



EFEITOS IMUNOMODULADORES DA RESTRIÇÃO CALÓRICA EM PACIENTES OBESOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE ENSAIOS CLÍNICOS

YURI CARVALHO SANTOS; YAGO KAYAN DE SOUZA LIMA; FRANCISCO LEANDRO FERNANDES SAMPAIO; ARNALDO SOLHEIRO BEZERRA; MARIA IZABEL FLORINDO GUEDES

RESUMO

O número de estudos sobre o impacto da nutrição no sistema imunológico, com enfoque na obesidade, tem crescido continuamente. Inicialmente, as pesquisas concentravam-se na modulação da função imunológica por meio de macro e micronutrientes. Recentemente, contudo, ampliaram-se para incluir uma variedade de imunomoduladores. Nesse contexto, a restrição calórica (RC) destaca-se como uma estratégia nutricional capaz de modular vias de sinalização relacionadas ao crescimento, estresse oxidativo e inflamação. Embora associada a benefícios metabólicos e maior longevidade, seus efeitos diretos no sistema imunológico ainda geram debates. Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar os efeitos da RC na resposta imunológica, identificando seus potenciais benefícios e limitações como intervenção nutricional. O estudo trata-se de uma revisão integrativa baseada em levantamento bibliográfico nos bancos de dados PubMed e Science Direct. A pesquisa foi guiada pela pergunta: "Quais são os efeitos imunomoduladores da restrição calórica em pacientes obesos, com base em evidências de ensaios clínicos disponíveis na literatura?". Para a seleção dos artigos, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos, com indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem doenças pré-existentes, sem restrição de gênero ou etnia. Excluíram-se revisões, teses, dissertações, relatos de caso, estudos observacionais e pesquisas em animais ou *in vitro*. Foram utilizados os termos "*Caloric Restriction*" e "*Immune System*", resultando em 122 artigos identificados. Após a aplicação de critérios de elegibilidade, 118 foram excluídos, culminando em uma amostra final de 4 ensaios clínicos publicados em inglês. Todos os estudos analisados mostraram resultados clínicos positivos, comprovando a eficácia da metodologia aplicada. Os resultados apontam que a restrição calórica pode exercer um efeito benéfico na modulação do sistema imunológico de pacientes obesos ou com sobrepeso. Contudo, estudos futuros com amostras maiores e períodos de acompanhamento mais extensos são essenciais para elucidar os mecanismos imunomoduladores dessa intervenção nesses indivíduos.

Palavras-chave: Dieta; Imunidade; Inflamação.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada pelo excesso de adiposidade, que pode ou não estar associado a alterações na distribuição ou função do tecido adiposo, sendo suas causas multifatoriais (Rubino F *et al*, 2025).

Em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade, isto é, com um Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 30 (Abeso, 2025). Na obesidade, ocorre um aumento do tecido adiposo, associado a um estado inflamatório, composto por adipócitos, pré-adipócitos, fibroblastos, células estromais e macrófagos, estando intrinsecamente relacionada à

alimentação (Tozzi F *et al.*, 2024).

Consequentemente, o número de estudos sobre o impacto da nutrição no sistema imunológico tem crescido continuamente. Inicialmente, segundo Munteanu; Schwartz, 2022, os estudos focaram na modulação da função imunológica por meio de micro e macronutrientes, no entanto, recentemente foi incorporado uma lista de imunomoduladores graças a uma ampla variedade de fitoquímicos, estratégias nutricionais e outros compostos bioativos.

Nesse sentido, a restrição calórica (RC) é uma estratégia nutricional que influencia diversas vias de sinalização responsáveis pelo controle do crescimento, do metabolismo, da resposta ao estresse oxidativo, da reparação de danos, da inflamação, da autofagia e da proteostase, contribuindo para o retardamento do processo de envelhecimento (Di Giosia P *et al.*, 2022).

Embora a restrição calórica tenha sido amplamente associada a benefícios metabólicos e à longevidade, seu impacto direto no sistema imunológico ainda é um tema de debate. Assim, diante da importância de identificar estratégias nutricionais seguras e eficazes para a promoção da saúde, esse estudo teve como objetivo analisar os efeitos da restrição calórica na resposta imunológica, identificando potenciais benefícios e limitações associadas a essa estratégia de intervenção nutricional.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa, na qual o levantamento bibliográfico foi realizado utilizando os bancos de dados *US National Library of Medicine (PubMed)* e *Science Direct*. A busca foi conduzida com os termos "*Caloric Restriction*" e "*Immune System*", extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH). Para otimizar os resultados, os descritores foram combinados por meio do operador booleano "*AND*".

O estudo foi conduzido nas etapas de pesquisa propostas por Souza; Silva; Carvalho, 2010. Assim, foi definida a seguinte pergunta norteadora: “Quais são os efeitos imunomoduladores da restrição calórica em pacientes obesos, com base em evidências de ensaios clínicos disponíveis na literatura?”

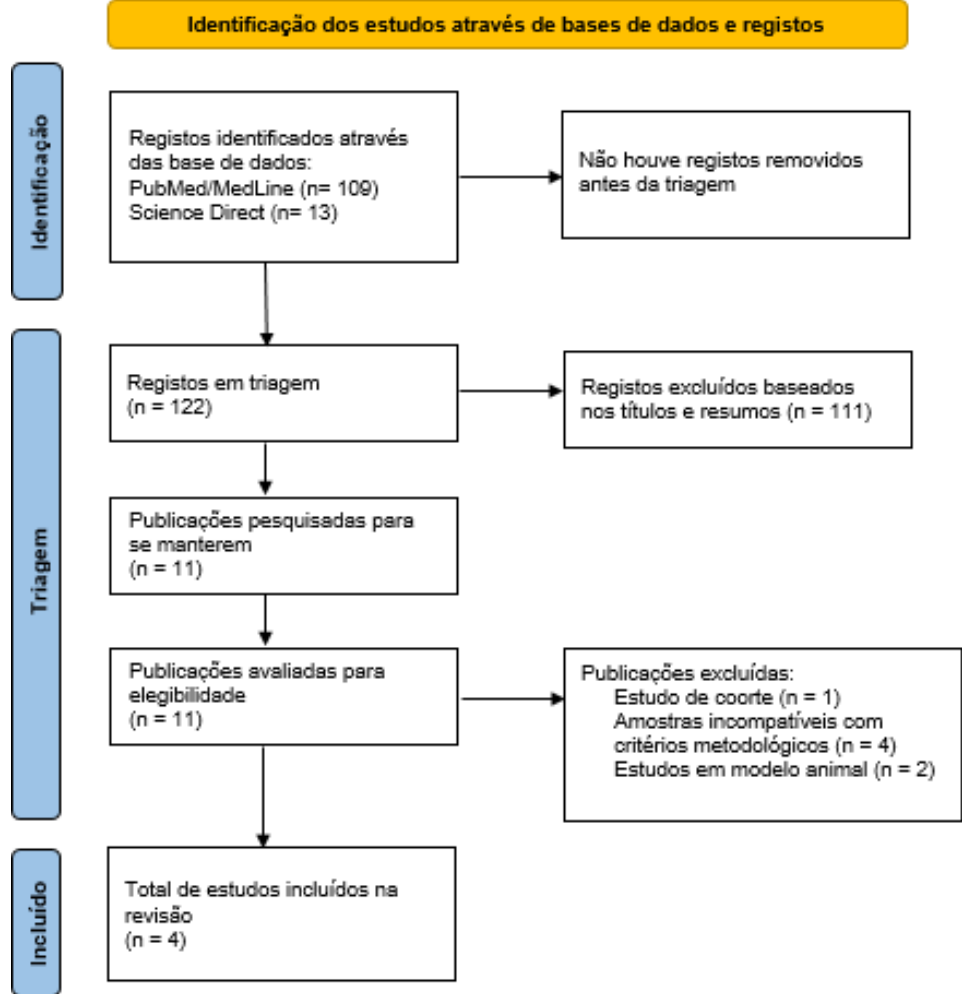
Para a seleção e elegibilidade dos artigos, adotaram-se os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos, envolvendo indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem doenças pré-estabelecidas, sem restrição de gênero ou etnia, escritos em inglês e com texto completo disponível. Foram excluídas revisões, teses, dissertações, relatos de caso, estudos observacionais, bem como pesquisas realizadas em animais ou *in vitro*.

Após o levantamento inicial, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das 122 publicações, considerando os critérios previamente definidos de inclusão e exclusão. Em seguida, procedeu-se à leitura integral das publicações selecionadas, reforçando a aplicação dos mesmos critérios.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 122 artigos ao total, sendo excluídos os descritos nos critérios de inclusão, resultando em 4 artigos ao final, apresentados no fluxograma adaptado do *PRISMA* (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos (com base no *Flowchart PRISMA*)



A partir disso, os artigos seleccionados foram analisados, registrando-se os autores, ano de publicação, população, metodologia utilizada e resultados significativos (Quadro 1).

Quadro 1 – Descrição dos estudos incluídos

Autor	População	Metodologia	Resultado
Abad-Ji ménez Z <i>et al</i> , 2024	38 indivíduos entre 18 e 60 anos de idade, com um IMC ≥ 35 kg/m ² e com um peso estável (± 2 kg) durante os três meses anteriores ao estudo.	Foram avaliados indivíduos obesos submetidos a 6 meses de terapia dietética, composta por 6 semanas de dieta de muito baixas calorias seguidas por 18 semanas de dieta de baixas calorias.	A restrição calórica promoveu maior expressão de AMPK, redução das EROS mitocondriais e do potencial de membrana mitocondrial, além do aumento dos marcadores da dinâmica mitocondrial e da ativação da autofagia.
Guevara-Cruz M	4 indivíduos com idades entre 18 e 60	Os participantes foram distribuídos em um dos três grupos de intervenção	A melhoria da função mitocondrial foi associada a uma diminuição da

<i>et al</i> , 2024	anos, todos apresentando um IMC superior a 30 kg/m ² e inferior a 50 kg/m ² .	dietética: restrição calórica (RC), jejum intermitente (IF) ou dieta cetogênica (KD). Um quarto grupo serviu como controle, consumindo uma dieta habitual por um mês. Após esse período, todos receberam rifaximina (550 mg, duas vezes ao dia, por 7 dias) e mantiveram a intervenção dietética previamente atribuída por mais um mês.	dependência dos monócitos da glicólise após as intervenções IF e KD. Em conjunto, a dieta e a rifaximina reduziram a abundância de bactérias produtoras de lipopolissacarídeos (LPS) após as intervenções RC, IF e KD. Além disso, o LPS sérico e a sinalização intracelular nos monócitos diminuíram com as três intervenções.
Travers RL <i>et al</i> , 2024	12 homens com excesso de peso ou obesidade, todos com perímetro da cintura superior a 94 cm e idades entre 35 e 55 anos.	Após uma semana de monitoramento da ingestão e do gasto energético para confirmar o "equilíbrio energético", os participantes reduziram sua ingestão calórica para 50% do habitual durante três dias consecutivos.	A restrição calórica resultou em uma redução nos níveis de leptina sérica. Além disso, a porcentagem de linfócitos T CD4+ CD25+ no sangue e a expressão de CD25 nesses linfócitos diminuíram significativamente, em $8 \pm 10\%$ e $8 \pm 4\%$, respectivamente.
Sbierski-Kind J <i>et al</i> , 2020	21 mulheres com IMC >27 kg/m ² e o estado pós-menopáusicas.	As participantes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: controle e intervenção. No grupo intervenção, a perda de peso foi induzida por um programa padronizado de redução de peso com duração de 12 semanas, visando uma perda mínima de 8%, seguido por uma fase de manutenção de peso de 4 semanas. Já no grupo controle, as participantes mantiveram um peso estável ao longo de todo o estudo.	Observou-se uma correlação significativa entre a resistência à insulina e o aumento do compartimento de células T de memória no tecido adiposo branco. Embora a perda de peso tenha melhorado a sensibilidade sistêmica à insulina no grupo de intervenção, não houve melhora significativa nos parâmetros inflamatórios do tecido adiposo branco (como níveis de citocinas e subpopulações de leucócitos) em comparação ao grupo controle.

Os trabalhos selecionados utilizam como amostras pacientes adultos de ambos os sexos, com IMC ≥ 30 , sem doenças infecciosas ou casos graves de inflamação crônica. Além disso, grávidas e lactantes foram excluídas. Travers *et al* (2024) e Sbierski-Kind *et al* (2020) adotaram critérios mais específicos para suas amostras, restringindo-se a apenas um sexo. O último estudo, em particular, foca em mulheres com IMC ≥ 27 , avaliando como a RC pode influenciar os impactos das alterações hormonais e metabólicas decorrentes da menopausa.

Todos os estudos analisados apresentaram resultados clínicos positivos, evidenciando a eficácia da metodologia aplicada. Entre eles, destaca-se o estudo de Abad-Jiménez *et al* (2024), que demonstrou que a intervenção com restrição calórica foi eficaz ao promover melhorias em dois importantes parâmetros: o aumento da expressão da via AMPK e a redução dos radicais livres de oxigênio.

Os hábitos alimentares mudam significativamente ao longo da vida, influenciando tanto a diversidade alimentar quanto a ingestão de nutrientes, fatores que impactam diretamente as respostas imunológica e inflamatória do organismo. O estado nutricional decorrente de dietas altamente calóricas e pobres em nutrientes representa um problema crítico em escala global (Flieh SM *et al*, 2023).

Nesse contexto, torna-se essencial compreender os efeitos dos nutrientes no sistema imunológico, incluindo seus mecanismos e processos, que são fundamentais para a sua modulação. Nutrientes como ácidos graxos de cadeia longa, glutamina, arginina, aminoácidos contendo enxofre, nucleotídeos, vitaminas e fibras, isoladamente ou em combinações variadas, atuam de maneira benéfica na regulação das respostas imunológicas (Venter, 2023; Cintoni; Mele, 2023)

Também é importante ressaltar as estratégias dietéticas, como a restrição calórica, na qual, segundo Hahm JH *et al* (2022), seus efeitos antienvhecimento estão estreitamente ligados à regulação da imunidade, promovendo a homeostase da função imunológica, a ativação e regulação da função das células-tronco, além de contribuir para a manutenção e regeneração dos tecidos.

Segundo Kawai; Autieri; Scalia, 2021, estudos mostram uma relação clara entre o aumento da adiposidade e a inflamação após o consumo prolongado de dietas obesogênicas e a ingestão calórica excessiva. Esse cenário está associado ao "desperdício de energia" e à liberação de citocinas inflamatórias, como TNF α , IL-1 e IL-6, que induzem o aumento do gasto energético ao se ligarem a receptores de sinalização presentes no sistema nervoso central e em tecidos de órgãos metabolicamente ativos.

De modo similar aos resultados obtidos, um estudo realizado por Fazzone B *et al* (2024), observou que a restrição alimentar de curto prazo, em pacientes jovens e sem comorbidades, promoveu um imunofenótipo anti-inflamatório nas células T invariáveis associadas à mucosa, um subconjunto de células T envolvidas na imunidade precoce contra infecções, caracterizado pela redução das citocinas pró-inflamatórias TNF α , IL1, IL6, IL17 e IFN γ , juntamente com o aumento da sinalização anti-inflamatória por IL10.

Esses resultados estão ligados ao fato que, durante a restrição calórica, as vias de sensores de energia e nutrientes, como mTOR, AMPK, sinalização de insulina e SIRT, estão fortemente interconectadas, promovendo a redução do estresse oxidativo e da inflamação. Entre as poucas vias ativadas, destaca-se a sinalização PPAR, particularmente PPAR α , levando a um perfil imunológico favorável (Duszka K *et al*, 2020).

As principais limitações dos estudos analisados estão relacionadas ao número relativamente pequeno de indivíduos com sobrepeso ou obesidade dispostos a se submeter à intervenção de restrição calórica. Assim, essa amostra reduzida contribui para grandes flutuações observadas em alguns dos parâmetros avaliados, tornando os resultados possivelmente não generalizáveis para outras populações. Além disso, a população estudada era homogênea, e os resultados obtidos em participantes adultos e obesos podem não ser aplicáveis a outras populações, especialmente a pacientes com múltiplas comorbidades.

4 CONCLUSÃO

Com base nas informações apresentadas, sugere-se que a restrição calórica modula positivamente o sistema imunológico em pacientes com obesidade ou sobrepeso. No entanto, estudos futuros com amostras maiores e maior tempo de acompanhamento são necessários para esclarecer os mecanismos imunomoduladores dessa intervenção nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

ABAD-JIMÉNEZ, Zaida; LÓPEZ-DOMÈNECH, Sandra; PELECHÁ, María; PEREA-

GALERA, Laura; ROVIRA-LLOPIS, Susana; BAÑULS, Celia; BLAS-GARCÍA, Ana; APOSTOLOVA, Nadezda; MORILLAS, Carlos; VÍCTOR, Víctor Manuel; ROCHA, Milagros. Calorie restriction modulates mitochondrial dynamics and autophagy in leukocytes of patients with obesity. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 225, p. 677–686, 2024.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). **Mapa da obesidade**. Disponível em: <<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>>. Acesso em: 20/01/2025.

CINTONI, Marco; MELE, Maria. The Role of Immunonutrition in Patients. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 780, 2023.

DI GIOSIA, Paolo; STAMERRA, Cosimo Andrea; GIORGINI, Paolo; JAMIALAHAMDI, Tannaz; BUTLER, Alexandra E.; SAHEBKAR, Amirhossein. The role of nutrition in inflammaging. **Ageing Research Reviews**, v. 77, p. 101596, 2022.

DUSZKA, Kalina; GREGOR, András; GUILLOU, Hervé; KÖNIG, Jürgen; WAHLI, Walter. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Caloric Restriction—Common Pathways Affecting Metabolism, Health, and Longevity. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1708, 2020.

FAZZONE, Brian; ANDERSON, Erik M.; ROZOWSKY, Jared M.; YU, Xuanxuan; O'MALLEY, Kerri A.; ROBINSON, Scott; SCALI, Salvatore T.; CAI, Guoshuai; BERCELI, Scott A. Short-Term Dietary Restriction Potentiates an Anti-Inflammatory Circulating Mucosal-Associated Invariant T-Cell Response. **Nutrients**, v. 16, n. 8, p. 1245, 2024.

FLIEH, Sondos M.; MIGUEL-BERGES, María L.; HUYBRECHTS, Inge; BREIDENASSEL, Christina; GRAMMATIKAKI, Evangelia; DONNE, Cinzia Le; MANIOS, Yannis; WIDHALM, Kurt; MOLNÁR, Dénes; STEHLE, Peter; KAFATOS, Anthony; DALLONGEVILLE, Jean; MOLINA-HIDALGO, Cristina; GÓMEZ-MARTÍNEZ, Sonia; GONZALEZ-GROSS, Marcela; DE HENAUW, Stefaan; BÉGHIN, Laurent; KERSTING, Mathilde; MORENO, Luis A.; GONZÁLEZ-GIL, Esther M. Food portion sizes and their relationship with energy, and nutrient intakes in adolescents: The HELENA study. **Nutrition**, v. 106, p. 111893, 2023.

GUEVARA-CRUZ, Martha; HERNÁNDEZ-GÓMEZ, Karla G.; CONDADO-HUERTA, Citlally; GONZÁLEZ-SALAZAR, Luis E.; PEÑA-FLORES, Ana Karen; PICHARDO-ONTIVEROS, Edgar; SERRALDE-ZÚÑIGA, Aurora E.; SÁNCHEZ-TAPIA, Mónica; MAYA, Otoniel; MEDINA-VERA, Isabel; NORIEGA, Lilia G.; LÓPEZ-BARRADAS, Adriana; RODRÍGUEZ-LIMA, Oscar; MATA, Irma; OLIN-SANDOVAL, Viridiana; SBIERSKI-KIND, Julia; MAI, Knut; KATH, Jonas; JURISCH, Anke; STREITZ, Mathias; KUCHENBECKER, Leon; BABEL, Nina; NIENEN, Mikalai; JÜRCHOTT, Karsten; SPRANGER, Leonard; JUMPERTZ VON SCHWARTZENBERG, Reiner; DECKER, Anne-Marie; KRÜGER, Ulrike; VOLK, Hans-Dieter; SPRANGER, Joachim. 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.

HAHM, Jeong-Hoon; SEO, Hyo-Deok; JUNG, Chang Hwa; AHN, Jiyun. Longevity through diet restriction and immunity. **BMB Reports**, v. 56, n. 10, p. 537–544, 2023.

KAWAI, Tatsuo; AUTIERI, Michael V.; SCALIA, Rosario. Adipose tissue inflammation and

metabolic dysfunction in obesity. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 320, n. 3, p. C375–C391, 2021.

MUNTEANU, Camelia; SCHWARTZ, Betty. The relationship between nutrition and the immune system. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 1082500, 2022.

RUBINO, Francesco; CUMMINGS, David E; ECKEL, Robert H; COHEN, Ricardo V; WILDING, John P H; BROWN, Wendy A; STANFORD, Fatima Cody; BATTERHAM, Rachel L; FAROOQI, I Sadaf; FARPOUR-LAMBERT, Nathalie J; LE ROUX, Carel W; SATTAR, Naveed; BAUR, Louise A; MORRISON, Katherine M; MISRA, Anoop; KADOWAKI, Takashi; THAM, Kwang Wei; SUMITHRAN, Priya; GARVEY, W Timothy; MINGRONE, Geltrude. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, , p. S2213858724003164, 2025.

SBIERSKI-KIND, Julia; MAI, Knut; KATH, Jonas; JURISCH, Anke; STREITZ, Mathias; KUCHENBECKER, Leon; BABEL, Nina; NIENEN, Mikalai; JÜRCHOTT, Karsten; SPRANGER, Leonard; JUMPERTZ VON SCHWARTZENBERG, Reiner; DECKER, Anne-Marie; KRÜGER, Ulrike; VOLK, Hans-Dieter; SPRANGER, Joachim. 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.

SOUZA, Marcela Tavares De; SILVA, Michelly Dias Da; CARVALHO, Rachel De. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

TRAVERS, Rebecca L.; TRIM, William V.; MOTTA, Alexandre C.; BETTS, James A.; THOMPSON, Dylan. Calorie restriction-induced leptin reduction and T-lymphocyte activation in blood and adipose tissue in men with overweight and obesity. **International Journal of Obesity**, v. 48, n. 7, p. 993–1002, 2024.

TORRES, Nimbe; TOVAR, Armando R.; VELÁZQUEZ-VILLEGAS, Laura A. Intermittent fasting, calorie restriction, and a ketogenic diet improve mitochondrial function by reducing lipopolysaccharide signaling in monocytes during obesity: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 43, n. 8, p. 1914–1928, 2024.

TOZZI FERNANDES, Allan; FRANCISCO FERREIRA, Ana Eliza; FELIPE CUNHA MAHALEM, Fernando; LASMAR CORRÊA, Mariana; MENDONÇA ROCHA, Carollayne. ADIPOCINAS: O PAPEL CRUCIAL NA REGULAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218**, v. 5, n. 6, p. e565337, 2024.