



Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

**OBESIDADE: A INFECÇÃO COMO UM FACTOR ETIOLÓGICO?**

João Carlos Morais da Silva Couto

**Orientador: José Manuel Carvalho Tojal Monteiro**

Porto 2011



## Resumo

A obesidade é uma doença crónica associada a elevada morbidade e mortalidade. Nos últimos tempos tem atingido proporções epidémicas, tornando-se um sério problema de saúde pública. A etiologia da obesidade é multifactorial. Por isso, uma boa compreensão das contribuições dos vários factores causais é essencial para a abordagem a esta doença.

Desde o início dos anos 1980, o papel das infecções como possível factor causal da obesidade tem sido considerado, não se tratando, por isso, de um conceito novo. Diversos estudos em modelos animais têm demonstrado que mecanismos fisiopatológicos activados pelas infecções podem induzir obesidade. Os agentes infecciosos dos animais implicados foram: o *canine distemper virus* (CDV), o vírus associado a *roux* tipo 7 (RAV-7), o agente de *Scrapie*, o vírus da doença de Borna (VDB) e o vírus SMAM-1.

O adenovírus tipo 36 foi o primeiro vírus humano a ser referido como causador de obesidade em modelos animais, sendo, na actualidade, o principal alvo de investigação em estudos em humanos. A infecção por este vírus afecta directamente o tecido adiposo. Alguns estudos têm demonstrado uma prevalência maior de anticorpos positivos para o adenovirus tipo 36 em indivíduos obesos.

Tendo em conta as evidências apresentadas neste trabalho, pode-se concluir que uma ligação entre obesidade e infecção não pode ser excluída. No entanto, mais estudos são necessários para melhor estabelecer a relação causal, podendo abrir novas portas na investigação e tratamento desta doença.

**Palavras-chave:** obesidade, infecção, adenovirus-36, etiologia, humanos

## **Abstract**

Obesity is a chronic disease that is associated with increased morbidity and mortality. In the present it has reached epidemic proportions and it is a serious public health problem. The etiology of obesity is multifactorial, so it is essential an understanding of the contributions of various causal factors for a proper management of this disease.

Since the beginning of the 1980's, the obesity-induced infections have been discussed. This is not a new concept in the literature. Several studies in animal models have shown that fisiopathologic mechanisms through which infections can produce obesity do exist. The infectious agents implicated were: canine distemper virus (CDV), rous-associated virus type 7 (RAV-7), scrapie agent, borna disease virus (BDV) and the virus SMAM-1.

Adenovirus type 36 was the first human virus being described as obesity-induced virus in animal models. In the present, it is the main target of investigation in human studies. Adenovirus type 36 infection affects adipocytes directly. Several studies have shown a higher prevalence of adenovirus type 36 antibodies in obese individuals.

Based on the evidence presented in this paper, it can be concluded that a link between obesity and infections cannot be ruled out. Further studies are needed to establish a better causal association between the two. This could open a potential new avenue of investigating and treating this disease.

**Keywords:** obesity, infection, adenovirus-36, etiology, humans

## Lista de Abreviaturas

- CDV** – *canine distemper virus*
- SNC** – sistema nervoso central
- RAV-7** – *roux-associated virus 7*
- BDV** – *borna disease virus*
- IMC** – índice de massa corporal
- ADN** – ácido desoxirribonucleico
- Ad-36** – adenovirus tipo 36
- Ad-37** – adenovirus tipo 37
- Ad-5** – adenovirus tipo 5
- Ad-31** – adenovirus tipo 31
- Ad-9** – adenovirus tipo 9
- PCR** – *polymerase chain reaction*
- E4 ORF-1** – *E4 open reading frame*
- Ad-2** – adenovirus tipo 2
- EUA** – Estados Unidos da América
- Atc+** - anticorpo-positivo
- Atc-** - anticorpo-negativo

## Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de Abreviaturas	iii
I - Introdução	1
II - Desenvolvimento	2
1 - Vírus dos Animais	2
1.1 - Canine Distemper Virus	2
1.2 - Virus Associados a Rous tipo 7	3
1.3 - Agente de Scrapie (Priões)	4
1.4 - Virus da Doença de Borna	4
1.5 - Virus SMAM - 1	5
2 - Adenovirus Humanos	6
2.1 - Estudos com Adenovirus 36 em animais	6
2.2 - Mecanismo de Acção	7
2.3 - Outros Adenovirus Humanos	7
2.4 - Estudos com Adenovirus Humanos em Humanos	8
III – Discussão e Conclusão	9
IV – Referências Bibliográficas	11

## I – Introdução

A prevalência da obesidade tem aumentado de forma constante nos últimos 20 anos (1). Estima-se que mais de 50% da população mundial será obesa em 2025 se não forem adoptadas medidas em contrário. A obesidade é, por isso, muito justamente, considerada pela Organização Mundial de Saúde como a epidemia global do século XXI (2).

Em Portugal, cerca de 32% das crianças com idades compreendidas entre 7 e 9 anos apresentam excesso de peso, sendo 11% obesas. Além disso, 24% das crianças em idade pré-escolar apresentam excesso de peso e 7% são obesas. Na idade adulta os indicadores são ainda mais preocupantes, uma vez que 50% da população tem excesso de peso, sendo 15% obesa. Estima-se que os custos directos da obesidade absorvam 3,5% das despesas totais da saúde (2).

A obesidade é uma doença crónica que está implicada em diversas patologias, tais como: hipertensão, osteoartrites, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2, doença coronária, doença tromboembólica, perturbações da vesícula biliar, síndrome da apneia do sono, problemas respiratórios e alguns tipos de carcinomas (1).

A etiologia da obesidade é multifactorial, surge de uma interacção de factores genéticos, metabólicos, sociais, culturais e ambientais (3). Apesar da explicação para o crescimento da prevalência da obesidade actual se centrar no aumento de aporte energético e no estilo de vida sedentário, alguns investigadores acreditam que a dieta e o exercício apenas não são suficientes para explicar estas alterações dramáticas (4). O comportamento epidemiológico desta doença tem sido alvo de especulação pelo facto de se assemelhar ao comportamento de um agente infeccioso.

No entanto, pouca atenção tem sido dada ao facto da epidemia da obesidade poder estar associada a um agente infeccioso, ainda que não se trate de um conceito novo na literatura. Desde o início da década de 80, que em diversos estudos em modelos animais, se tem demonstrado relação causal entre infecção por alguns agentes e a obesidade (5). De forma surpreendente, pouco relevo foi dado nas últimas décadas a este conceito, tendo sido apenas recentemente readquirido como assunto de interesse, após novas descobertas na área.

Em modelos animais, demonstrou-se o papel de oito vírus e um prião na génese da obesidade. Em humanos, tem sido essencialmente o adenovirus 36 a ser apontado como potencial agente indutor de obesidade.

Neste trabalho, pretende-se fazer uma revisão bibliográfica da investigação realizada até ao momento nesta área, desde as primeiras evidências em estudos em modelos animais até às evidências mais recentes em humanos.

## II - Desenvolvimento

### 1 – Virus dos Animais

#### 1.1 – *Canine Distemper Virus*

O primeiro relato de um vírus associado a obesidade foi realizado por Lyons et al., em 1982, quando foi descrita a obesidade induzida pelo CDV em ratos (6). O CDV é um morbillivirus da família *Paramyxoviridae*, altamente infeccioso e antigenicamente relacionado com o vírus da rubéola, que causa doença respiratória, gastrointestinal e do sistema nervoso central em caninos e num grande número de carnívoros. A transmissão ocorre principalmente pelas secreções respiratórias (7).

Num estudo com ratos infectados de forma experimental com CDV, verificou-se um aumento do peso corporal e aumento do tamanho e número de adipócitos. Seis a vinte semanas após a infecção, a síndrome de obesidade foi observada em aproximadamente 26% dos ratos sobreviventes à doença aguda do SNC e em 16% dos que tiveram o vírus inoculado no peritoneu, sem doença neurológica. Os ratos obesos tinham níveis reduzidos de catecolaminas circulantes (6).

O mecanismo pelo qual o CDV causa obesidade parece estar relacionado com a lesão hipotalâmica provocada pela infecção do SNC, pois Bernard et al. observaram uma tendência para as partículas virais se acumularem junto ao hipotálamo (8). Demonstraram também a diminuição da expressão de receptores hipotalâmicos da leptina e sugeriram que esta fosse a causa do ganho ponderal observado (9). Desta forma, o impacto inicial do vírus no hipotálamo parece ser o responsável pelo início de alterações que continuariam a promover a obesidade mesmo após o período de infecção aguda.

Verlaeten et al. observaram a redução dos níveis de pp-MCH, que demonstrou estar envolvida na regulação de energia. Esta diminuição resulta num aumento do aporte de energia e/ou na diminuição do gasto energético (10).

Griffond et al. avaliaram a expressão de vários neurotransmissores nos ratos infectados com CDV e verificaram que na fase aguda da infecção houve uma diminuição significativa dos



níveis do neuropeptídeo Y, pp-MCH, hipocretina, vasopressina e taquicinina. Em fases posteriores da infecção, houve apenas uma recuperação incompleta dos níveis (11).

Através destes resultados verifica-se a existência de vários mecanismos para explicar a causa da obesidade induzida por este vírus. No entanto, a condição comum para que a obesidade ocorra é a replicação do vírus no cérebro (6).

O CDV não é considerado um patógeno humano e até ao momento não há evidência de relação entre a infecção por CDV e a obesidade em humanos (12). Contudo, o vírus da varicela, da família *Paramyxoviridae*, é um vírus humano e está estreitamente relacionado com o CDV (5). Até ao momento, não existem experiências em modelos animais que relacionem o vírus da varicela com a adiposidade.

## **1.2 – Virus associado a Rous tipo 7**

O RAV-7 pertence ao grupo C dos vírus da leucose aviária. Trata-se do retrovírus mais comum no grupo das aves de criação (13).

Em 1983, Carter et al. identificaram pela primeira vez este vírus como causador de obesidade em galinhas (14). Descreveram uma síndrome de obesidade que estava associada a paragem do crescimento, hipertrigliceridémia e hipercolesterolemia. As galinhas infectadas desenvolveram fígados grandes e gordos, anemia e imunossupressão. Estas características só se verificaram quando a infecção ocorreu na fase embrionária e não em períodos posteriores. O aporte de alimento foi igual no grupo infectado e no controlo. O grupo infectado apresentou níveis diminuídos de hormonas tiroideias (15).

Acredita-se que o RAV-7 cause obesidade por alterações tiroideias em resposta à infecção viral. As galinhas infectadas apresentavam infiltração linfoblástica na tiróide e no pâncreas. Foi sugerido que a obesidade seria uma consequência do hipotiroidismo (15). Foi verificado que o grupo C dos vírus da leucose aviária era o único causador de hiperlipidémia em galinhas (16).

O RAV-7 pode estar presente de forma extensa na produção alimentar. Os humanos podem estar expostos a produtos que contêm frango e ovos infectados com este vírus (12). Estudos serológicos em trabalhadores da criação de aves e de pessoas sem exposição ocupacional, demonstraram a presença de anticorpos contra os antígenos dos vírus da leucose aviária p27, p19, p15 e p12 (17).

Actualmente não há relatos de infecção por RAV-7 em humanos. A questão se os humanos são ou não susceptíveis a esta infecção requer mais investigação (3).

### 1.3 – Agente de *Scrapie* (Priões)

O *Scrapie*, também conhecida como paraplexia enzoótica dos ovinos, é uma doença neurodegenerativa com incubação de longa duração que ocorre em ovelhas e cabras (5). Trata-se de uma encefalopatia espongiforme transmissível (4). O agente é um prião, uma proteína infecciosa. Num ambiente laboratorial pode ser transmitida por inoculação directa a ratos, hamsters e macacos.

Em 1984, Carp et al. verificaram pela primeira vez que este agente era causador de obesidade em ratos (18). Diferentes espécies de ratos foram inoculados com diferentes tipos de agentes de *Scrapie* e observou-se um aumento da acumulação lipídica. Posteriormente verificou-se que a indução da obesidade era associada a um tipo particular de agente de *scrapie*, a ME 7 (19). Foi também verificada uma diminuição da tolerância à glicose e hiperglicemia em alguns ratos com obesidade induzida pela doença (20).

O mecanismo pelo qual o prião causa obesidade ainda está por determinar, mas foi sugerido que o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal era necessário para o desenvolvimento da obesidade ao ser demonstrado que a adrenalectomia prevenia o ganho de peso (21). Foi proposto que este agente infeccioso provocava disfunções no sistema neuroendócrino (21).

Não há evidência que a *Scrapie* possa afectar humanos, embora outras encefalopatias espongiformes transmissíveis como a doença de Creutzfeldt-Jakob tenham sido descritas (12).

### 1.4 – Vírus da Doença de Borna

A doença de Borna foi descrita pela primeira vez há mais de 200 anos atrás na Alemanha como uma doença neurológica fatal que afectava cavalos e ovelhas. O agente causador é um vírus de RNA neurotrópico, pertencente à família *Bornaviridae*. A infecção aguda pode levar a uma encefalite não-supurativa que tem tendência a envolver o sistema límbico, o bulbo olfactivo e o tronco cerebral (22).

O BDV também foi implicado como causador de obesidade. Gosztonyi e Ludwig reportaram que a infecção com este agente produzia uma síndrome de obesidade em ratos, caracterizada por inflamação linfo-monocítica do hipotálamo, hiperplasia das ilhotas pancreáticas e níveis séricos elevados de glicose e triglicéridos. O desenvolvimento de obesidade nos ratos infectados dependia de vários factores, tais como a idade do rato aquando da infecção, a estirpe do vírus e a espécie do rato (22). Posteriormente, foi sugerido que o BDV

causava obesidade pelo mecanismo de lesão hipotalâmica com acumulação de partículas virais, semelhante ao observado no mecanismo de infecção pelo CDV (23).

A patogenicidade humana ainda está indeterminada (4). Acredita-se que esta possível infecção em humanos esteja relacionada com distúrbios psiquiátricos, pois doentes com perturbações obsessivas-compulsivas e depressão apresentavam títulos de anticorpos superiores à restante população (24). Até ao momento, não existe evidência da contribuição do BDV na obesidade humana, no entanto, estudo adicional será necessário (3).

### **1.5 – Vírus SMAM-1**

O vírus SMAM-1 foi descoberto e descrito durante uma epidemia de aves de criação na década de 80 do século passado, na Índia (5). O vírus SMAM-1 é um adenovírus das aves que infecta galinhas. Durante o período epidémico verificou-se causar excesso de acumulação de gordura. Dhurandar et al. replicaram estes achados em condições experimentais: inoculou o vírus SMAM-1 em galinhas com 3 semanas e verificaram a presença de uma síndrome que cursava com o aumento da gordura visceral e paradoxalmente uma diminuição dos níveis lipídicos e de colesterol séricos em comparação com o grupo de não infectados. A capacidade do vírus se espalhar foi objectivada através da colocação de um terceiro grupo de não infectados em contacto com o grupo de infectados: verificou-se que esse grupo também desenvolveu a mesma síndrome após a infecção por SMAM-1 (25).

Posteriormente, noutro trabalho de investigação testou-se o soro de 52 humanos obesos para o antigénio contra o vírus SMAM-1. Dez indivíduos foram positivos para o anticorpo e quarenta e dois indivíduos foram negativos. O grupo com o anticorpo positivo tinha um IMC significativamente mais alto, assim como valores de colesterol e triglicéridos séricos inferior ao grupo negativo para o anticorpo (26). Este foi o primeiro achado a levantar a possibilidade de existir um vírus responsável por induzir a obesidade humana (13).

Ainda é desconhecido se os anticorpos se desenvolvem contra a infecção por vírus SMAM-1 ou contra outro adenovírus geneticamente semelhante. Assim sendo, estes achados sugeriram que o vírus SMAM-1 ou um vírus humano serologicamente idêntico podem estar associados à obesidade humana (5).

## **2 – Adenovírus Humanos**

Nos humanos, os adenovírus estão habitualmente associados às infecções do trato respiratório superior, embora também possam ser responsáveis por enterites, conjuntivites e cistites (5). São responsáveis por 8% das infecções virais no mundo (13).

Os adenovírus são vírus sem invólucro e icosaédricos que contém ADN de cadeia dupla. Existem mais de 50 tipos de adenovírus imunologicamente distintos a poderem provocar infecção em humanos. Embora as características epidemiológicas variem nos diferentes tipos, todos eles são transmitidos por contacto directo, transmissão fecal-oral e ocasionalmente através da água consumida (3).

Na última década, seis adenovírus humanos têm sido investigados sobre a sua relação com a obesidade, tendo cinco deles sido implicados com a obesidade: o adenovírus tipo 36 (Ad-36), o adenovírus tipo 37 (Ad-37), o adenovírus tipo 5 (Ad-5) em estudos em modelos animais e o Ad-31 e o Ad-9 em estudos in vitro.

### **2.1 – Estudos com Adenovírus 36 em modelos animais**

O adenovírus tipo 36 (Ad-36) foi o primeiro adenovírus humano a ser referido como causador de obesidade em modelos animais (27).

Em 2000, Dhurandar et al. usaram dois modelos animais diferentes: ratos e galinhas. Em ambos os casos registou-se o aumento de gordura visceral. Os investigadores encontraram também valores séricos diminuídos de colesterol e triglicérideos (27). Estudos posteriores dos mesmo autores demonstraram que o vírus era transmitido por via aérea e por transfusões sanguíneas, tendo os contaminados também um índice aumentado de gordura (28). Pasarica et al. realizaram estudos adicionais em ratos e encontraram resultados semelhantes aos descritos anteriormente (29).

Apesar de os efeitos do Ad-36 terem sido demonstrados em galinhas e ratos, tornou-se necessário a verificação destes resultados em mamíferos superiores. Por razões éticas, não foi possível realizar estudos em humanos infectados experimentalmente para verificar o efeito adipogénico directo do Ad-36. Desta forma, foram realizados dois estudos em primatas (30). No primeiro utilizou o teste de neutralização do soro (*serum neutralization assay*), que não tem reacção cruzada com outros adenovirus. Dos quinze macacos *rhesus* testados, sete tinham anticorpos positivos e os restantes oito foram infectados espontaneamente durante o período do estudo. Verificou-se aumento do peso corporal de cerca de 15% e a diminuição do colesterol sérico de 25%, dezoito meses após o primeiro teste positivo para o anticorpo Ad-36.

O segundo estudo foi realizado em macacos sagui, tratou-se de um estudo controlado randomizado onde se verificou que os macacos inoculados com Ad-36 aumentaram quatro vezes mais o peso, com aumento adiposo e diminuição do colesterol sérico em relação ao grupo de controlo de não infectados, após um período de 28 semanas (30).

## **2.2 – Mecanismo de Acção**

Inicialmente, o mecanismo pelo qual o Ad-36 provocava obesidade mantinha-se desconhecido, uma vez que as partículas virais não eram observadas no hipotálamo ou em outras regiões do cérebro, como tinha sido previamente descrito no CDV e no BDV (13). Não foram encontradas lesões no SNC. No entanto, o DNA do Ad-36 medido pela PCR foi encontrado de forma consistente nos adipócitos em modelos animais. As pregas cutâneas dos animais infectados eram maiores e apresentavam uma dimensão e um número superior de adipócitos em relação aos não infectados, sugerindo uma acção periférica do Ad-36 sobre os adipócitos (27, 28).

Vangipuram et al. avaliaram *in vitro* os efeitos do Ad-36 em pré-adipócitos (células 3T3-L1). O Ad-36 estimulou uma resposta de diferenciação rápida nos pré-adipócitos, com o aparecimento significativamente mais rápido de enzimas de armazenamento lipídico e factores de diferenciação, aumento da acumulação de triglicédeos e diferenciação mais rápida dos adipócitos (31). O mesmo autor também verificou uma redução da expressão e secreção de leptina. O aporte de glicose estava aumentado, o que revelou uma elevada sensibilidade à insulina (32).

Em 2008, Rogers et al. observaram a patofisiologia da adipogénese induzida pelo Ad-36. Os autores verificaram que esta era induzida através do produto do gene E4 ORF-1. O gene é responsável por ter um efeito directo em enzimas lipogénicas e na via da síntese de ácidos gordos (33). Foi demonstrado também que este gene potencia a via de sinalização da insulina, facto que suporta a sensibilidade aumentada à insulina observada anteriormente (33).

## **2.3 – Outros Adenovírus Humanos**

Após a observação do efeito adipogénico em galinhas, ratos, primatas e culturas celulares do Ad-36, tornou-se necessário avaliar se este efeito era comum a todos os adenovirus.

Whigham et al. estudaram três adenovírus humanos *in vitro* e *in vivo* (34): o Ad-37, o Ad-31 e o Ad-2. O Ad-37 e o Ad-2 pertencem à espécie C (como o Ad-36), o Ad-31 à espécie

A. Este estudo demonstrou a associação entre a infecção por Ad-37 e a obesidade em galinhas. Observou-se um aumento de gordura visceral de 111% e um aumento de 262% de gordura corporal total, três semanas e meia após a infecção. No entanto, comparando com os estudos prévios envolvendo o Ad-36, apesar dos níveis séricos de triglicérides terem diminuído, os níveis séricos de colesterol aumentaram. Em relação ao Ad-31 e o Ad-2 não foram demonstradas alterações significativas no peso corporal nem nos valores séricos de triglicérides e de colesterol no estudo *in vivo*, apesar de no estudo *in vitro* o Ad-31 ter revelado índices aumentados de adiposidade (34).

Estudos posteriores *in vitro* demonstraram que o Ad-9 também é responsável por um aumento considerável de acumulação lipídica e de uma diminuição da secreção de leptina (32). So et al. demonstraram também que o Ad-5, uma espécie C de adenovírus humano, relacionou-se com um aumento de 300% de gordura corporal total, num estudo em ratos. Os valores séricos de colesterol e triglicérides não foram avaliados (35).

Os resultados das experiências demonstram que, para além do Ad-36, outros adenovírus humanos são capazes de produzir obesidade em modelos animais. No entanto, a capacidade adipogénica não é necessariamente partilhada por todos os adenovírus humanos. Nem todos os vírus tiveram resultados concordantes entre os estudos *in vivo* e *in vitro*, concluindo-se que os estudos *in vitro* não são os estudos ideais para prever a adipogenicidade em estudos com modelos animais.

#### **2.4 – Estudos com Adenovirus Humanos em Humanos**

Em 2005, Atkinson et al. demonstraram pela primeira vez a relação de valores mais altos de IMC com títulos de anticorpos positivos para o Ad-36, num estudo na população geral e em gémeos nos EUA (36).

No primeiro foi demonstrado que 30% dos elementos obesos e 11% dos não obesos tinham anticorpos anti-Ad36 positivos. Os indivíduos Atc+ eram mais pesados do que os indivíduos Atc-. Como foi verificado nos estudos em modelos animais, os valores séricos de colesterol e triglicérides estavam diminuídos no grupo Atc+ (36).

Os mesmo autores testaram também os anticorpos para o Ad-37, Ad-31 e o Ad-2, mas nenhuma associação foi encontrada com o IMC ou a concentração de lípidos séricos. Apenas um número muito pequeno de indivíduos foi positivo para o anticorpo Ad-37 (36).

O segundo trabalho consistiu num estudo com uma amostra de oitenta e nove pares de gémeos. Foi verificado que vinte pares monozigóticos e seis dizigóticos eram discordantes para a positividade do anticorpo. Neste grupo discordante, o gémeo Atc+ tinha um IMC maior e uma

percentagem de massa gorda superior ao gêmeo Atc-. Em contraste com o trabalho anterior, não foi verificada nenhuma diferença nos valores lipídicos séricos (36).

Nos últimos três anos, outros estudos idênticos têm sido realizados nesta área. Na Coreia do Sul, Atkinson et al. verificaram uma prevalência de 30% de anticorpos Ad-36 em crianças obesas e uma forte associação com a obesidade (37) e Na et al. encontraram a mesma associação em crianças (38), com a presença de anticorpo em 29% das crianças obesas e em 14% das não obesas. Em Itália, em dois estudos de Trovato et al. (39, 40) foi demonstrada uma associação significativa da obesidade com a seropositividade do Ad-36.

Mais recentemente, Gabbert et al. realizaram um estudo nos EUA em cento e vinte e quatro crianças (46% não-obesas e 54% obesas). A positividade para os anticorpos Ad-36 foi significativamente mais frequente nas crianças obesas (22%) do que nas não obesas (7%). No grupo das crianças obesas, aquelas que eram Ad-36-positivas possuíam valores de medições antropométricas significativamente maiores (41).

Até ao momento, dois estudos revelaram resultados opostos. Nos EUA, Broderick et al. não encontraram uma relação do Ad-36 com a obesidade nem com valores de triglicérides, num estudo realizado em militares (42). Gossens et al. reportaram uma prevalência muito baixa do anticorpo Ad-36 e a não existência de relação com a obesidade num estudo realizado em indivíduos da Bélgica e da Holanda (43).

Recentemente, foi descrito um caso de um doente de sessenta e dois anos com depósitos maciços de gordura no tórax e abdómen, no qual, após biópsia do tecido adiposo, foi encontrado DNA do Ad-36 pela técnica de PCR. Os autores sugeriram que os depósitos anormais de tecido adiposo nas cavidades abdominais e torácicas poderiam ser consequência da infecção pelo Ad-36 (44).

### **III – Discussão e Conclusão**

Desde a década de 80 do século passado que o papel das infecções na origem do desenvolvimento da obesidade tem sido questionado. Apesar de nas últimas décadas vários agentes infecciosos associados aos animais terem sido relacionados com a obesidade em modelos animais (CDV, RAV-7, Agente de Scrapie, VDB e SMAM-1), nenhum destes parece ter uma associação significativa com a obesidade em humanos, com a excepção do SMAM-1. No entanto, em alguns casos, seriam necessários estudos em humanos para averiguar essa possibilidade.

O primeiro vírus humano a ser relacionado com a obesidade em modelos animais foi o Ad-36. O Ad-5 e o Ad-37 apesar de se ter demonstrado o seu potencial adipogénico parecem ter uma prevalência nos humanos desprezável, muito inferior ao Ad-36. Desta forma, o Ad-36, que demonstrou em todos os estudos em modelos animais e *in vitro* a relação com o aumento da adipogenicidade, é o vírus referido em quase todos os estudos realizados em humanos relacionando a infecção vírica com a obesidade.

Até ao momento actual, vários trabalhos têm relacionado a presença do anticorpo Ad-36 com a obesidade em humanos. Ainda que, os resultados tenham revelado maioritariamente uma relação positiva, existem trabalhos que demonstraram a inexistência dessa relação. Para isso, será necessário um maior número de estudos.

A maior limitação da maioria dos estudos realizados até agora em humanos é que se tratam de estudos transversais, permitindo apenas a demonstração da associação. Estes estudos não permitem a determinação do momento de infecção pelo Adenovírus. Desta forma, estudos longitudinais serão necessários para melhor elucidar acerca da relação de causalidade entre a exposição ao vírus e a obesidade humana.

Apesar da verdadeira causalidade ser possível, outras explicações para o facto dos anticorpos Ad-36 serem mais prevalentes em obesos devem ser consideradas. Uma possibilidade consiste no facto de que a disfunção do sistema imune associada à obesidade pode tornar esta população mais susceptível à infecção por Ad-36 e, por isso, manifestar maior positividade para estes anticorpos; outra possibilidade poderia ser o facto de os anticorpos anti-Ad-36 poderem ser mais persistente em obesos, no entanto, não existem dados que esclareçam se o tempo para a indetectabilidade de anticorpos Ad-36 após a infecção é influenciado pelo peso corporal.

A génese da obesidade pode ser entendida como estando associada a um modelo multifactorial, constituído por múltiplas causas componentes onde se inserem: falta de exercício, estilo de vida sedentário, hábitos alimentares, stress diário, factores genéticos, entre outros. Os estudos actuais descritos nesta revisão indicam que ,provavelmente, a infecção viral pode ser considerada como outra causa componente, embora não uma causa necessária para o desenvolvimento da obesidade em humanos.

Desta forma, se se provar que a infecção viral é um factor contributivo para obesidade, abrir-se-ão novas portas na investigação e tratamento desta epidemia. No momento actual, são necessários mais estudos para confirmar ou refutar os dados actuais, tanto estudos *in vitro* para melhor elucidar os mecanismos de acção, como estudos epidemiológicos em humanos, para reforçar a causalidade.



#### IV – Referências Bibliográficas

1. : Center for Disease Control and Prevention. Overweight and Obesity; [26/04/2011]; Available from: <http://www.cdc.gov/obesity/index.html>.
2. Plataforma contra a obesidade. Portal da Direção Geral de Saúde; [26/04/2011]; Available from: <http://www.plataformacontraaobesidade.dgs.pt/PresentationLayer>.
3. Vasilakopoulou A, le Roux CW. Could a virus contribute to weight gain? *Int J Obes (Lond)*. 2007 Sep;31(9):1350-6.
4. Atkinson RL. Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007 Oct;82(10):1192-8.
5. Dhurandhar NV. Infectobesity: obesity of infectious origin. *J Nutr*. 2001 Oct;131(10):2794S-7S.
6. Lyons MJ, Faust IM, Hemmes RB, Buskirk DR, Hirsch J, Zabriskie JB. A virally induced obesity syndrome in mice. *Science*. 1982 Apr 2;216(4541):82-5.
7. Harder TC, Osterhaus AD. Canine distemper virus--a morbillivirus in search of new hosts? *Trends Microbiol*. 1997 Mar;5(3):120-4.
8. Bernard A, Fevre-Montange M, Bencsik A, Giraudon P, Wild TF, Confavreux C, et al. Brain structures selectively targeted by canine distemper virus in a mouse model infection. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993 Sep;52(5):471-80.
9. Bernard A, Cohen R, Khuth ST, Vedrine B, Verlaeten O, Akaoka H, et al. Alteration of the leptin network in late morbid obesity induced in mice by brain infection with canine distemper virus. *J Virol*. 1999 Sep;73(9):7317-27.
10. Verlaeten O, Griffond B, Khuth ST, Giraudon P, Akaoka H, Belin MF, et al. Down regulation of melanin concentrating hormone in virally induced obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2001 Jul 5;181(1-2):207-19.
11. Griffond B, Verlaeten O, Belin MF, Risold PY, Bernard A. Specific alteration of the expression of selected hypothalamic neuropeptides during acute and late mouse brain infection using a morbillivirus: relevance to the late-onset obesity? *Brain Res*. 2004 Oct 1;1022(1-2):173-81.
12. Suplicy Hde L, Bornschein A. Infections as the etiology for obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53(2):159-64.
13. Mitra AK, Clarke K. Viral obesity: fact or fiction? *Obes Rev*. 2010 Apr;11(4):289-96.
14. Carter JK, Ow CL, Smith RE. Rous-associated virus type 7 induces a syndrome in chickens characterized by stunting and obesity. *Infect Immun*. 1983 Jan;39(1):410-22.
15. Carter JK, Smith RE. Rapid induction of hypothyroidism by an avian leukosis virus. *Infect Immun*. 1983 May;40(2):795-805.
16. Carter JK, Smith RE. Specificity of avian leukosis virus-induced hyperlipidemia. *J Virol*. 1984 May;50(2):301-8.
17. Johnson ES, Overby L, Philpot R. Detection of antibodies to avian leukosis/sarcoma viruses and reticuloendotheliosis viruses in humans by western blot assay. *Cancer Detect Prev*. 1995;19(6):472-86.
18. Carp RI, Callahan SM, Sersen EA, Moretz RC. Preclinical changes in weight of scrapie-infected mice as a function of scrapie agent-mouse strain combination. *Intervirology*. 1984;21(2):61-9.
19. Carp RI, Meeker H, Sersen E, Kozlowski P. Analysis of the incubation periods, induction of obesity and histopathological changes in senescence-prone and senescence-resistant mice infected with various scrapie strains. *J Gen Virol*. 1998 Nov;79 ( Pt 11):2863-9.
20. Carp RI, Kim YS, Callahan SM. Scrapie-induced alterations in glucose tolerance in mice. *J Gen Virol*. 1989 Apr;70 ( Pt 4):827-35.
21. Kim YS, Carp RI, Callahan SM, Wisniewski HM. Adrenal involvement in scrapie-induced obesity. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1988 Oct;189(1):21-7.
22. Gosztonyi G, Ludwig H. Borna disease--neuropathology and pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1995;190:39-73.

23. Herden C, Herzog S, Richt JA, Nesseler A, Christ M, Failing K, et al. Distribution of Borna disease virus in the brain of rats infected with an obesity-inducing virus strain. *Brain Pathol.* 2000 Jan;10(1):39-48.
24. Chen CH, Chiu YL, Shaw CK, Tsai MT, Hwang AL, Hsiao KJ. Detection of Borna disease virus RNA from peripheral blood cells in schizophrenic patients and mental health workers. *Mol Psychiatry.* 1999 Nov;4(6):566-71.
25. Dhurandhar NV, Kulkarni P, Ajinkya SM, Sherikar A. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Vet Microbiol.* 1992 Jun 1;31(2-3):101-7.
26. Dhurandhar NV, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA, Atkinson RL. Association of adenovirus infection with human obesity. *Obes Res.* 1997 Sep;5(5):464-9.
27. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME, Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Aug;24(8):989-96.
28. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME, Atkinson RL. Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Jul;25(7):990-6.
29. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Ou Yang HM, Rathod M, Jen KL, et al. Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Nov;14(11):1905-13.
30. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr.* 2002 Oct;132(10):3155-60.
31. Vangipuram SD, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar NV. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. *Obes Res.* 2004 May;12(5):770-7.
32. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ, et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes (Lond).* 2007 Jan;31(1):87-96.
33. Rogers PM, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MK, et al. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. *Int J Obes (Lond).* 2008 Mar;32(3):397-406.
34. Whigham LD, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Jan;290(1):R190-4.
35. So PW, Herlihy AH, Bell JD. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *Int J Obes (Lond).* 2005 Jun;29(6):603-6.
36. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond).* 2005 Mar;29(3):281-6.
37. Atkinson RL, Lee I, Shin HJ, He J. Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children. *Int J Pediatr Obes.* 2010 Apr;5(2):157-60.
38. Na HN, Hong YM, Kim J, Kim HK, Jo I, Nam JH. Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean schoolchildren. *Int J Obes (Lond).* 2010 Jan;34(1):89-93.
39. Trovato GM, Castro A, Tonzuso A, Garozzo A, Martines GF, Pirri C, et al. Human obesity relationship with Ad36 adenovirus and insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2009 Dec;33(12):1402-9.
40. Trovato GM, Martines GF, Garozzo A, Tonzuso A, Timpanaro R, Pirri C, et al. Ad36 adipogenic adenovirus in human non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2010 Feb;30(2):184-90.
41. Gabbert C, Donohue M, Arnold J, Schwimmer JB. Adenovirus 36 and obesity in children and adolescents. *Pediatrics.* 2010 Oct;126(4):721-6.

42. Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, Metzgar D, Campbell K, Baker C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Feb;34(2):302-8.
43. Goossens VJ, deJager SA, Grauls GE, Gielen M, Vlietinck RF, Derom CA, et al. Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jan;19(1):220-1.
44. Salehian B, Forman SJ, Kandeel FR, Bruner DE, He J, Atkinson RL. Adenovirus 36 DNA in adipose tissue of patient with unusual visceral obesity. *Emerg Infect Dis*. 2010 May;16(5):850-2.