa gorda androide e a massa gorda ginoide e os níveis séricos de leptina

Artigos	Número de pacientes (crianças/adolescentes) e sexo	Idade ou faixa etária	Definição/cálculo do IMC/Obesidade	Parâmetros metabólicos, hematológicos e bioquímicos	Células do sistema imune	Impacto da obesidade em células do sistema imune	Correlações encontradas
Artemniak-Wojtowicz et al., 2022	27 pacientes: (12 meninas e 15 meninos) 7 com sobrepeso e 20 obesos. Grupo controle, 15 pacientes: (7 meninas e 8 meninos) crianças com peso normal e idade compatível	8 a 18	IMC: kg/m ² . Obesidade definida por IMC > +2 SDS com base em um grupo nacionalmente representativo de crianças de 3 a 18 anos)	PCR (mg/dl), ALT (U/L), AST (U/L), HbA1c (%), HOMA-IR, QUICKI, CT (mg/dl), HDL-C (mg/dl), LDL-C (mg/dl), TG (mg/dl), GJ (mg/dl) e IJ (μU/ml)	expressando interleucina-17A intracelularmente (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD196 ⁺ IL-17Aic ⁺)	Em crianças obesas, observou-se uma maior frequência de células Th17 no sangue periférico em comparação com o grupo controle de peso normal; no grupo de crianças que perderam peso após a intervenção, a porcentagem de células Th17 diminuiu de forma estatisticamente significativa	A frequência de células Th17 correlacionou-se com a concentração de glicose e insulina 2 horas após TOTG em crianças com sobrepeso/obesas. A porcentagem de células Th17 correlacionou-se com as concentrações de HDL-C e triglicerídeos, bem como com a razão TG:HDLC, tanto em crianças obesas quanto não obesas
Looman et al., 2021	890 pacientes: 719 com peso saudável, 378 mulheres; 127 com sobrepeso/obesidade, 81 mulheres. Abaixo do peso (4,8%), peso saudável (80,9%), sobrepeso (12,0%) e obesidade (2,3%)	Mediana 9,8	IMC determinado com base nos pontos de corte da Força-Tarefa Internacional de Obesidade.	Massa gorda total (gramas), massa gorda androide e massa gorda ginoide (medidas por DXA), IMG: kg/m ⁴ e relação entre massa gorda androide e ginoide	Células T Vδ2 ⁺ Vγ9 ⁺ , células T naive (CD45RO ⁺ CCR7 ⁺), TEMRO (CD45RO ⁺ CCR7 ⁻), TEMRA (CD45RO ⁺ CCR7 ⁺), Th1 (CCR6CXCR3 ⁺ CCR4 ⁻), Th2 (CCR6 ⁻ CXCR3 ⁺ CCR4 ⁺), Th17 (CCR6 ⁺ CXCR3 ⁻ CCR4 ⁺)	As subpopulações de células T Vδ2 ⁺ Vγ9 ⁺ e as células CD8 ⁺ TEMRO apresentaram níveis mais elevados em crianças com maior percentual de gordura corporal	A adiposidade visceral foi associada à expansão de células T CD8 ⁺ de memória efetora circulantes
Calcaterra et al., 2020	50 pacientes (24 homens e 26 mulheres). Peso normal (n= 17), obesidade (n= 33)	Idade média 11,8 ± 3,6 anos	A obesidade foi definida como IMC ≥ percentil 97 para a idade e sexo, e o peso normal como < percentil 85 para a idade e sexo	Glicose (mg/dL), HDL-C (mg/dL), TG (mg/dL), ISI, CT (mg/dL), HDL-C (mg/dL), AST (mU/mL), ALT (mU/mL), GGT (mU/mL), PCR (mg/dL) e pressão arterial (mmHg)	Tregs (CD4 ⁺ CD127 ⁻ CD25 ⁺ que expressam FoxP3), Th17 (células CD4 ⁺ que expressam IL-17 intracelular)	Tendência de diminuição das células Th17 circulantes em crianças com obesidade em comparação com crianças com peso normal	A relação Treg/Th17 apresentou correlação com o HOMA-IR e com a hipertensão sistólica

Artigos	Número de pacientes (crianças/adolescentes) e sexo	Idade ou faixa etária	Definição/cálculo do IMC/Obesidade	Parâmetros metabólicos, hematológicos e bioquímicos	Células do sistema imune	Impacto da obesidade em células do sistema imune	Correlações encontradas
Tobin et al., 2017	90 pacientes: 45 obesos (55,6% do sexo masculino) e 45 não obesos (57,7% do sexo masculino)	6 a 17	IMC: kg/m ² . Definição de obesidade não encontrada	HOMA-IR, GJ (mmol/L), IJ (μIU/mL) e perfil lipídico	Células NK (CD56 ⁺ CD3 ⁻)	Em comparação com as células NK de crianças com peso normal, observou-se aumento da ativação e do metabolismo das células NK em crianças obesas (PD-1, ativação de mTOR, ECAR e ROS mitocondrial), juntamente com uma capacidade reduzida de resposta a estímulos, levando, em última instância, à perda de função (proliferação e lise tumoral)	A frequência de células NK periféricas apresentou correlação inversa com o índice de massa corporal e a resistência à insulina
Łuczyński et al., 2015	67 pacientes (53,7% meninos): crianças com obesidade central (n = 14), diabetes mellitus tipo 1 recém-diagnosticada (n= 11), doença de longa duração (n= 18) e um grupo controle (n= 24)	média 13,3 - ou + 3,4 anos	A obesidade foi definida como IMC ≥ percentil 90	TSH, HbA1c e teste oral de tolerância à glicose com teste de correlação de insulina	Células Th17 (sangue) CD4 ⁺ CD161 ⁺ CD196 ⁺	Percentagens mais elevadas de células Th17 em crianças com obesidade central, em comparação com crianças do grupo de controle	Os níveis de TG apresentaram correlação positiva com a razão de células Th17/Treg. A contagem de células Th17 correlacionou-se com a razão de células Th17/Th1 (em pacientes com diabetes do tipo 1 de longa duração)

ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; CD8+: Linfócito T CD8+; CDC: *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros de Controle e Prevenção de Doenças); CT: Colesterol total; DXA: Absorciometria por raios X de dupla energia; ECAR: Taxa de acidificação extracelular; FOXP3: Fator de transcrição Forkhead box P3; GGT: Gama-glutamyl transferase; GJ: Glicemia de jejum; Hb: Hemoglobina; HbA1c: Hemoglobina glicada; HCM: Hemoglobina corpuscular média; HDL-C: Colesterol de lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: Modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina; IJ: Insulina de jejum; IL-17: Interleucina-17; IMG: Índice de massa gorda; IMC: Índice de massa corporal; ISI: Índice de sensibilidade à insulina; LDL-C: Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; MFI: Intensidade média de fluorescência (*Mean Fluorescence Intensity*); mTOR: Alvo mecanístico da rapamicina; NK: Células natural killer; OCR: Taxa de consumo de oxigênio; PBMC: Células mononucleares do sangue periférico; PD-1: Proteína 1 de morte celular programada; PCR: Proteína C-reativa; QUICKI: Índice Quantitativo de Verificação da Sensibilidade à Insulina (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*); RDW: *Red Cell Distribution Width* (Amplitude de

distribuição dos eritrócitos); ROS mitocondriais: Espécies reativas de oxigênio mitocondriais; SDS: Escore de desvio-padrão; TEMRA = Linfócitos T efetores de memória que reexpressam CD45RA; TEMRO: Linfócito T de memória efetora (CD45RO+CCR7⁺); TG: Triglicerídeos; Th1: Linfócito T auxiliar 1; Th17: Linfócito T auxiliar 17; TOTG: Teste oral de tolerância à glicose; Tregs: Células T reguladoras; TSH: Hormônio estimulador da tireoide; VCM: Volume corpuscular médio.

Artemniak-Wojtowicz et al., 2022., observaram uma frequência estatisticamente significativa maior de células Th17 no sangue periférico de crianças obesas/com sobrepeso, frequência essa que se reduziu após a perda de peso, atingindo valores semelhantes aos do grupo controle. A porcentagem de linfócitos Th17 correlacionou-se positivamente com o IMC. Observou-se também uma tendência de associação entre a frequência de linfócitos Th17 e a atividade da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT). O grupo observou que, em todas as crianças, houve correlação estatisticamente significativa entre a porcentagem de células Th17 e os parâmetros do metabolismo de carboidratos: insulina em jejum, HOMA-IR e QUICKI. Em crianças com sobrepeso e obesas, foi encontrada uma correlação positiva significativa entre a frequência de linfócitos Th17 e as concentrações de glicose e insulina 2 horas após o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). A maioria das crianças com sobrepeso e obesas apresentou aumento nas concentrações de colesterol total e triglicerídeos. Em todas as crianças, foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre a porcentagem de células Th17 e as concentrações de HDL-C e TG, bem como a razão TG:HDL-C (Artemniak-Wojtowicz et al., 2022). As células Th17 e medidas relacionadas à obesidade, como a relação cintura-quadril, também apresentaram correlação positiva (Artemniak-Wojtowicz et al., 2024). Neste estudo, os eritrócitos também foram investigados, e uma correlação positiva estatisticamente significativa foi encontrada entre a contagem de eritrócitos e a massa corporal, bem como entre a contagem de eritrócitos e a insulina após 2 horas do TOTG. Ao estudar a possível influência de fatores que interferem nas funções dos adipócitos na hematopoiese de crianças obesas e não obesas, foi identificada uma correlação positiva entre a concentração de eritrócitos e hemoglobina com o IMC no número total de crianças avaliadas. Além disso, o valor dos eritrócitos, bem como a concentração de hemoglobina, correlacionou-se com a insulina em jejum, HOMA-IR e QUICKI. A Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos (RDW) correlacionou-se com a HbA1c (Artemniak-Wojtowicz et al., 2024). Também foi identificado que crianças obesas e com sobrepeso apresentaram uma diferença estatisticamente significativa na insulina em jejum, HOMA-IR e QUICKI quando comparadas àquelas com peso normal, o que sugere a influência da obesidade na resistência à insulina (Sbierski-Kind et al., 2020).

As células Tregs desempenham um papel crucial na manutenção do equilíbrio das respostas imunes (Becker et al., 2024; Diller et al., 2016). O equilíbrio entre Tregs e células Th17 é essencial para a homeostase imunológica. Demonstrou-se que, em camundongos, as Tregs se acumulam no TAV para manter a homeostase metabólica sistêmica. Durante a obesidade, a redução no número de Tregs (Deiuliis et al., 2011; Kolodin et al., 2015) e o desequilíbrio entre células Tregs e Th17 podem contribuir para ou promover condições

inflamatórias (Zhang et al., 2021). Foi demonstrado que crianças com obesidade central apresentam percentuais mais elevados de células Th17 em comparação com o grupo controle. A concentração total de colesterol plasmático e a insulina apresentaram correlação positiva com a razão de células Th17/Treg e com as células Th17 produtoras de IFN- γ , respectivamente (Łuczyński et al., 2015). Uma correlação positiva foi encontrada entre a contagem de células Th17 e a razão de células Th17/Th1 em pacientes com diabetes de longa duração. Esses resultados sugerem que as células Th17 contribuem para a inflamação em crianças obesas e podem também estar associadas à homeostase da glicose (Łuczyński et al., 2015).

Uma correlação entre a razão Treg/Th17 e o HOMA-IR, bem como a hipertensão sistólica, também foi observada em crianças obesas (Calcaterra et al., 2020), sugerindo um risco significativo de desenvolvimento de complicações cardiovasculares. Demonstrou-se que, em crianças e jovens adultos obesos, o IMC aumenta enquanto os Tregs diminuem; no entanto, observou-se uma associação positiva entre Tregs e o fator de transcrição FoxP3 com o HOMA-IR. Curiosamente, esses autores estudaram o perfil metabólico relacionado à glicólise e à respiração mitocondrial de PBMCs nesses pacientes e encontraram uma associação positiva com parâmetros metabólicos como excesso de peso e resistência à insulina, sugerindo alterações metabólicas em células imunes em resposta à obesidade infantil (Becker et al., 2024). Possíveis associações entre células Tregs e IMC-z, HOMA-IR e HbA1c em crianças obesas também foram investigadas. Demonstrou-se que, em crianças e jovens adultos obesos, o IMC aumenta enquanto os Tregs diminuem. Além disso, a análise por citometria de fluxo revelou que a Intensidade de Fluorescência Mediana (MFI) relacionada à coloração de FoxP3 em Tregs diminuiu com o aumento do IMC. Nesse contexto, a avaliação de MFI de FoxP3 reflete o nível de expressão de FoxP3, permitindo inferir a capacidade funcional das células Tregs e sua relação com parâmetros metabólicos associados à obesidade pediátrica. Assim, observou-se uma associação positiva entre Tregs e FoxP3 com a resistência à insulina estimada pelo HOMA-IR. Houve um aumento de Tregs com o aumento do HOMA-IR, o que pode ser explicado como uma estratégia para controlar a inflamação e a resistência à insulina causadas pela obesidade (Rose et al., 2024). Analisando o perfil metabólico de PBMC nesses pacientes, observou-se que um aumento no IMC-z estava associado a um aumento nas taxas de Consumo de Oxigênio/Acidificação Extracelular. Uma diminuição dessa taxa foi associada a um aumento na HbA1c. As PBMCs podem alterar a forma como produzem energia na inflamação crônica. A hipótese era de que, inicialmente, essas células poderiam passar a utilizar mais a respiração mitocondrial, mas, com o tempo, com o desenvolvimento de intolerância à glicose ou diabetes, as células poderiam passar a utilizar a glicólise (Rose et al., 2024)

Evidências acumuladas ao longo da última década demonstram que as células B desempenham papel relevante na inflamação do tecido adiposo associada à obesidade, contribuindo para a resistência à insulina e para a intolerância à glicose (DeFuria et al., 2013).

Em camundongos obesos induzidos por dieta, o tratamento com um anticorpo anti-CD20 melhorou as alterações metabólicas associadas à obesidade (Winer et al., 2011). No entanto, estudos que investigam o papel das células B na obesidade, particularmente em humanos, ainda são limitados. Em crianças com obesidade síndrômica, o número de populações de células B apresentou correlações positivas com a porcentagem de gordura corporal, a razão entre massa gorda andróide (visceral) e ginoide (subcutâneo), parâmetros inflamatórios e concentração sérica de fibrinogênio e leptina. Da mesma forma, o número de células T circulantes apresentou correlação positiva com a porcentagem de gordura corporal, a razão entre massa gorda andróide e ginoide e os níveis séricos de leptina. Correlações considerando as porcentagens de células imunes também foram investigadas, mas discutiremos apenas aquelas relacionadas ao número total. Em relação aos subtipos de linfócitos, observou-se um número maior de células B quando comparado a indivíduos com obesidade comum. Ao mesmo tempo, não houve diferenças significativas nas porcentagens ou números absolutos de linfócitos T totais ou subtipos CD4⁺ e CD8⁺ (Dieme et al., 2023).

Paralelamente às células B, células NK também estão associadas à obesidade (De Barra; O'Shea; Hogan, 2023; Nishimura et al., 2009), e evidências crescentes indicam que a obesidade compromete suas funções efectoras (Canter et al., 2024; Kado et al., 2019). Na obesidade infantil, a frequência de células NK periféricas estava reduzida e inversamente correlacionada com o índice de massa corporal e a resistência à insulina. As células NK de crianças obesas exibiram níveis mais elevados do marcador CD69 e aumento na captação basal de 2-NBDG, indicando que essas células estavam ativadas. Além do aumento na captação de 2-NBDG (análogo fluorescente da glicose amplamente utilizado para avaliar a captação de glicose celular, sendo internalizado por transportadores da família GLUT) (Zou et al., 2018), observou-se ativação do mTORC (regulador central do metabolismo celular) (Allard et al., 2024) e aumento da glicólise. No entanto, sob estimulação *in vitro*, essas células apresentaram uma superexpressão significativa do marcador de exaustão PD-1 (receptor inibitório de checkpoint imune), que, em associação com a produção de ROS (espécies reativas de oxigênio mitocondriais), indica alterações no metabolismo que favorecem um estado de estresse (Tobin et al., 2017). Esses achados sugerem que crianças obesas podem ter uma capacidade prejudicada de montar respostas imunes antivirais e antitumorais eficazes.

Notavelmente, este estudo é o único, entre os incluídos nesta revisão, a investigar alterações metabólicas em células imunes de crianças obesas, abrindo assim novas perspectivas para intervenções terapêuticas direcionadas a vias metabólicas. De fato, Looman et al., 2021 e seus colegas demonstraram que o aumento da adiposidade visceral na infância pode estar associado à expansão de células T CD8⁺ de memória efetora circulantes, especialmente o subtipo TEMRO, e células T $\gamma\delta$ V δ 2⁺V γ 9⁺ (pró-inflamatória). Esses achados indicam que o excesso de tecido adiposo na infância está associado a um perfil imunológico com características diferenciadas e atividade pró-inflamatória, sugerindo ativação precoce do sistema imunológico adaptativo. Estes achados estão apresentados no **quadro 02**.

Os estudos apresentados convergem para a ideia de que a obesidade infantil está associada a um estado persistente de inflamação crônica de baixo grau, caracterizado por alterações quantitativas e funcionais em diferentes populações de células imunes inatas, especialmente monócitos, macrófagos e neutrófilos (Collier et al., 2022; Lischka: et al., 2023; Martí-Masanet et al., 2020; Mattos et al., 2016; Medeiros et al., 2018). Em conjunto, os achados sugerem que o excesso de adiposidade na infância não apenas promove alterações metabólicas, mas também modifica precocemente mecanismos imunológicos envolvidos na homeostase inflamatória, contribuindo para o desenvolvimento de complicações cardiometabólicas futuras (Collier et al., 2022; Lischka: et al., 2023; Martí-Masanet et al., 2020).

Além do envolvimento de células da imunidade inata, alguns dos estudos apresentados demonstram que a obesidade infantil também está associada a importantes alterações na imunidade adaptativa, envolvendo principalmente o desequilíbrio entre células pró-inflamatórias, como Th17, e células reguladoras, como Tregs. Alterações na frequência de células Th17 e sua correlação com IMC, resistência à insulina, metabolismo glicídico e perfil lipídico sugerem que essas células participam ativamente da inflamação metabólica associada à obesidade pediátrica (Artemniak-Wojtowicz et al., 2022; Calcaterra et al., 2020; Łuczyński et al., 2015). Além disso, a redução das células Th17 após perda de peso reforça a relação direta entre excesso de adiposidade e ativação inflamatória (Artemniak-Wojtowicz et al., 2022). O desequilíbrio entre Tregs e Th17 parece representar um importante mecanismo imunopatológico na obesidade infantil, favorecendo inflamação crônica, resistência à insulina e maior risco cardiometabólico (Artemniak-Wojtowicz et al., 2024; Calcaterra et al., 2020; Rose et al., 2024)

Os achados envolvendo células B e células NK ampliam ainda mais essa discussão ao indicar que a obesidade infantil promove alterações quantitativas, funcionais e metabólicas em diferentes populações imunes. O aumento de células B associado à adiposidade, ao acúmulo de

gordura corporal e aos níveis séricos de leptina sugere a participação dessas células na inflamação do tecido adiposo e no desenvolvimento de alterações metabólicas relacionadas à obesidade (Dieme et al., 2023). Em contrapartida, a redução da frequência de células NK, acompanhada por sinais de ativação metabólica, aumento da captação de glicose e comprometimento funcional, sugere potencial prejuízo da resposta imune antiviral e antitumoral em crianças com obesidade (Tobin et al., 2017). Além disso, as alterações metabólicas observadas em células imunes, incluindo maior glicólise e ativação de vias relacionadas ao mTOR, sugerem que a obesidade infantil promove uma reprogramação imunometabólica precoce (Michelet et al., 2018; Tobin et al., 2017).

Em conjunto, as evidências discutidas demonstram que a obesidade infantil está associada a alterações imunometabólicas que envolvem células da imunidade inata e adaptativa e disfunção do tecido adiposo, comprometendo mecanismos anti-inflamatórios regulatórios (Artemniak-Wojtowicz et al., 2024; Collier et al., 2022; Lischka: et al., 2023; Mattos et al., 2016; Rose et al., 2024). Essas alterações parecem contribuir para a instalação precoce de um estado inflamatório crônico de baixo grau, favorecendo resistência à insulina, disfunção endotelial e maior risco cardiometabólico (Lischka: et al., 2023; Martí-Masanet et al., 2020; Tobin et al., 2017). Além disso, os estudos de intervenção demonstram que parte dessas alterações imunológicas pode ser parcialmente revertida com a redução da adiposidade, reforçando a importância do diagnóstico precoce e de estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento da obesidade pediátrica (Artemniak-Wojtowicz et al., 2024; Calcaterra et al., 2020; Keustermans et al., 2017).

Outro aspecto relevante observado nesta revisão foi a heterogeneidade dos biomarcadores imunológicos associados à obesidade pediátrica. Enquanto índices hematológicos derivados, como a RNL, apresentaram associação com adiposidade e inflamação em alguns estudos (Hoffman; Yu, 2024), essa relação não foi consistentemente observada em crianças e adolescentes com síndrome metabólica (Marra et al., 2023), sugerindo que esses marcadores podem apresentar desempenho variável conforme a população estudada e o estágio das alterações metabólicas. Além disso, a expansão de subpopulações específicas de linfócitos T, como células T efectoras de memória $CD8^+$ e células T $V\delta 2^+V\gamma 9^+$, associada ao aumento da adiposidade corporal (Looman et al., 2021), bem como as diferenças relacionadas ao sexo observadas na associação entre marcadores inflamatórios e composição corporal (Eren; Cecen, 2020), reforçam a complexidade da resposta imunológica na obesidade infantil e evidenciam que fatores como idade, sexo, fenótipo metabólico e estágio da doença podem influenciar a magnitude das alterações imunometabólicas.

4. Conclusões

Em crianças e adolescentes, essas alterações imunometabólicas apresentam especial relevância, uma vez que ocorrem durante fases críticas do desenvolvimento fisiológico e imunológico. Evidências demonstram que a obesidade infantil está associada a alterações quantitativas e funcionais em diferentes populações de células do sistema imune, incluindo linfócitos, monócitos, macrófagos e células NK, favorecendo um estado pró-inflamatório persistente. Tal condição pode contribuir não apenas para o desenvolvimento precoce de resistência à insulina, dislipidemias e síndrome metabólica, mas também para alterações no sistema imune que podem perdurar na fase adulta. Dessa forma, compreender a interação entre aspectos metabólicos e alterações nas células do sistema imune na obesidade infantil torna-se fundamental para elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e identificar potenciais biomarcadores e estratégias terapêuticas direcionadas à prevenção de complicações futuras.

5. Referências:

- ALLARD, Camille *et al.* mTORC1 in energy expenditure: consequences for obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 20, n 4, p. 239–251, 2024. DOI: 10.1038/s41574-023-00934-0.
- ALVES, Rubem. **A eternidade numa hora**. 2. ed. São Paulo: Paidós, 2025.
- ARTEMNIAK-WOJTOWICZ, Dorota *et al.* Changes of Peripheral Th17 Cells Subset in Overweight and Obese Children After Body Weight Reduction. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.917402.
- ARTEMNIAK-WOJTOWICZ, Dorota *et al.* Inflammatory Th17 cells are correlated with insulin resistance and erythrocyte parameters in overweight and obese children. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, 2024, Article 1456203. DOI: 10.3389/fendo.2024.1456203.
- BECKER, Maïke *et al.* Niche-specific control of tissue function by regulatory T cells—current challenges and perspectives for targeting metabolic disease. **Cell Metabolism**, v. 36, n. 2, p. 229–239, 2024. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.12.019.
- BEKKERING, Siroon *et al.* Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 8, p. 1731–1738, 2014. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303387.

BRUYNDONCKX, Luc et al. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. **Nature Reviews Cardiology**, v. 13, n. 10, p. 627–645, 2016. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.105.

CABALLERO, B. et al. Preventing childhood obesity in Latin America: an agenda for regional research and strategic partnerships. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 1, p. 3–6, 2017. DOI: 10.1111/obr.12464.

CALCATERRA, Valeria et al. Th17 and Treg balance in children with obesity and metabolically altered status. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, 2020. DOI: 10.3389/fped.2020.00328.

CANTER, Robert J. et al. Suppressive effects of obesity on NK cells: is it time to incorporate obesity as a clinical variable for NK cell-based cancer immunotherapy regimens? **BMJ Oncology**, v. 3, 2024. DOI: 10.1136/bmjonc-2023-000123.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Child and teen BMI categories**. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/bmi/child-teen-calculator/bmi-categories.html>. Acesso em: 12 fev. 2026.

CHEN, Sumei; ZHU, Haitao; JOUNAIDI, Youssef. Comprehensive snapshots of natural killer cells: functions, signaling, molecular mechanisms and clinical utilization. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 302, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-02005-w.

CHEN, Yunna et al. Macrophage M1/M2 polarization. **European Journal of Pharmacology**, v. 877, p. 173090, 2020. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.

COLLIER, Fiona et al. Innate immune activation and circulating inflammatory markers in preschool children. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.830049.

CROCE, Stefania et al. Adipose tissue immunomodulation and Treg/Th17 imbalance in the impaired glucose metabolism of children with obesity. **Children (Basel)**, v. 8, n. 7, p. 554, 2021. DOI: 10.3390/children8070554.

DANGARDT, Frida et al. Association between fat mass through adolescence and arterial stiffness: a population-based study from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 3, n. 7, p. 474–481, 2019. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30105-1.

DE BARRA, Conor; O'SHEA, Donal; HOGAN, Andrew E. NK cells vs. obesity: a tale of dysfunction and redemption. **Current Opinion in Immunology**, v. 82, p. 102309, 2023. DOI: 10.1016/j.coi.2023.102309.

DEFURIA, Jason et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 13, p. 5133–5138, 2013. DOI: 10.1073/pnas.1210332110.

DEIULIIS, Jeffrey et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory T cell numbers. **PLoS ONE**, v. 6, n. 1, e15946, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0015946.

DIEME, A. et al. Characterization of lymphocyte profiles in children with syndromic obesity. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, 2023. DOI: 10.3389/fped.2023.1270011.

DILLER, Maggie L. et al. Balancing inflammation: the link between Th17 and regulatory T cells. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 6309219, 2016. DOI: 10.1155/2016/6309219.

DONG, Lijun et al. Polarized Th2 cells attenuate high-fat-diet induced obesity through the suppression of lipogenesis. **BMC Immunology**, v. 25, n. 1, 2024. DOI: 10.1186/s12865-024-00636-0.

ECKEL, Robert H.; GRUNDY, Scott M.; ZIMMET, Paul Z. The metabolic syndrome. **The Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415–1428, 2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.

EMONT, Margo P. et al. A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue. **Nature**, v. 603, n. 7903, p. 926–933, 2022. DOI: 10.1038/s41586-022-04518-2.

ENDO, Yusuke; YOKOTE, Koutaro; NAKAYAMA, Toshinori. The obesity-related pathology and Th17 cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 7, p. 1231–1245, 2017. DOI: 10.1007/s00018-016-2395-3.

ENGİN, Atilla. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 960, p. 221–245, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.

EREN, Canan; CECEN, Serpil. The relationship between childhood obesity with inflammatory mediators. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 70, n. 10, p. 1737–1741, 2020. DOI: 10.5455/JPMA.27772.

FJELDBORG, Karen et al. The macrophage-specific serum marker, soluble CD163, is increased in obesity and reduced after dietary-induced weight loss. **Obesity**, v. 21, n. 12, p. 2437–2443, 2013. DOI: 10.1002/oby.20339.

FRASCA, Daniela; BLOMBERG, Bonnie B. B cell function and influenza vaccine responses in healthy aging and disease. **Current Opinion in Immunology**, v. 29, p. 112–118, 2014. DOI: 10.1016/j.coi.2014.05.004.

FRIEDMAN, Jeffrey M. Leptin and the endocrine control of energy balance. **Nature Metabolism**, v. 1, n. 8, p. 754–764, 2019. DOI: 10.1038/s42255-019-0095-y.

FRÜHBECK, Gema et al. Serum levels of IL-1 RA increase with obesity and type 2 diabetes in relation to adipose tissue dysfunction and are reduced after bariatric surgery in parallel to adiposity. **Journal of Inflammation Research**, v. 15, p. 1331–1345, 2022. DOI: 10.2147/JIR.S351764.

GARIDOU, Lucile et al. The gut microbiota regulates intestinal CD4 T cells expressing ROR γ t and controls metabolic disease. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 1, p. 100–112, 2015. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.06.001.

GÓMEZ-AMBROSI, Javier et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 9, p. 3719–3727, 2007. DOI: 10.1210/jc.2007-0349.

GOMEZ-CASADO, Gema et al. Neutrophils as indicators of obesity-associated inflammation: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 26, n. 3, e13868, 2025. DOI: 10.1111/obr.13868.

GREGERSEN, Ida et al. T cells with increased responsiveness cause obesity in mice without diet intervention. **iScience**, v. 27, n. 4, 109327, 2024. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109327.

HILL, David A. et al. Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 22, p. E5096–E5105, 2018. DOI: 10.1073/pnas.1802611115.

HOFFMAN, Robert P.; YU, Chack Yung. Hematologic and biochemical inflammatory markers increase with body mass and positively correlate in adolescents. **Pediatric Research**, v. 95, n. 1, p. 223–226, 2024. DOI: 10.1038/s41390-023-02808-4.

KADO, Tomonobu et al. Linkage of CD8⁺ T cell exhaustion with high-fat diet-induced tumorigenesis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-48677-7.

KAHLES, Florian; FINDEISEN, Hannes M.; BRUEMMER, Dennis. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. **Molecular Metabolism**, v. 3, n. 4, p. 384–393, 2014. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.03.004.

KALINDERI, Kallirhoe et al. Syndromic and monogenic obesity: new opportunities due to genetic-based pharmacological treatment. **Children**, v. 11, n. 2, e211, 2024. DOI: 10.3390/children11020211.

KEUSTERMANS, Genoveva et al. Differential adipokine receptor expression on circulating leukocyte subsets in lean and obese children. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, e0186349, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0186349.

KIRAN, Sonia et al. High fat diet-induced CD8⁺ T cells in adipose tissue mediate macrophages to sustain low-grade chronic inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 680944, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680944.

KOLODIN, Dmitriy et al. Antigen- and cytokine-driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice. **Cell Metabolism**, v. 21, n. 4, p. 543–557, 2015. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.03.007.

LA CAVA, Antonio. Leptin in inflammation and autoimmunity. **Cytokine**, v. 98, p. 51–58, 2017. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.011.

LEE, Yun Sok. Immunometabolism in obesity: understanding the beneficial and detrimental roles of inflammation. **PLOS Biology**, v. 24, n. 1, e3003620, 2026. DOI: 10.1371/journal.pbio.3003620.

LI, Xirong et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1153915.

LIAO, Xiyan et al. Adipose stem cells control obesity-induced T cell infiltration into adipose tissue. **Cell Reports**, v. 43, n. 3, p. 113929, 2024. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113929.

LISCHKA, Julia et al. Macrophage-associated markers of metaflammation are linked to metabolic dysfunction in pediatric obesity. **Cytokine**, v. 171, p. 156420, 2023. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156420.

LIU, Chang; LI, Xiaojiao. Role of leptin and adiponectin in immune response and inflammation. **International Immunopharmacology**, v. 161, p. 115082, 2025. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115082.

LOOMAN, Kirsten I. M. et al. Childhood adiposity associated with expanded effector memory CD8⁺ and Vδ2⁺Vγ9⁺ T cells. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 10, p. E3923–E3935, 2021. DOI: 10.1210/clinem/dgab433.

LU, Xi et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 262, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01951-9.

ŁUCZYŃSKI, Włodzimierz et al. Elevated levels of Th17 cells in children with central obesity. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 75, n. 7, p. 595–601, 2015. DOI: 10.3109/00365513.2015.1032512.

LUMENG, Carey N.; BODZIN, Jennifer L.; SALTIEL, Alan R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 1, p. 175–184, 2007. DOI: 10.1172/JCI29867.

MANGAN, Paul R. et al. Transforming growth factor- β induces development of the TH17 lineage. **Nature**, v. 441, n. 7090, p. 231–234, 2006. DOI: 10.1038/nature04754.

MANGUM, Kevin D.; GALLAGHER, Katherine A. Obesity confers macrophage memory. **Science**, v. 379, n. 6627, p. 28–29, 2023. DOI: 10.1126/science.adf7637.

MARRA, Alice et al. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) positively correlates with the presence and severity of metabolic syndrome in obese adults, but not in obese children/adolescents. **BMC Endocrine Disorders**, v. 23, n. 1, 2023. DOI: 10.1186/s12902-023-01234-5.

MARTÍ-MASANET, Miguel et al. Leukocyte–endothelium interaction is associated with fat mass in children. **The Journal of Pediatrics**, v. 221, p. 181–187.e1, 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.02.012.

MATTOS, Rafael T. et al. Chronic low-grade inflammation in childhood obesity is associated with decreased IL-10 expression by monocyte subsets. **PLoS ONE**, v. 11, n. 12, e0167912, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0167912.

MEDEIROS, Nayara I. et al. IL-10 and TGF- β unbalanced levels in neutrophils contribute to increased inflammatory cytokine expression in childhood obesity. **European Journal of Nutrition**, v. 57, n. 7, p. 2421–2430, 2018. DOI: 10.1007/s00394-017-1502-5.

MÉNDEZ-GARCÍA, Lucía A. et al. Role of the Th2-like immune response in obesity: IL-4 as a metabolic regulator and IL-13 as an effector of muscle energy metabolism. **Biomedicines**, v. 13, n. 9, p. 2208, 2025. DOI: 10.3390/biomedicines13092208.

MICHELET, Xavier et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. **Nature Immunology**, v. 19, n. 12, p. 1330–1340, 2018. DOI: 10.1038/s41590-018-0251-7.

MICKAEL, Michel-Edwar et al. The role of Th17/Treg axis in retinal pathology associated with diabetes and treatment options. **Biology**, v. 14, n. 3, p. 275, 2025. DOI: 10.3390/biology14030275.

MILLS, Charles D. et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. **Journal of Immunology**, v. 164, n. 12, p. 6166–6173, 2000. DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6166.

MØLLER, Holger J. Soluble CD163. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 72, n. 1, p. 1–13, 2012. DOI: 10.3109/00365513.2011.626868.

MORALES CAMACHO, William Javier et al. Childhood obesity: aetiology, comorbidities, and treatment. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 35, n. 8, e3203, 2019. DOI: 10.1002/dmrr.3203.

MOSMANN, T. R. et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. **Journal of Immunology**, v. 136, n. 7, p. 2348–2357, 1986.

MRAZ, Milos; HALUZIK, Martin. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. R113–R127, 2014. DOI: 10.1530/JOE-14-0283.

MUJAL, Adriana M.; DELCONTE, Rebecca B.; SUN, Joseph C. Natural killer cells: from innate to adaptive features. **Annual Review of Immunology**, v. 39, p. 417–447, 2021. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101819-074948.

MUSALE, Vishal; WASSERMAN, David H.; KANG, Li. Extracellular matrix remodelling in obesity and metabolic disorders. **Life Metabolism**, v. 2, n. 4, 2023. DOI: 10.1093/lifemeta/load021.

NUOTIO, Joel et al. Obesity during childhood is associated with higher cancer mortality rate during adulthood: the i3C Consortium. **International Journal of Obesity (London)**, v. 46, n. 2, p. 393–399, 2022. DOI: 10.1038/s41366-021-01000-3.

NISHIMURA, Satoshi et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. **Nature Medicine**, v. 15, n. 8, p. 914–920, 2009. DOI: 10.1038/nm.1964.

O'ROURKE, R. W. et al. Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN- γ in inflammation in human adipose tissue. **International Journal of Obesity**, v. 33, n. 9, p. 978–990, 2009. DOI: 10.1038/ijo.2009.133

O'ROURKE, Robert W. et al. Systemic NK cell ablation attenuates intra-abdominal adipose tissue macrophage infiltration in murine obesity. **Obesity (Silver Spring)**, v. 22, n. 10, p. 2109–2114, 2014. DOI: 10.1002/oby.20823.

OŻAŃSKA, Agnieszka; SZYMCZAK, Donata; RYBKA, Justyna. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 92, n. 1, e12883, 2020. DOI: 10.1111/sji.12883.

PARK, Eunhong; CIOFANI, Maria. Th17 cell pathogenicity in autoimmune disease. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 57, n. 9, p. 1913–1927, 2025. DOI: 10.1038/s12276-025-01535-9.

PÉREZ-PÉREZ, Antonio et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 35, p. 71–84, 2017. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.02.001.

QIU, Zhiqiang et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in metabolic syndrome: meta-analysis of 70,937 individuals. **BMC Endocrine Disorders**, v. 24, n. 1, 2024. DOI: 10.1186/s12902-024-01567-2.

RIGAMONTI, Alessandra; VILLAR, Javiera; SEGURA, Elodie. Monocyte differentiation within tissues: a renewed outlook. **Trends in Immunology**, v. 44, n. 12, p. 999–1013, 2023. DOI: 10.1016/j.it.2023.09.004.

ROGACEV, Kyrill S. et al. CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 16, p. 1512–1520, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.050.

ROSE, Shannon et al. Regulatory T cells and bioenergetics of peripheral blood mononuclear cells linked to pediatric obesity. **Immunometabolism**, v. 6, n. 2, e00040, 2024. DOI: 10.1093/immunometabolism/6.2.e00040.

ROSSER, Elizabeth C.; MAURI, Claudia. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. **Immunity**, v. 42, n. 4, p. 607–612, 2015. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.005.

RUSSO, Lucia; LUMENG, Carey N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. **Immunology**, v. 155, n. 4, p. 407–417, 2018. DOI: 10.1111/imm.13002.

SARAVIA, Jordy; CHAPMAN, Nicole M.; CHI, Hongbo. Helper T cell differentiation. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 16, n. 7, p. 634–643, 2019. DOI: 10.1038/s41423-019-0220-6.

SBIERSKI-KIND, Julia et al. Association between subcutaneous adipose tissue inflammation, insulin resistance, and calorie restriction in obese females. **The Journal of Immunology**, v. 205, n. 1, p. 45–55, 2020. DOI: 10.4049/jimmunol.2000184.

SHAPOURI-MOGHADDAM, Abbas et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. **Journal of Cellular Physiology**, v. 233, n. 9, p. 6425–6440, 2018. DOI: 10.1002/jcp.26429.

SHRIVASTAVA, Richa; SHUKLA, Nidhi. Attributes of alternatively activated (M2) macrophages. **Immunobiology**, v. 224, n. 6, p. 107–115, 2019. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.03.004.

SMEEHUIJZEN, Lisa et al. Immunometabolic signatures of circulating monocytes in humans with obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v. 73, n. 7, p. 1112–1121, 2024. DOI: 10.2337/db23-0970.

SUN, Kai et al. Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction. **Nature Communications**, v. 5, p. 3485, 2014. DOI: 10.1038/ncomms4485.

TAO, Limin; LIU, Huanbing; GONG, Yanfeng. Role and mechanism of the Th17/Treg cell balance in the development and progression of insulin resistance. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 459, n. 1–2, p. 183–188, 2019. DOI: 10.1007/s11010-019-03546-1.

TOBIN, Laura M. et al. NK cells in childhood obesity are activated, metabolically stressed, and functionally deficient. **JCI Insight**, v. 2, n. 24, e94995, 2017. DOI: 10.1172/jci.insight.94995.

TURNER, L. et al. Adipocyte size, adipose tissue fibrosis, macrophage infiltration and disease risk are different in younger and older individuals with childhood versus adulthood onset obesity. **International Journal of Obesity**, v. 46, n. 10, p. 1859–1866, 2022. DOI: 10.1038/s41366-022-01131-3.

UMANO, Giuseppina Rosaria et al. Pediatric obesity and the immune system. **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, 2019. DOI: 10.3389/fped.2019.00526.

URIBE-QUEROL, Eileen; ROSALES, Carlos. Neutrophils actively contribute to obesity-associated inflammation and pathological complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, e3921, 2022. DOI: 10.3390/ijms23073921.

WANG, Yiwen; WU, Lan; VAN KAER, Luc. Role of canonical and noncanonical autophagy pathways in shaping the life journey of B cells. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1426204, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1426204.

WATANABE, Yasuharu et al. Bidirectional crosstalk between neutrophils and adipocytes promotes adipose tissue inflammation. **FASEB Journal**, v. 33, n. 11, p. 11821–11835, 2019. DOI: 10.1096/fj.201900001R.

WEISBERG, Stuart P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003. DOI: 10.1172/JCI19246.

WONG, Kok Loon et al. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. **Blood**, v. 118, n. 5, p. e16–e31, 2011. DOI: 10.1182/blood-2010-12-326355.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight, 2025**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 12 fev. 2026.

WILLIAMS, Joshua R. et al. Functional Heatmap: an automated and interactive pattern recognition tool to integrate time with multi-omics assays. **BMC Bioinformatics**, v. 20, n. 1, 2019. DOI: 10.1186/s12859-019-2788-2.

WINER, Daniel A. et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. **Nature Medicine**, v. 17, n. 5, p. 610–617, 2011. DOI: 10.1038/nm.2354.

WORLD OBESITY FEDERATION. **World Obesity Atlas, 2019**. London: World Obesity Federation, 2019. Disponível em: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2019>. Acesso em: 13 maio 2025.

YAO, Jingfei; WU, Dongmei; QIU, Yifu. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 977485, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.977485.

ZHANG, Siwen et al. The alterations in and the role of the Th17/Treg balance in metabolic diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 12, art. 678355, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678355.

ZIEGLER-HEITBROCK, Loems et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. **Blood**, v. 116, n. 16, p. e74–e80, 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-02-258558.

ZOU, Jianghuan et al. CD4⁺ T cells memorize obesity and promote weight regain. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 15, n. 6, p. 630–639, 2018. DOI: 10.1038/s41423-018-0021-8.