



## CAPÍTULO 8

# OBESIDADE E INFECÇÕES: MECANISMOS IMUNOMETABÓLICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Maria Eduarda Passos Silva

Luiza Emanuelle Baia Rocha

Marcelo Henrique Fernandes Ottoni

Karine Beatriz Costa

### Pontos-chave

- I A obesidade está associada a alterações imunometabólicas que afetam tanto o sistema imunológico inato quanto o adaptativo.
- I Indivíduos com obesidade tendem a apresentar hiperleptinemia, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, deficiência de vitamina D, maior estresse oxidativo e fatores que comprometem a resposta imunológica frente a infecções.
- I Pessoas com obesidade podem apresentar maior risco de complicações, hospitalização, tempo de internação e mortalidade em infecções.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, não apenas por sua elevada prevalência, mas também pelo papel como fator de risco para diversas comorbidades, incluindo hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e doenças neoplásicas<sup>1</sup>. O diagnóstico da obesidade geralmente se baseia no índice de massa corporal (IMC) igual ou acima de 30 kg/m<sup>2</sup>, indicador recomendado pela Organização Mundial da Saúde por sua simplicidade e baixo custo. Embora útil em estudos populacionais, o IMC tem limitações, pois não diferencia a composição corporal nem a distribuição da gordura. Assim, para fins clínicos, recomenda-se sua associação a outras medidas, como circunferência da cintura, relação cintura-quadril ou bioimpedância elétrica.

No Brasil, dados indicam que mais da metade da população adulta esteja com excesso de peso ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), e que esse número tende a crescer nas próximas décadas, configurando um desafio expressivo para o sistema de saúde nacional e para a formulação de políticas públicas voltadas à prevenção e ao manejo da obesidade<sup>2,3,4</sup>.

Mais do que um excesso de tecido adiposo, a obesidade caracteriza-se por um estado inflamatório crônico de baixo grau, que promove alterações hormonais, imunológicas e metabólicas de ampla repercussão. A disfunção do tecido adiposo cria um ambiente rico em substratos energéticos (glicose e ácidos graxos) e hormônios desregulados (como a leptina e a insulina), favorecendo a ativação de células imunes pró-inflamatórias e comprometendo a resposta de defesa do organismo. Esse desequilíbrio pode aumentar a susceptibilidade de pessoas com obesidade a infecções e favorecer a evolução desfavorável de diferentes quadros clínicos<sup>5</sup>. Por isso, a relação entre obesidade e doenças infecciosas tem despertado crescente interesse, sustentada por evidências científicas que demonstram piores desfechos em infecções como a influenza A (H1N1) e, mais recentemente, a COVID-19<sup>6,7</sup>.

Está claro que a obesidade, designada como doença crônica, produz um fardo social e aos sistemas de saúde. Somado a isso, mais recentemente tem-se discutido o impacto dessa condição de saúde em doenças transmissíveis e infecciosas, o que poderá resultar em um fardo ainda maior considerando o caráter epidêmico da obesidade e de certas condições infectocontagiosas. Nesse sentido, nos próximos tópicos serão discutidas características que podem predispor indivíduos com obesidade ao pior prognóstico em doenças infecciosas, os possíveis mecanismos que poderiam predispor esses indivíduos a infecções e o que as pesquisas têm revelado até agora.

## TECIDO ADIPOSO E INFLAMAÇÃO DE BAIXO GRAU NA OBESIDADE

O tecido adiposo é considerado um dos maiores órgãos endócrinos do corpo humano, correspondendo, em média, a cerca de 26% do peso corporal total nos homens adultos e 38% nas mulheres adultas<sup>8</sup>. Por muitos anos, esse órgão foi considerado apenas como um reservatório energético. Entretanto, desde a década de 1990, consolidou-se a compreensão de que esse tecido também exerce função endócrina, sendo capaz de secretar diversas substâncias bioativas, incluindo hormônios e citocinas (proteínas que mediam a comunicação entre células do sistema imunológico), o que ressalta sua relevância para a manutenção das funções do organismo<sup>9</sup>.

A obesidade, caracterizada pela disfunção do órgão adiposo e distribuição inadequada da gordura corporal, está frequentemente associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau<sup>10,11</sup>. A inflamação, por sua vez, é um processo fisiológico mediado pelo sistema imune, é capaz de responder contra agentes agressores, e por favorecer o tecido acometido a retornar ao estado homeostático. Esse sistema é composto por diferentes células, moléculas e tecidos que atuam de maneira integrada no combate às infecções<sup>12</sup>.

As defesas do nosso corpo funcionam de duas maneiras principais. A primeira é a chamada imunidade inata, que já está presente desde o nascimento e atua como uma barreira inicial contra microrganismos. A segunda, é a imunidade adaptativa, que se desenvolve ao longo da vida, criando respostas específicas sempre que entramos em contato com uma nova infecção<sup>12</sup>. A obesidade pode atrapalhar o bom funcionamento dessas duas formas de defesa, prejudicando desde os mecanismos mais básicos até células especializadas, como os linfócitos T<sup>13</sup>. Essas células exercem papel central no sistema imunológico, uma vez que podem ativar outras defesas ou eliminar células infectadas ou defeituosas, desempenhando papel essencial na proteção do organismo<sup>12</sup>.

Os adipócitos, células especializadas em armazenar gordura, quando aumentados em tamanho e metabolicamente desregulados — situação comum em um ambiente obesogênico — contribuem para a ativação de subpopulações de células T com perfil pró-inflamatório, favorecendo um estado de desequilíbrio do sistema imune<sup>11,14</sup>. Além disso, evidências indicam que a obesidade pode alterar o ritmo de ativação das células de defesa, fazendo com que algumas delas sejam ativadas antes do momento adequado durante uma infecção. Essa ativação precoce pode prejudicar a eficiência e o equilíbrio da resposta imunológica<sup>11</sup>.

Esse ambiente inflamatório também favorece a infiltração de macrófagos no órgão adiposo, processo intimamente associado ao desenvolvimento da resistência à insulina. Os macrófagos, células-chave do sistema imunológico inato, desempenham funções essenciais, como englobar e destruir microrganismos infecciosos (fagocitose) e secretar citocinas<sup>9</sup>. No tecido adiposo, os macrófagos residentes (aqueles que permanecem de forma estável em um determinado tecido) contribuem para a manutenção do equilíbrio local, participando da remoção de células envelhecidas, além de participar da remodelação e no reparo tecidual<sup>15</sup>.

Os monócitos podem se diferenciar em macrófagos residentes ou inflamatórios, assumindo fenótipos funcionalmente distintos, denominados M1 e M2. A polarização para o fenótipo M1, de perfil pró-inflamatório, ocorre predominantemente sob a ação do interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), citocina que promove a ativação clássica dos macrófagos. Enquanto o fenótipo M2 é estimulado pela interleucina-4 (IL-4),

envolvida na diferenciação de células T, na produção de IgE e na regulação da resposta anti-inflamatória dos macrófagos<sup>15,16,17</sup>. Evidências indicam que, no órgão adiposo de pessoas com obesidade, predominam os macrófagos M1, caracterizados pela elevada secreção de fator de necrose tumoral (TNF) — citocina fundamental para o recrutamento de neutrófilos e monócitos aos sítios de inflamação — e da enzima produtora de óxido nítrico (iNOS), concomitantemente à redução de marcadores associados ao fenótipo M2<sup>18,19</sup>.

É importante destacar que as respostas metabólicas associadas à obesidade não se manifestam da mesma forma em todos os indivíduos<sup>20</sup>. Algumas alterações são mais frequentemente observadas, como a desregulação inflamatória já mencionada, o acúmulo ectópico de gordura em órgãos e tecidos e a resistência à insulina, que será discutida em seção posterior. Entretanto, essas alterações apresentam grande variabilidade individual. O acúmulo de gordura visceral, por exemplo, pode variar em intensidade e distribuição, sendo influenciado por fatores como idade, sexo e predisposição genética<sup>20</sup>. Assim, o conjunto das alterações metabólicas características da obesidade deve ser compreendido dentro da diversidade de respostas entre os indivíduos.

## FATORES IMUNOMETABÓLICOS QUE MODULAM INFECÇÕES NA OBESIDADE

A interação entre obesidade e infecções tem recebido crescente atenção nas últimas décadas, reforçando o papel da disfunção metabólica e imunológica associada ao excesso de tecido adiposo discutido anteriormente. A pandemia de influenza H1N1, em 2009, impulsionou investigações que evidenciaram alterações no curso clínico da doença em indivíduos com obesidade, incluindo pior prognóstico, maior tempo de hospitalização e aumento da taxa de mortalidade<sup>21</sup>. De forma semelhante, durante a pandemia de COVID-19, observou-se que pessoas com obesidade apresentaram complicações respiratórias mais graves em comparação àquelas de peso normal, além de taxas significativamente mais elevadas de morbimortalidade<sup>7,22,23</sup>. Esses achados reforçam a existência de um perfil imunológico distinto em indivíduos com obesidade, o qual pode contribuir para a maior gravidade e persistência das manifestações clínicas de doenças infecciosas.

É importante salientar que a maior suscetibilidade de indivíduos com obesidade a infecções ainda é pouco compreendida e demanda investigações adicionais para seu completo esclarecimento. No entanto, diversos mecanismos já foram identificados como possíveis responsáveis por essa associação. Alguns desses mecanismos estão esquematizados na Figura 1 e serão detalhados ao longo deste capítulo.

<b>SISTEMA IMUNOLÓGICO</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração da resposta imune inata e adaptativa;</li> <li>• Interção desequilibrada entre o sistema imunológico e as células adiposas;</li> <li>• Quimiotaxia prejudicada;</li> <li>• Aumento de macrófagos M1 pró-inflamatórios;</li> <li>• Produção desregulada de citocinas.</li> </ul>
<b>HIPOVITAMINOSA D</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprometimento da resposta imune;</li> <li>• Possível aumento da predisposição a infecções sistêmicas.</li> </ul>
<b>QUESTÕES FARMACOLÓGICAS</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dados limitados sobre a dosagem correta de antimicrobianos na obesidade;</li> <li>• Ligação proteica, metabolismo e volume de distribuição de antimicrobianos alterados.</li> </ul>

Figura 1. Alterações metabólicas típicas da obesidade.

Fonte: Adaptado de Pugliese et al..

O primeiro mecanismo a ser destacado refere-se às alterações observadas nos sistemas imunológicos inato e adaptativo, bem como ao desequilíbrio da manutenção das funções corporais associadas à obesidade, como mencionado anteriormente<sup>21</sup>. Durante a resposta a processos infecciosos, indivíduos com obesidade podem apresentar uma tempestade de citocinas, caracterizada pela produção exacerbada de TNF e interleucinas IL-6 e IL-1 $\beta$ . Esse desequilíbrio inflamatório pode comprometer a função das células imunológicas, resultando em maior tempo necessário para a eliminação do agente infeccioso<sup>24</sup>.

Outra característica relevante da obesidade que impacta o sistema imunológico é o aumento das concentrações de leptina, condição denominada hiperleptinemia. A leptina, hormônio produzido predominantemente pelos adipócitos, é reconhecida por seu papel na regulação do apetite e do metabolismo energético. Suas concentrações circulantes estão diretamente relacionadas à quantidade de massa adiposa, de modo que indivíduos com obesidade apresentam concentrações elevadas de leptina em comparação a indivíduos eutróficos<sup>24</sup>.

Além disso, é importante ressaltar que a leptina exerce funções imunológicas tanto no sistema imunológico inato quanto no adaptativo<sup>25</sup>. Nesse contexto, as concentrações elevadas de leptina em indivíduos com obesidade podem afetar diretamente a resposta imunológica. No sistema inato, a hiperleptinemia pode

promover a proliferação de monócitos e induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF e IL-6, uma vez que muitas células desse sistema, incluindo monócitos e macrófagos, expressam receptores para leptina, potencializando assim o processo inflamatório diante de uma infecção<sup>26</sup>. Outros autores discutem que a condição de hiperleptinemia observada na obesidade é justificada pela elevada expressão do supressor de sinalização de citocinas (SOCS3) (regulador proteico das concentrações de leptina) e, em conjunto, esses dois eventos se correlacionam com uma resposta prejudicada do IFN tipo 1, que é um ativador do estado antiviral na resposta inata, o que poderia justificar risco aumentado de infecções em indivíduos com obesidade<sup>27</sup>.

No sistema imune adaptativo, por sua vez, o excesso de leptina pode estimular as células B a produzirem TNF, uma citocina que atua como regulador negativo da síntese de imunoglobulinas. Como consequência, indivíduos com obesidade podem apresentar redução na produção de anticorpos protetores frente a infecções<sup>28</sup>.

Outro fator marcante, presente em aproximadamente 75% das pessoas com obesidade, é a resistência à insulina. A insulina é um hormônio pancreático que facilita a entrada de glicose nas células, favorecendo sua utilização como fonte de energia<sup>29,30</sup>. Quando há resistência à insulina, as células respondem de forma inadequada a esse hormônio, dificultando a captação de glicose e levando ao aumento de sua concentração no sangue<sup>31</sup>.

Com o passar do tempo, a resistência à insulina leva o pâncreas a produzir quantidades cada vez maiores desse hormônio, causando a chamada hiperinsulinemia nos indivíduos. Esse esforço contínuo causa desgaste das células  $\beta$ , responsáveis por sua secreção, resultando em níveis persistentemente elevados de glicose no sangue. Em paralelo, a atividade da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) — reguladora central do equilíbrio energético celular — tende a diminuir progressivamente, o que aumenta a predisposição ao desenvolvimento de diversas doenças metabólicas<sup>30,31</sup>. Soma-se a isso o estresse oxidativo, caracterizado pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e comprometimento da capacidade antioxidante do organismo, encontra-se elevado nos depósitos de gordura de indivíduos com resistência à insulina, favorecendo a disfunção celular e a inflamação crônica<sup>32</sup>.

A deficiência de vitamina D é uma condição frequente em indivíduos com obesidade, e está associada ao aumento da suscetibilidade a diversas doenças<sup>33</sup>. A vitamina D é amplamente reconhecida por seu papel na manutenção dos níveis de cálcio e fosfato no sangue, essenciais para a saúde óssea e muscular. Entretanto, também desempenha funções importantes na regulação do sistema imunológico<sup>33</sup>. Para avaliação das concentrações de vitamina D, utiliza-se o

biomarcador 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Valores abaixo de 20 ng/mL indicam deficiência, e concentrações menores que 12 ng/mL aumentam o risco de raquitismo, osteomalácia e alterações metabólicas e imunológicas. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2015 mostrou que pessoas com obesidade têm 35% mais chance de apresentar deficiência de vitamina D em comparação às eutróficas, independentemente da idade, local de residência ou condição socioeconômica<sup>34</sup>. Esse déficit aumenta a vulnerabilidade para várias complicações já mencionadas.

De forma mais específica, a interação entre vitamina D e doenças infecciosas está relacionada à capacidade desse nutriente de regular negativamente a inflamação e o estresse oxidativo, ao mesmo tempo em que promove a ativação de células imunes, incluindo macrófagos e células dendríticas<sup>24,34</sup>. Esses efeitos contribuem para a resolução de processos inflamatórios e a eliminação de patógenos por meio da supressão de citocinas pró-inflamatórias, do aumento da produção de peptídeos antimicrobianos e da síntese de anticorpos neutralizantes<sup>35</sup>. Nesse contexto, indivíduos com obesidade e deficiência de vitamina D podem apresentar respostas imunológicas disfuncionais, caracterizadas por exacerbação da inflamação durante infecções, o que se associa ao maior risco de internações em unidades de terapia intensiva e de mortalidade em infecções virais e bacterianas intracelulares<sup>35</sup>.

Alguns estudos têm buscado explicar por que pessoas com obesidade apresentam menores concentrações de vitamina D no sangue. A explicação mais aceita envolve os receptores de vitamina D, presentes em diferentes células do corpo, incluindo os adipócitos brancos e marrons do tecido adiposo visceral e subcutâneo<sup>36</sup>. Com o aumento do tecido gorduroso, cresce também o número desses receptores, favorecendo o armazenamento da vitamina D nos depósitos de gordura. Como consequência, a quantidade disponível na circulação sanguínea diminui, o que contribui para a deficiência de vitamina D (hipovitaminose) nesses indivíduos<sup>36,37</sup>.

Outro dado interessante é o de que dietas muito ricas em lipídeos parecem reduzir a resistência a diferentes infecções, enfraquecendo as defesas do organismo e aumentando o risco de agravamento. O consumo excessivo de gorduras na dieta pode alterar vários aspectos do sistema imunológico, como a multiplicação dos linfócitos, a produção de citocinas, a atividade das células NK (células de defesa natural), a capacidade de eliminação de microrganismos e até os processos de morte celular programada<sup>38</sup>. Isso acontece porque o excesso de lipídios deixa a membrana das células mais fluida, estimula a formação de substâncias tóxicas chamadas peróxidos lipídicos e interfere na regulação de genes ligados às respostas imunológicas<sup>38</sup>.

Um outro aspecto ainda pouco explorado, mas que pode influenciar o prognóstico e a evolução de doenças infecciosas em pessoas com obesidade, é a forma de ajuste das doses de medicamentos. Muitos antimicrobianos são administrados

em doses fixas, o que pode expor esses indivíduos a subdosagens<sup>39,40</sup>. Além disso, as alterações fisiológicas associadas à obesidade podem impactar todas as etapas do metabolismo do fármaco — desde a absorção e a distribuição até a resposta terapêutica e a eliminação<sup>41</sup>.

Em um artigo publicado em 2024, Castro-Balado e colaboradores discutiram a necessidade de ajustar as doses de antimicrobianos — como antibióticos, antifúngicos, antivirais e medicamentos antituberculose — em pacientes com obesidade<sup>41</sup>. Entre os fatores destacados, está o menor ritmo de esvaziamento gástrico nessa população, que pode reduzir a absorção e a concentração máxima dos fármacos<sup>39</sup>. Além disso, a fase de distribuição dos medicamentos é diretamente influenciada por alterações na ligação às proteínas plasmáticas e pelo volume de distribuição. Como consequência, drogas lipofílicas, como as fluoroquinolonas, tendem a apresentar maior volume de distribuição, enquanto medicamentos hidrofílicos, como amicacina e tobramicina, apresentam volume reduzido<sup>39</sup>. Assim, o uso de doses inadequadas de antimicrobianos pode levar tanto à toxicidade quanto à falha terapêutica, resultando em pior resposta às infecções<sup>24,40,41</sup>.

## INFECÇÕES ASSOCIADAS À OBESIDADE

Como discutido até aqui, estudos epidemiológicos indicam que o sobrepeso e a obesidade estão associados a maior prevalência e gravidade de diferentes infecções. Identificar quais são as mais frequentes e relevantes nessa população é fundamental para orientar estratégias de prevenção e manejo clínico adequadas.

Indivíduos com obesidade apresentam risco aumentado de infecções respiratórias, cutâneas, fúngicas e do trato urinário, além de maior vulnerabilidade a complicações em contextos cirúrgicos<sup>42,43</sup>. Somado a isso, mais recentemente têm se discutido o impacto dessa condição de saúde em doenças transmissíveis e infecciosas, o que poderá resultar em um fardo ainda maior considerando o caráter epidêmico da obesidade e de certas condições infectocontagiosas.

A associação entre obesidade e infecções hospitalares tem evidências mais concretas, provavelmente pelo fato de que o IMC seja mais frequentemente registrado em indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos, o que abre caminho para os estudos retrospectivos. Por outro lado, até as primeiras evidências sobre a pandemia da influenza, esse importante dado não era rotineiramente registrado em internações hospitalares por motivos como infecções adquiridas, por exemplo<sup>44,45</sup>.

A gripe é um tipo de infecção respiratória causada pelo vírus influenza, sendo que a maior parte das infecções em humanos é causada pelos subtipos A (pelos cepas H1N1 e H3N2), também descritos como responsáveis por pandemias. Embora os dados sobre obesidade e desfechos na infecção por H3N2 sejam limitados, evidências

consistentes indicam que a obesidade é um importante preditor de gravidade na infecção pelo H1N1. Estudos mostraram maior risco de hospitalização e morte, com aumento progressivo dessas chances conforme o IMC se eleva<sup>46,47</sup>. Indivíduos com obesidade mórbida ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), com ou sem outras comorbidades, apresentaram risco ainda mais elevado de hospitalização e mortalidade, sendo que casos com  $IMC \geq 45 \text{ kg/m}^2$  mostraram risco de morte independente de outros fatores<sup>46</sup>.

Além dos desfechos clínicos graves, a obesidade pode influenciar também a transmissão do vírus influenza. Um estudo realizado na Nicarágua, demonstrou que indivíduos com obesidade eliminam o vírus H1N1 por período significativamente mais longo do que indivíduos eutróficos, mesmo quando assintomáticos ou com sintomas leves — tempo 104% maior<sup>48</sup>. Esse achado sugere que pessoas com obesidade podem atuar como transmissores mais duradouros do vírus influenza A, o que amplia seu impacto epidemiológico.

A identificação da obesidade como um fator de risco independente para hospitalizações e mortes por influenza A (H1N1) levou à suspeita de que ela poderia ter um impacto significativo na pandemia de CoVID-19, e as preocupações sobre o impacto da obesidade na CoVID-19 foram ainda mais fundamentadas por vários estudos<sup>49,50</sup>. Obesidade é identificada como fator de risco independente para CoVID-19 grave, associado a maior necessidade de internação, ventilação mecânica, suporte intensivo e mortalidade<sup>51</sup>. A presença de gordura visceral, a inflamação sistêmica crônica e disfunções metabólicas (como resistência à insulina e desequilíbrio das citocinas) contribuem para esse pior prognóstico<sup>52</sup>. Além disso, pessoas com obesidade estão mais propensas a sintomas persistentes da CoVID longa<sup>53</sup>. Estratégias de prevenção e tratamento devem considerar essas características para melhorar os desfechos clínicos em pessoas com obesidade<sup>54</sup>.

O impacto da obesidade em outros tipos de infecções ainda é muito discutido e a maioria dos estudos é limitada, inconclusiva ou apresenta controvérsias entre si. O impacto da obesidade em outros tipos de infecções ainda é tema de debate, com a maioria dos estudos apresentando resultados limitados, inconclusivos ou até mesmo controversos. Esse cenário reforça a necessidade de maior esforço da comunidade científica para esclarecer tais relações, movimento que já vem sendo observado em pesquisas recentes voltadas a condições específicas, como a dengue<sup>55,56,57</sup>. Assim, mais uma vez a obesidade é apontada como fator importante a ser monitorado em pacientes infectados pelo vírus da dengue, já que parece aumentar a probabilidade de manifestações mais graves da doença<sup>58</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunidade comprometida em indivíduos com obesidade, conforme discutido ao longo deste capítulo, é um fator central para explicar sua maior suscetibilidade a infecções graves. No entanto, não se trata apenas de alterações imunológicas. Aspectos não imunes, como mudanças nos níveis de nutrientes e hormônios, também criam um ambiente celular marcado por excesso energético e desregulação metabólica, contribuindo para a disfunção das células de defesa.

Por fim, estudos que aprofundem tanto as características epidemiológicas quanto os mecanismos envolvidos no maior risco de infecções em indivíduos com obesidade são essenciais para compreender essa relação e, assim, subsidiar estratégias mais eficazes de prevenção, controle e manejo de pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. *Obesity and overweight* [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023. 131 p.
3. World Obesity Federation. *Atlas Mundial da Obesidade 2025* [Internet]. [place unknown]: World Obesity Federation; 2025 [cited 2025 Jul 02]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/world-obesity-atlas-2025-v7.pdf>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. 137 p. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/vigitel/resultados>
5. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):438-46.
6. Fuhrman C, et al. Adult intensive-care patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection. *Epidemiol Infect*. 2011;139:1202-9.
7. Paravidino VB, Leite TH, Mediano MFF, et al. Associação entre obesidade e mortalidade por COVID-19 e tempo de internação em pacientes de unidade de terapia intensiva no Brasil: um estudo de coorte retrospectivo. *Sci Rep*. 2022;12:13737.

8. Dong B, Peng Y, Wang Z, Adegbija O, Hu J, Ma J, et al. Joint association between body fat and its distribution with all-cause mortality: A data linkage cohort study based on NHANES (1988–2011). *PLoS One*. 2018;13(2):e0193368. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1–2):20–44.
9. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415–45.
10. Green WD, Beck MA. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Curr Opin Immunol*. 2017;46:1–7.
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico*. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2009.
12. Park CS, Shastri N. The role of T cells in obesity-associated inflammation and metabolic disease. *Immune Netw*. 2022;22(1):e13.
13. Deng T, et al. Adipocyte adaptive immunity mediates diet-induced adipose inflammation and insulin resistance by decreasing adipose Treg cells. *Nat Commun*. 2017;8:15725.
14. Wu MF, Chen ST, Hsieh SL. Distinct regulation of dengue virus-induced inflammasome activation in human macrophage subsets. *J Biomed Sci*. 2013;20:36.
15. Sieff CA. Hematopoietic growth factors. *J Clin Invest*. 1987;79(6):1549–57.
16. Liu G, Yang H. Modulation of macrophage activation and programming in immunity. *J Cell Physiol*. 2013;228(3):502–12.
17. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175–84.
18. Li X, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1153915.
19. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity. *Circulation*. 2018;137(13):1391–406.
20. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes*. 2013;37(3):333–40.

21. Simonnet A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-9.
22. Behl T, et al. Reviving the mutual impact of SARS-CoV-2 and obesity on patients: From morbidity to mortality. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113015.
23. Pugliese G, et al. Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(6):1203-19.
24. Lord GM, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394:897-901.
25. Claycombe K, King LE, Fraker PJ. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6):2017-21.
26. Terán-Cabanillas E, Hernández J. Role of leptin and SOCS3 in inhibiting the type I interferon response during obesity. *Inflammation*. 2017;40(1):58-67.
27. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(6):731-52.
28. Reaven G. All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2005;2(3):105-12.
29. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
30. Ahmed B, Sultana R, Greene M. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315.
31. Xu XJ, et al. Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue. *J Lipid Res*. 2012;53(4):792-801.
32. Bennour I, et al. Vitamin D and obesity/adiposity—a brief overview of recent studies. *Nutrients*. 2022;14(10):2049.
33. Pereira-Santos M, et al. Obesidade e deficiência de vitamina D: uma revisão sistemática e meta-análise. *Obes Rev*. 2015;16:341-9.

34. Wimalawansa SJ. Infecções e autoimunidade: o sistema imunológico e a vitamina D: uma revisão sistemática. *Nutrients*. 2023;15(17):3842.
35. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*. 2019;40:1109-51.
36. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
37. Sureda A, et al. Effect of free fatty acids on inflammatory gene expression and hydrogen peroxide production by ex vivo blood mononuclear cells. *Nutrients*. 2020;12:146.
38. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:77-89.
39. Roe JL, Fuentes JM, Mullins ME. Underdosing of common antibiotics for obese patients in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1212-4.
40. Castro-Balado A, et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024;68(1):e01719-23.
41. Metin A, Dilek N, Bilgili SG. Recurrent candidal intertrigo: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Apr 17;11:175-85.
42. Kaspersen KA, et al. Obesity and risk of infection: results from the Danish Blood Donor Study. *Epidemiology*. 2015;26(4):580-9.
43. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes*. 2013;37(3):333-40.
44. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the outcome of infection. *Lancet Infect Dis*, 2010;10(7):442-3.
45. Louie JK, et al. A novel risk factor for a novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):301-12.
46. Morgan OW, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) disease. *PLoS One*. 2010;5(3):1-6.
47. Maier HE, et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis*. 2018;218:1378-82.

48. Muscogiuri G, Bettini, S, Boschetti M, et al. Inflamação de baixo grau, Covid-19 e obesidade: Aspectos clínicos e percepções moleculares na infância e na idade adulta. *Int J Obes*. 2022;46:1254-61.
49. Gammone MA, D’Orazio N. COVID-19 and obesity: Overlapping of two pandemics. *Obes Facts*. 2021;14(6):579-85.
50. de Carvalho Sales-Peres, et al. Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically ill and ICU admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(5):389-97.
51. Frasca D, et al. Influence of obesity on serum levels of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021;16(3):e0245424.
52. Fernández-García JM, Romero-Secin A, Rubín-García M. Asociación entre obesidad y Long-Covid: Una revisión narrativa [Association between obesity and Long-Covid: A narrative review]. *Semergen*. 2025;51(3):102390.
53. Popkin BM, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13128.
54. Chuong C, et al. Nutritional status impacts dengue virus infection in mice. *BMC Biology*. 2020;18(1):1-14.
55. Costa KB, et al. Association between anti-DENV IgM serum prevalence and CD11b expression by classical monocytes in obesity. *Viruses*. 2023;15(1):234.
56. Zulkipli MS, et al. The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(2):1-22.
57. Tan VPK, et al. The association between obesity and dengue virus (DENV) infection in hospitalised patients. *Plos One*. 2018;13(7):1-14.