



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Mara Morelo Rocha Felix

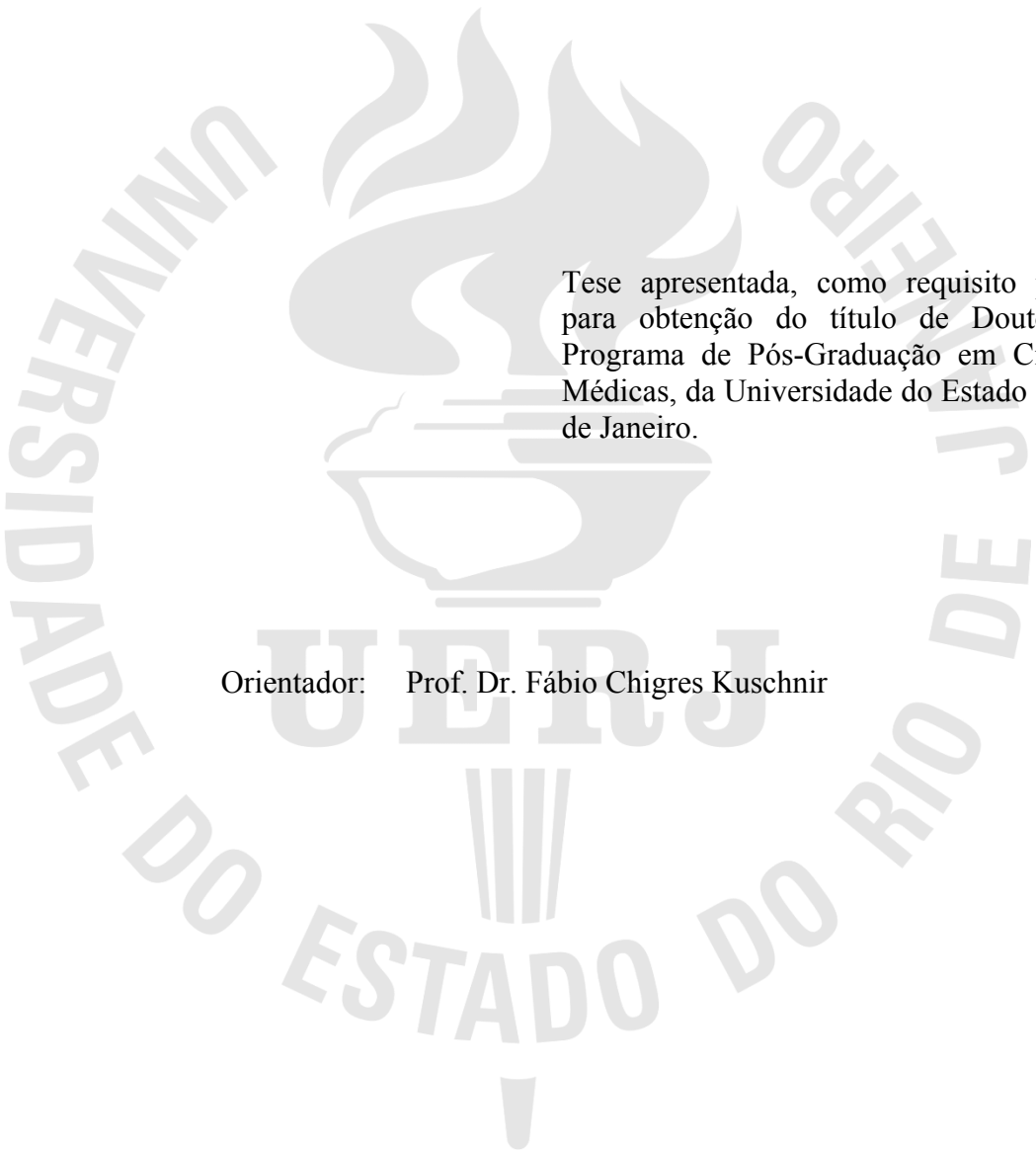
**Associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros**

Rio de Janeiro

2018

Mara Morelo Rocha Felix

**Associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

F316 Félix, Mara Morelo Rocha.

Associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros / Mara Morelo Rocha Félix. – 2018.

131 f.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Obesidade – Teses. 2. Asma – Teses. 3. Obesidade na adolescência – Teses. 4. Distúrbio do metabolismo – Teses. 5. Síndrome X metabólica. 6. Hiperglicemia – Teses. I. Kuschnir, Fábio Chiagres. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616-056.52

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira – CRB7/5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Mara Morelo Rocha Felix

**Associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 03 de maio de 2018

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

---

Prof. Dra. Cláudia Henrique da Costa

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof. Dra. Claudia de Souza Lopes

Instituto de Medicina Social - UERJ

---

Prof. Dr. Clemax Couto Sant'Anna

Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dra. Ekaterini Simões Goudouris

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2018

## DEDICATÓRIA

A Deus, pai misericordioso, por tornar esse sonho possível. Aos meus pais, Jorge e Regina, exemplos de vida, por toda a dedicação. Ao meu marido Alex, pelo amor, cumplicidade e incentivo em todos os momentos. Aos meus queridos filhos Felipe e Isabela, razões da minha vida, por trazerem felicidade para os meus dias. Aos meus irmãos Keli, Bruno e André, pela amizade e companheirismo de sempre.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Fábio Chigres Kuschnir, mentor de toda a minha vida acadêmica, grande amigo e conselheiro, sempre esteve presente em todos os momentos deste projeto. Não seria possível concluir este trabalho sem a sua ajuda.

A todos os integrantes da equipe do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes – ERICA, em especial às professoras Maria Cristina Kuschnir e Katia Vergetti Bloch, cujas contribuições foram fundamentais para a presente pesquisa.

Aos meus familiares, pela paciência, carinho e compreensão, sem os quais seria impossível esta realização.

Aos meus professores Evandro Prado e Ekaterini Goudouris, que iniciaram meu aprendizado na Alergologia e Imunologia e continuam sendo meus mestres.

Aos meus amigos do Hospital Federal dos Servidores do Estado, em especial ao grupo da Alergia e Imunologia Pediátrica (Dra Monica Soares, Dra Aniela Bonorino Xéxeo, Dra Jaqueline Vianna, Dra Raquel Grinapel, Dr José Roberto Coelho) e também da Pediatria Geral (Dra Glória dos Reis Velloso, Dr Gil Simões Batista, Dra. Márcia Galdino), pelo apoio incondicional.

Às minhas colegas de mestrado e doutorado, em especial a Dra Érica Jordão e Dra Cláudia Falcão, grandes companheiras nessa jornada incrível que é a Pós-Graduação.

Ao corpo docente da Pós-Graduação em Ciências Médicas – PGCM, pelos ensinamentos valiosos.

Por fim, agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que essa realização se tornasse possível.

Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.  
Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes.

*Martin Luther King*

## RESUMO

FELIX, Mara Morelo Rocha. *Associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros*. 2018. 131 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018

A obesidade tem sido relacionada à asma e síndrome metabólica (SM) na infância e adolescência. O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros. Tratou-se de um estudo transversal de uma amostra representativa nacional, de base escolar, de adolescentes com idade de 12 a 17 anos do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), estratificado por região e conglomerado por escolas. Os participantes responderam um questionário autoperenchido incluindo questões sobre asma. Foram analisados fatores sociodemográficos; índice de massa corpórea (IMC); circunferência abdominal (CA); pressão arterial (PA); glicose; colesterol total (CT); lipoproteína de baixa densidade (LDL-c); lipoproteína de alta densidade (HDL-c); triglicérides (TG); e SM. A análise bivariada foi realizada entre a asma e os componentes da SM utilizando o teste do qui-quadrado, razão de prevalência (RP) e intervalos de confiança de 95% (IC95%), e depois associações significativas foram incluídas em modelos multivariados ajustados para fatores de confundimento. Foram avaliados 37.410 participantes com idade média de 14,6 anos (50,1% do sexo feminino). A prevalência de asma ativa (AA) e SM foram 13,8% (IC95%:12,4-15,2) e 2,3% (IC95%:2,14-2,45) respectivamente. A asma grave (AG) foi associada com obesidade (RP: 1,28; IC95%: 1,02-1,62), CA elevada (RP:1,74; IC95%:1,16-2,61), hiperglicemia (RP:1,78; IC95%:1,05-2,98) e hiperinsulinemia (RP:1,55; IC 95%:1,03-2,33). A associação da AG com a SM (RP: 2,43; IC95%: 1,39-4,27) permaneceu após ajuste para idade, sexo, tabagismo ativo e IMC (RP: 1,76; IC95%: 1,07-2,88). A AG foi significativamente associada à SM e seus componentes em adolescentes brasileiros. Mais estudos são necessários, especialmente longitudinais, para estabelecer a causalidade entre estas condições.

Palavras-chave: Asma. Síndrome X Metabólica. Hiperglicemia. Obesidade Abdominal. Adolescente.



## ABSTRACT

FELIX, Mara Morelo Rocha. *Association between asthma and metabolic abnormalities among Brazilian adolescents*. 2018. 131 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018

Obesity has been linked to asthma and metabolic syndrome (MS) in childhood and adolescence. The aim of this study was to evaluate association between asthma and metabolic abnormalities among Brazilian adolescents. It was a cross-sectional study of a national representative sample of school-based adolescents aged 12-17 years from The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA) stratified by region and conglomerate by schools. Participants answered a self-administered questionnaire including questions about asthma. Were analyzed sociodemographic factors; body mass index (BMI); waist circumference (WC); blood pressure (BP); glucose; total cholesterol (TC); low-density lipoprotein cholesterol (LDL); high-density lipoprotein cholesterol (HDL); triglycerides (TG); and MS. Bivariate analysis were performed between asthma and components of MS using chi-square test, prevalence ratio (PR) and 95% confidence intervals (95%CI), then significant associations were included in multivariate models adjusted by potential confounders. Were evaluated 37,410 participants with mean age of 14.6 years (50.1% female). Prevalence of current asthma (CA) and MS were 13.8% (95%CI:12.4-15.2) and 2.3% (95%CI:2.14-2.45) respectively. Severe asthma (SA) was associated with obesity (PR: 1.28; 95%CI: 1.02-1.62), increased WC (PR:1.74; 95%CI:1.16-2.61), hyperglycemia (PR:1.78; 95%CI:1.05-2.98) and e hyperinsulinemia (PR: 1.55; 95%CI:1.03-2.33). The association of SA with MS (PR: 2.43; 95%CI: 1.39-4.27), remained after adjustment for age, sex, current smoke and BMI (PR: 1.76; 95%CI: 1.07-2.88). SA was significantly associated with MS and its components in Brazilian adolescents. In order to establish causality between these two conditions, more research is needed, especially longitudinal studies.

Keywords: Asthma. Metabolic Syndrome X. Hyperglycemia. Abdominal Obesity.

Adolescent.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1–	Definições de síndrome metabólica para crianças e adolescentes.....	24
Figura 1 –	A obesidade, a síndrome metabólica e o diabetes <i>mellitus</i> 2 estão relacionados à inflamação sistêmica e das vias aéreas, e ao remodelamento, contribuindo para a patogênese da asma.....	26
Quadro 2–	Mecanismos patogênicos da relação entre obesidade, diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e síndrome metabólica com a asma.....	36
Tabela 1 –	Informações sobre estudos observacionais seccionais que avaliaram a associação entre asma e sobrepeso/obesidade em crianças e adolescentes.....	38
Figura 2 –	Fluxograma dos participantes com dados completos no questionário, determinações bioquímicas, medidas antropométricas e de pressão arterial utilizadas para definir síndrome metabólica.....	48
Tabela 2 –	Características gerais dos participantes do estudo de acordo com a presença de asma não grave e asma grave.....	57
Tabela 3 –	Prevalência de medidas de adiposidade, anormalidades metabólicas e síndrome metabólica de acordo com a presença de asma ativa e asma grave. ....	58
Tabela 4 –	Parâmetros da análise multivariada para a associação entre asma grave, síndrome metabólica e seus componentes.....	59
Tabela 5 –	Distribuição dos parâmetros metabólicos (médias e IC95%) em subgrupos obesos de acordo com o sexo e a presença de asma.....	60
Tabela 6 –	Comparação entre a prevalência de anormalidades metabólicas em obesos com asma ativa (OAA) versus obesos sem asma ativa (ONAA) e obesos com asma grave (OAG) versus obesos sem asma grave (ONAG).....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Asma ativa
ADMA	<i>Asymmetric dimethyl arginine</i>
AG	Asma grave
AMPK	<i>Adenosine monophosphate activated protein kinase</i>
BA	Bahia
CA	Circunferência abdominal
CARDIA	<i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CE	Célula endotelial
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	Colesterol total
CVF	Capacidade vital forçada
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DP	Desvio padrão
ERICA	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
FDE	Fosfodiesterase
FeNO	Fração exalada de óxido nítrico
GIG	Grande para a idade gestacional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i>

HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment for insulin resistance</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HUNT	<i>Nord-Trøndelag Health Study</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IESC	Instituto de Estudos em Saúde Coletiva
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
IL	Interleucina
ILC3	<i>Type 3 innate lymphoid cells</i>
IMC	Índice de massa corpórea
IFN	Interferon
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LDL-c	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
MT	Mato Grosso
NCEP-ATP	<i>National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III</i>
NF-κB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NK	<i>Célula natural killer</i>
NLRP3	<i>Nod-like receptor protein 3</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i>
NOS1	<i>Nitric oxide synthase 1 (neuronal NOS, nNOS)</i>
NOS2	<i>Nitric oxide synthase 2 (inducible NOS, iNOS)</i>
NOS3	<i>Nitric oxide synthase 3 (endothelial NOS, eNOS)</i>

NOSmt	<i>Mitochondrial nitric oxide synthase (mitochondrial NOS)</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido nítrico
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PDA	<i>Personal digital assistant</i>
PeNSE	Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar
PIG	Pequeno para a idade gestacional
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
QEAI	Questionário escrito padronizado módulo asma do ISAAC
RCE	Razão cintura-estatura
RI	Resistência insulínica
RJ	Rio de Janeiro
RP	Razão de prevalência
RR	Risco relativo
RRI	Razão de risco incidente
SM	Síndrome metabólica
SP	São Paulo
TG	Triglicérideo
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TGI	Trato gastrointestinal
Th1	Linfócito T <i>helper</i> do tipo 1

Th2	Linfócito T <i>helper</i> do tipo 2
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	20
1.1	<b>Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA)</b> .....	20
1.2	<b>Epidemiologia da asma em crianças e adolescentes</b> .....	21
1.3	<b>Epidemiologia da obesidade em crianças e adolescentes</b> .....	22
1.4	<b>Epidemiologia do diabetes em crianças e adolescentes</b> .....	23
1.5	<b>Epidemiologia da síndrome metabólica em crianças e adolescentes</b> .....	24
1.6	<b>Mecanismos fisiopatológicos da relação entre obesidade, diabetes e síndrome metabólica com a asma</b> .....	25
1.6.1	<u>Fatores genéticos e epigenéticos</u> .....	26
1.6.2	<u>Mecânica pulmonar</u> .....	27
1.6.3	<u>Inflamação sistêmica</u> .....	27
1.6.4	<u>Inflamassoma</u> .....	28
1.6.5	<u>Adipocinas</u> .....	29
1.6.6	<u>Hiperglicemia e hiperinsulinemia</u> .....	30
1.6.7	<u>Disfunção do metabolismo da arginina e do óxido nítrico</u> .....	32
1.6.8	<u>Disfunção mitocondrial</u> .....	33
1.6.9	<u>Alterações no microbioma</u> .....	34
1.7	<b>Estudos de associação entre asma e obesidade</b> .....	36
1.8	<b>Estudos de associação entre asma e diabetes</b> .....	40
1.9	<b>Estudos de associação entre asma e síndrome metabólica</b> .....	42
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	44
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	45
3.1	<b>Objetivo geral</b> .....	45
3.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	45
4	<b>MÉTODOS</b> .....	46
4.1	<b>Desenho do estudo</b> .....	46
4.2	<b>População do estudo</b> .....	46
4.3	<b>Amostra</b> .....	47
4.4	<b>Crterios de inclusão e exclusão</b> .....	47

4.4.1	<u>Inclusão</u> .....	47
4.4.2	<u>Exclusão</u> .....	48
4.5	<b>Instrumentos e medidas</b> .....	49
4.5.1	<u>Questionários</u> .....	49
4.5.2	<u>Medidas antropométricas</u> .....	49
4.5.3	<u>Aferição da pressão arterial</u> .....	50
4.5.4	<u>Avaliações bioquímicas</u> .....	50
4.6	<b>Descrição das principais variáveis de interesse</b> .....	51
4.6.1	<u>Asma (variável dependente)</u> .....	51
4.6.2	<u>Excesso de peso: obesidade e adiposidade central</u> .....	51
4.6.3	<u>Hiperglicemia e outras alterações do metabolismo glicídico</u> .....	52
4.6.4	<u>Dislipidemia</u> .....	53
4.6.5	<u>Hipertensão arterial sistêmica (HAS)</u> .....	53
4.6.6	<u>Síndrome metabólica (SM)</u> .....	53
4.6.7	<u>Atividade física</u> .....	54
4.6.8	<u>Tabagismo</u> .....	54
4.7	<b>Análise estatística</b> .....	54
4.8	<b>Aspectos éticos</b> .....	55
5	<b>RESULTADOS</b> .....	56
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	62
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	67
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	67
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	68
	<b>APÊNDICE A – Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents (Artigo publicado)</b> .....	85
	<b>APÊNDICE B – ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents (Artigo publicado)</b> .....	91
	<b>APÊNDICE C – Asma metabólica: evidências atuais e perspectivas terapêuticas (Artigo publicado)</b> .....	105
	<b>ANEXO A – Questionário sobre a asma (adaptado ISAAC)</b> .....	115
	<b>ANEXO B – Dados sociodemográficos</b> .....	116
	<b>ANEXO C – Questionário sobre o tabagismo</b> .....	117
	<b>ANEXO D – Questionário sobre atividade física</b> .....	121



<b>ANEXO E</b> – Questionário sobre a escola (equipe de campo).....	123
<b>ANEXO F</b> – Aprovação pelo CEP/IESC EM 2009.....	124
<b>ANEXO G</b> – Folha de rosto.....	125
<b>ANEXO H</b> – Termo de assentimento.....	126
<b>ANEXO I</b> – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	128
<b>ANEXO J</b> – Termo de autorização do diretor.....	132

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada pela presença de hiperresponsividade brônquica e obstrução variável do fluxo de ar pulmonar, levando a episódios recorrentes de sibilos, dispneia e tosse (1). Ela constitui um problema mundial de saúde pública, atingindo todas as faixas etárias, em especial crianças e adolescentes (2).

Trata-se de uma doença heterogênea com vários fenótipos e endótipos (1). Os fenótipos representam diferentes padrões de características clínicas dependentes de diversos fatores, entre os quais a época de início da doença, a presença de atopia e a resposta terapêutica aos corticosteroides inalatórios (3). Os endótipos se referem a subtipos de asma definidos por padrões moleculares ou mecanismos subjacentes de desenvolvimento da doença (3).

Embora o espectro clínico da asma seja bem amplo, a presença de inflamação nas vias aéreas é uma característica comum a todas as formas, desde as mais leves até aquelas mais graves e persistentes (1). Este processo envolve a participação de mastócitos, eosinófilos, linfócitos T CD4+ e seus mediadores, além de interleucinas (IL) como a IL-4, IL-5 e IL-13, responsáveis pela manutenção do estado inflamatório (4). De um modo geral, a asma infanto-juvenil apresenta um padrão predominante de linfócitos do tipo T *helper* 2 (Th2, em português, T auxiliar), entretanto nas formas mais graves e crônicas, de início mais tardio, pode prevalecer um padrão T *helper* 1 (Th1) que secreta interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ , em português, fator de necrose tumoral- $\alpha$ ) (5,6).

A idade de início é um fator importante na distinção dos fenótipos da asma (7). Conforme dito anteriormente, os pacientes com asma de início precoce (na infância) são tipicamente atópicos com padrão de inflamação Th2, boa resposta aos glicocorticoides, e bom prognóstico (8). Em contraste, os pacientes com asma de início tardio (na idade adulta) são geralmente não atópicos, possuem prognóstico menos favorável, e são mais propensos à limitação persistente do fluxo aéreo (9,10).

Além da idade, existem outros fatores que podem contribuir para o fenótipo e a gravidade da asma. Há diversas patologias associadas à asma de início precoce como, a alergia alimentar, o eczema atópico, a rinite alérgica, e a doença de refluxo gastroesofágico (11,12). Outras comorbidades estão mais associadas à asma do adulto, como a obesidade, a síndrome metabólica (SM), o diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 e as doenças cardiovasculares (DCV) (10,13). Recentemente, estas últimas têm sido observadas com maior frequência em

faixas etárias mais jovens, entretanto os estudos sobre a associação destas doenças com a asma na população pediátrica ainda são escassos (14).

A asma em obesos constitui um dos muitos fenótipos atribuídos à doença (3,13,15). Na infância, um subgrupo do chamado “fenótipo obeso” da asma, composto por crianças não atópicas com ganho de peso na infância precoce, apresenta características diferenciadas de função pulmonar, hiperreatividade brônquica, inflamação não eosinofílica das vias aéreas e pobre controle dos sintomas mesmo com a utilização de corticosteroides inalatórios (3,15,16). Entretanto, um grande número de crianças obesas asmáticas é formado por alérgicos com predomínio de padrão Th2 e que desenvolveram obesidade posteriormente (3).

A obesidade é um problema de saúde mundial, com prevalência crescente em crianças e adolescentes (14,17). É caracterizada pelo excesso de gordura corporal ou adiposidade, sendo geralmente definida pelo índice de massa corpórea (IMC), uma fórmula matemática que divide o peso corporal em quilogramas pela altura em metros quadrados ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (17). O IMC possui uma boa correlação com adiposidade em nível populacional, entretanto pode ser inadequado em termos individuais, pois não distingue entre gordura e músculo e não prediz a distribuição de gordura corporal (17). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como sobrepeso, as crianças e adolescentes que estão com o IMC entre o percentil 85 e 95, e obesidade, aqueles com o IMC acima do percentil 95 (18).

O adolescente obeso apresenta um risco cumulativo de 2,3 a 6,5 maior para obesidade na idade adulta em comparação com seus pares eutróficos (19). Além disso, a obesidade em crianças e adolescentes mostrou ser preditor importante para a hipertensão arterial sistêmica (HAS), elevação do colesterol total (CT) e de lipoproteínas séricas (20). Assim, os adolescentes obesos estão mais sujeitos ao desenvolvimento das diversas complicações clínico-metabólicas encontradas em adultos obesos, e alguns já apresentam nesta fase da vida os fatores de risco para DCV (19).

O DM é outra epidemia global que apresenta um impacto significativo nas áreas social, econômica e da saúde (21). Caracteriza-se por hiperglicemia, devido à deficiência na secreção de insulina ou por resistência insulínica (RI), onde existe uma inadequada secreção compensatória desta substância (22). A sua classificação atual segue critérios de etiopatogenia e divide o diabetes em quatro grandes grupos: DM tipo 1 (DM1); DM tipo 2 (DM2); diabetes gestacional e outros tipos específicos (23).

O DM1 é uma doença autoimune, mediada por linfócitos de padrão Th1, que levam à destruição das células  $\beta$  pancreáticas (22,23). Já o DM2 é caracterizado pela RI, que causa deficiência relativa da mesma (22,23). Neste subgrupo, a autoimunidade não é um fator

etiológico e, portanto, os autoanticorpos estão ausentes (24). Na infância e adolescência, está associado principalmente à obesidade e história familiar de DM (24). Outros fatores de risco têm sido descritos como: filhos de mães que apresentaram diabetes gestacional; recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) ou pequenos para a idade gestacional (PIG) que evoluíram com rápido ganho de peso nos primeiros 6 meses de vida; e certos grupos étnicos (24). A puberdade é outro fator importante para o desenvolvimento de DM2 em crianças. Nesta época, ocorre um pico do hormônio do crescimento que contribui para a redução da sensibilidade insulínica, podendo levar ao surgimento de hiperglicemia (24).

O DM é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de DCV (25). A extensão da DCV depende do número e da gravidade dos fatores de risco cardiovascular presentes e, portanto, os pacientes com DM, inclusive crianças e adolescentes, devem ser rastreados para a presença de outras comorbidades (25,26).

Além da obesidade e do DM, outros fatores de risco cardiovascular, como a dislipidemia e a HAS, têm tido elevação de prevalência na infância e adolescência nas últimas décadas (14). A SM é um conjunto de condições que aumentam o risco cardiovascular, como a adiposidade visceral, dislipidemia, HAS e hiperglicemia (27).

Em adultos, definições da SM foram feitas pela OMS, *National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), *International Diabetes Federation* (IDF) e a *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) (27). Devido às várias definições, um consenso foi feito e propôs a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: deposição central de gordura (circunferência abdominal - CA elevada), aumento de triglicerídeos ( $TG \geq 150$  mg/dL ou em tratamento para hipertrigliceridemia), níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol (HDL-c  $< 40$  mg/dL em homens e  $< 50$  mg/dL em mulheres ou em tratamento para HDL-c baixo), HAS (pressão arterial sistólica - PAS  $\geq 130$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica - PAD  $\geq 85$  mmHg ou em tratamento para HAS) e glicemia de jejum elevada (glicemia  $\geq 100$  mg/dL ou em tratamento para hiperglicemia) (27,28). Contudo, não há uma definição amplamente aceita para crianças e adolescentes (29). Alguns critérios foram propostos pela IDF e incluem: adiposidade (definida pela CA); metabolismo glicêmico (definido pela glicemia de jejum elevada ou DM2); dislipidemia (aumento de TG ou níveis baixos de HDL-c) e HAS (30).

A asma e a obesidade parecem estar relacionadas do ponto de vista epidemiológico e fisiopatológico. Estudos longitudinais indicam que a obesidade precede a asma e que o risco relativo de asma aumenta com a obesidade (31–33). Além disso, a redução de peso em pacientes obesos asmáticos resulta em declínio da gravidade da asma (34). Também é

observada associação entre a asma e os outros componentes da SM, como a RI e a HAS, independentemente do IMC (35,36).

A associação entre a asma e o DM é mais controversa. Os estudos que investigaram esta relação mostraram resultados divergentes, alguns com associação positiva e outros, sem associação ou relação negativa (37–42). Isto pode ser explicado por variações populacionais, incluindo fatores genéticos e ambientais que são determinantes em ambas as doenças, por diferenças entre os tipos de DM, ou mesmo, por falhas metodológicas nos estudos, como tamanho amostral insuficiente para demonstrar associação.

A seguir será apresentada uma revisão da literatura sobre asma e sua associação com obesidade e distúrbios metabólicos em crianças e adolescentes, e também a descrição do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), que serviu de base para a presente pesquisa. Serão abordados a epidemiologia da asma, obesidade, DM e SM em crianças e adolescentes, além de mecanismos fisiopatológicos que relacionam estas doenças.

## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA)

O ERICA é um estudo multicêntrico nacional que teve por objetivo estimar a prevalência de fatores de risco cardiovascular, incluindo obesidade, DM, HAS, dislipidemia, tabagismo ativo e passivo, sedentarismo, hábitos alimentares inadequados, e a associação entre esses fatores, em adolescentes de 12 a 17 anos, estudantes de escolas públicas e privadas de municípios brasileiros com mais de 100.000 habitantes (43). Cerca de 85.000 adolescentes foram estudados através de procedimentos não invasivos; e uma subamostra com aproximadamente 44.000 adolescentes foram submetidos à coleta de sangue para medidas de glicose, lipídios e insulina (43). O estudo piloto ocorreu no primeiro semestre de 2012 nas seguintes cidades: Rio de Janeiro (RJ), Cuiabá (MT), Feira de Santana (BA), Campinas (SP) e Botucatu (SP). A fase nacional de coleta de dados do ERICA foi iniciada no primeiro semestre de 2013 e finalizada em novembro de 2014.

A população da pesquisa correspondeu ao conjunto de adolescentes de 12 a 17 anos, matriculados em escolas dos 273 municípios com 100 mil habitantes ou mais de todo o Brasil (43). A amostra teve representatividade regional e nacional. No processo de amostragem foram selecionadas 1251 escolas em 124 municípios (43). Nas escolas selecionadas, foi feito um levantamento das turmas e alunos das séries elegíveis (7º, 8º e 9º ano do ensino fundamental e 1º, 2º e 3º ano do ensino médio), para permitir a seleção de três turmas por escola (43).

As informações coletadas pelo estudo incluíram: dados derivados de um questionário autopreenchido pelos adolescentes em dispositivos eletrônicos (*personal digital assistant* – PDA); questionário preenchido pelos responsáveis; recordatório alimentar de 24h; medidas antropométricas; medidas de pressão arterial (PA) e exames bioquímicos (43). O questionário preenchido pelo adolescente continha duas perguntas sobre asma: “Quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve nos últimos 12 meses?” e “Algum médico lhe disse que você tem asma?” (44). Aqueles que reportaram pelo menos uma crise de sibilos (chiado no peito) nos últimos 12 meses foram diagnosticados como tendo asma ativa. A presença de asma diagnosticada pelo médico foi definida pelo percentual de respostas positivas à pergunta específica (44).

Foram adotados procedimentos padronizados para garantir a qualidade das informações a serem obtidas tanto através do questionário como nas medidas antropométricas e avaliações bioquímicas. Foram elaborados manuais com descrições detalhadas dos procedimentos para seleção dos adolescentes do estudo e coleta de dados. A equipe de campo foi treinada e certificada antes do início do estudo e reavaliada a intervalos definidos. A coleta de dados foi monitorada durante todo o estudo e as amostras de sangue também foram submetidas a controle de qualidade (45).

## 1.2 Epidemiologia de asma em crianças e adolescentes

A asma é considerada a doença crônica não transmissível (DCNT) mais comum da infância e adolescência (1).

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi um estudo multicêntrico mundial criado para avaliar a prevalência de asma, rinoconjuntivite alérgica e eczema atópico em crianças (6 a 7 anos) e adolescentes (13 a 14 anos) no âmbito mundial (46). A primeira fase do ISAAC foi finalizada em 1996 e envolveu cerca de 450.000 adolescentes, de 155 centros localizados em 56 países (47). A prevalência global da asma em adolescentes, definida pela presença de sibilos nos últimos 12 meses, foi 13,2%. No Brasil, a prevalência foi de 19,5% (47). O ISAAC fase III foi realizado após sete anos da fase I e contou com a participação de quase 1 milhão de adolescentes de 233 centros de 97 países (48,49). A prevalência global da asma aumentou para 13,7%. No Brasil, a prevalência de asma ativa no ISAAC fase III foi 19% variando entre 11,8% a 30,5% (48,49).

A Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE) foi outro estudo transversal realizado em 2012 com a participação de 109.104 adolescentes brasileiros, estudantes do 9º ano de escolas públicas e privadas, a maioria (86%) com idade entre 13 e 15 anos (50). Foi utilizado o questionário autopreenchido ISAAC para estimar a prevalência de asma, encontrando taxas de 23,2% e 12,4% para sintomas de asma e asma diagnosticada por médico, respectivamente (50). Quando comparado aos resultados observados pelo ISAAC em cinco capitais brasileiras, houve aumento na prevalência de asma em São Paulo, Curitiba e Porto Alegre, enquanto ocorreu redução em Salvador (50).

Em 2016, a prevalência de asma ativa entre os participantes do ERICA, referentes à população de adolescentes brasileiros, de todas as cinco macrorregiões do país, foi reportada

pelo presente grupo de pesquisa (44). Foram analisados dados de 74.589 adolescentes, sendo 55,3% do sexo feminino, 45,7% entre 12 e 14 anos e o restante entre 15 e 17 anos. A maioria dos estudantes era de escolas públicas (78,7%) e de áreas urbanas (98,2%). A prevalência geral da asma ativa foi 13,1%, sendo significativamente maior no sexo feminino (14,8%) quando comparada ao sexo masculino (11,2%), e em escolas privadas (15,9%) quando comparada às escolas públicas (12,4%) (44). A prevalência de asma diagnosticada por um médico foi 8,7% (44). A prevalência de asma ativa foi maior na região Sudeste (14,5%) e nas cidades de São Paulo (16,7%), Belo Horizonte (15,8%) e Goiânia (15,4%) (44). O artigo encontra-se na íntegra em seção subsequente (APÊNDICE B) e será discutido posteriormente.

### **1.3 Epidemiologia da obesidade em crianças e adolescentes**

A prevalência da obesidade tem aumentado na população de crianças e adolescentes nas três últimas décadas em todo o mundo (51), inclusive no Brasil (52). Nos Estados Unidos, a incidência de obesidade pediátrica aumentou de menos de 5% para aproximadamente 20% nos últimos 30 anos (17,53). Nos anos de 2007/2008, 16,8% das crianças e adolescentes americanos eram considerados obesos (IMC maior ou igual ao percentil 95) (53). A prevalência mundial de sobrepeso e obesidade infantil aumentou de 4,2% em 1990 para 6,7% em 2010 (54). A prevalência estimada de sobrepeso em 2010 era de 8,5% na África e 4,9% na Ásia (54).

Segundo dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada no Brasil entre 2008/2009 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a prevalência de excesso de peso em adolescentes passou de 3,7% em 1970, para 21,7% em 2009 (52).

Em 2015, foi publicada uma revisão sistemática com meta-análise cujo objetivo era avaliar a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes em estudos seccionais realizados no Brasil no período de 2008 a 2014 (55). Foram selecionados 21 estudos com uma amostra de 18.463 crianças/adolescentes, sendo observada uma prevalência de obesidade de 14,1%, sendo discretamente maior em meninos (16,1%) que em meninas (14,95%) (55). Entretanto, não houve diferença entre os sexos na razão de prevalência (RP 1,06; intervalo de confiança - IC95% 0,81-1,4;  $p>0,05$ ) (55).

No ERICA, a obesidade foi avaliada através do IMC e das curvas de Z-score para cada idade, sendo considerada obesidade o Z-score  $>2$  e sobrepeso, o Z-score  $>1$  e  $\leq 2$ . A



prevalência de obesidade em adolescentes de 12 a 17 anos foi 8,4%, sendo maior na região Sul (11,1%) e menor na região Norte (6,6%) (56). A prevalência de sobrepeso foi 17,1%, também maior na região Sul (18,7%) e menor na região Norte (15,3%) (56). Neste estudo, a HAS foi avaliada, encontrando-se maiores prevalências de HAS e obesidade em adolescentes do sexo masculino (56). Os adolescentes obesos apresentaram maior prevalência de HAS (28,4%) que os com sobrepeso (15,4%) ou os eutróficos (6,3%). A fração de HAS atribuível à obesidade foi 17,8% (56).

#### **1.4 Epidemiologia do diabetes em crianças e adolescentes**

Os estudos de prevalência e incidência do DM na infância e adolescência mostram um predomínio do DM1 na maioria dos países, com aumento destas taxas ao longo das últimas décadas (57). Dois grandes registros internacionais investigaram novos casos de DM1 em crianças abaixo de 15 anos: o EURODIAB e o DIAMOND (58,59). Iniciados nos anos 1980s, eles identificaram grandes variações entre diferentes populações, com incidências mais baixas na China e Venezuela (0,1 por 100.000 por ano) e mais elevadas na Finlândia e Sardenha (37 por 100.000 por ano) (57). No Brasil, estima-se que cerca de 5.000 novos casos de DM1 sejam diagnosticados anualmente em crianças e adolescentes abaixo de 15 anos (60). A prevalência de DM1 nesta faixa etária no nosso país corresponde a 70% dos casos da América do Sul e Central (60).

Houve também aumento da incidência e prevalência de DM2 na infância em vários países nos últimos 20 a 30 anos, particularmente em adolescentes, populações indígenas e outras minorias étnicas (61). Alguns fatores podem estar relacionados a este aumento, como a maior prevalência de obesidade, sobrepeso, hábitos alimentares pouco saudáveis e sedentarismo (60). O estudo SEARCH realizado nos EUA mostrou taxas de prevalência de DM2 em adolescentes de 10 a 19 anos de 18 por 100.000 para brancos não hispânicos, 46 para brancos hispânicos, 108 para afro-americanos, e 145 para índios Navajo (61).

Li e colaboradores utilizaram dados de pacientes americanos menores de 18 anos para estimar a prevalência de DM de 2002 a 2013 (62). Eles observaram que a prevalência anual de DM aumentou de 1,86 para 2,82 por 1.000 durante 2002-2013; 1,48 para 2,32 por 1000 para DM1 e 0,38 para 0,67 por 1000 para DM2 em 2002-2006 (62).

Um aspecto importante do aumento da prevalência do DM2 diagnosticado na infância e adolescência reside nas complicações e comorbidades que esses pacientes apresentarão na idade adulta. Estudo observacional publicado em 2017 avaliou as complicações relacionadas ao DM1 e DM2 em 2.018 pacientes americanos diagnosticados antes de 20 anos (63). Foi demonstrado que os pacientes com DM2 apresentaram mais nefropatia diabética, retinopatia e neuropatia periférica quando comparados aos DM1 após quase oito anos de doença (63).

### 1.5 Epidemiologia da síndrome metabólica em crianças e adolescentes

A prevalência de SM tem aumentado na infância e adolescência, em paralelo com a elevação na prevalência de obesidade nestas faixas etárias (27). A obesidade e o sobrepeso são características importantes da SM, assim como o metabolismo anormal da glicose, dislipidemia e HAS. As crianças com SM têm risco aumentado de apresentar SM na idade adulta, e possivelmente, DM2 e DCV (27).

Como dito anteriormente, não há uma definição de SM amplamente aceita para crianças e adolescentes (27). O quadro 1 mostra algumas definições para essa faixa etária.

Quadro 1 – Definições de síndrome metabólica para crianças e adolescentes

Variáveis	Definição pelo IDF para crianças < 10 anos (64)	Definição pelo IDF para idade de 10-16 anos (64)	Cook e colaboradores (65)
<b>Crítérios definidores</b>	Não pode ser diagnosticada nessa faixa etária	Obesidade central e mais 2 dos 4 critérios	≥ 3 critérios
<b>Obesidade central</b>		CA ≥ percentil 90 ou ponte de corte do adulto se menor	CA ≥ percentil 90
<b>HAS</b>		PAS ≥ 130 e/ou PAD ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivo	PA ≥ percentil 90
<b>Hipertrigliceridemia</b>		TG ≥ 150 mg/dL	TG ≥ 110 mg/dL
<b>HDL-c baixo</b>		HDL-c < 40 mg/dL	HDL-c ≤ 40 mg/dL
<b>Hiperglicemia</b>		Glicose ≥ 100 mg/dL ou DM2	Glicose ≥ 110 mg/dL

Legenda: CA, circunferência abdominal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PA, pressão arterial; TG, triglicerídeos; HDL-c, lipoproteína de alta densidade-colesterol; DM2, diabetes mellitus tipo 2; IDF, *International Diabetes Federation*.

Fonte: AL-HAMAD e colaboradores (27)

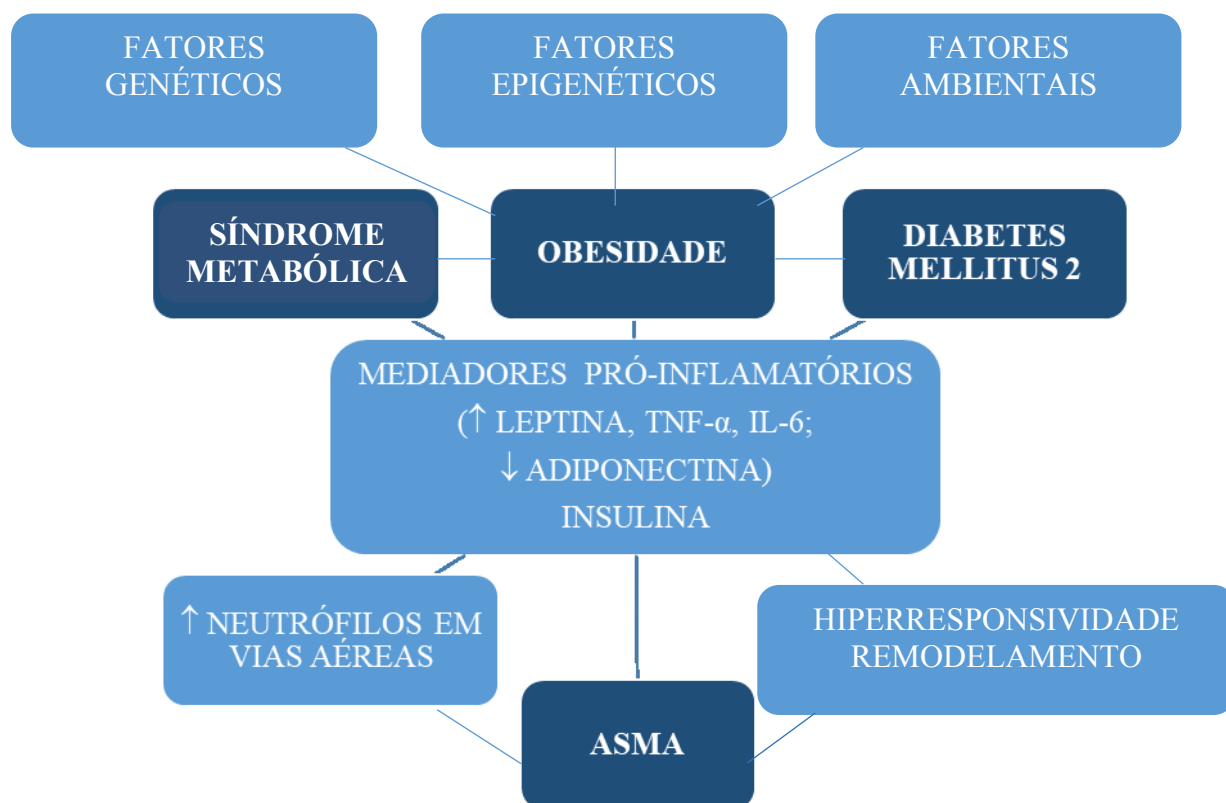
Devido à heterogeneidade nos critérios propostos, os estudos que avaliaram a prevalência de SM em adolescentes apresentaram taxas diferentes que variaram de 2,2% a 52,1%, dependendo de fatores como o local e a metodologia utilizados (19). Uma revisão sistemática encontrou uma prevalência de SM de 3,3% (0%-19,2%) em crianças eutróficas e de 29,2% (10%-66%) em crianças obesas (66).

No ERICA, entre os 37.504 adolescentes que foram submetidos à coleta sanguínea, 50,2% eram do sexo feminino e 54,3% tinham idade entre 15 a 17 anos (o restante tinha 12 a 14 anos) (67). A prevalência de SM nesta amostra foi de 2,6%, sendo discretamente maior em meninos e naqueles de faixa etária mais elevada (67). A prevalência foi mais elevada na região Sul (4,1%). Em escolas públicas, a prevalência de SM foi 3,1% em meninos e 2,6% em meninas, enquanto nas escolas particulares, estas taxas foram de 2,5% em meninos e 1,3% em meninas (67). A prevalência de SM foi mais de seis vezes maior em adolescentes obesos (21,3%) comparados aos com sobrepeso (3,3%) (67).

#### **1.6 Mecanismos fisiopatológicos da relação entre obesidade, diabetes e síndrome metabólica com a asma**

Vários mecanismos patogênicos sobrepostos podem explicar a coexistência de obesidade, DM2 e SM com a asma. Existem fatores genéticos, fisiológicos e ambientais (68). Não há um mecanismo único que seja dominante na relação entre estas condições, e vários fatores podem atuar em diferentes estágios do desenvolvimento do indivíduo, desde o período pré-natal até a idade adulta (68). O desafio é entender como estas condições influenciam a asma e vice-versa. A figura 1 mostra como estes fatores podem se correlacionar na fisiopatologia da asma.

Figura 1 – A obesidade, a síndrome metabólica e o diabetes *mellitus 2* estão relacionados à inflamação sistêmica e das vias aéreas, e ao remodelamento, contribuindo para a patogênese da asma



Fonte: A autora, 2014.

### 1.6.1 Fatores genéticos e epigenéticos

Tantisira e Weiss (6) ressaltam que a asma e a obesidade compartilham determinantes genéticos comuns, como o gene para o receptor beta-adrenérgico localizado no cromossomo 5q, o gene para o TNF- $\alpha$  (69), o receptor beta para glicocorticoide e o gene da leptina (70).

Existem evidências de que a nutrição da gestante possa influenciar na evolução para o fenótipo de asma associado à obesidade no filho através de alterações epigenéticas (68). A obesidade materna foi associada ao risco elevado para RI e asma nos filhos durante a infância (71,72). Além disso, o peso ao nascimento, tanto baixo como alto, aumentam o risco de desenvolvimento de sobrepeso e asma (68). Em particular, o baixo peso ao nascimento é um fator de risco independente para a associação asma-obesidade (73), além de aumentar o risco

para HAS, DM e DCV aos 50 anos de idade (74). Já o aleitamento materno tem sido apontado como um fator protetor tanto para a asma quanto para a obesidade (68,75,76).

### 1.6.2 Mecânica pulmonar

A obesidade pode afetar diretamente a função pulmonar, predominantemente de forma restritiva. Em indivíduos obesos, o tecido mole comprime a caixa torácica, levando à maior frequência respiratória, redução do diâmetro da via aérea periférica, e redução dos volumes pulmonares, o que pode causar dispneia (77).

Outra hipótese que foi sugerida em um trabalho de Forno e colaboradores é a associação de obesidade infantil com disanapse, que seria uma incongruência entre o crescimento pulmonar e das vias aéreas (78). Estes pesquisadores examinaram a relação entre obesidade e disanapse em seis coortes de crianças com e sem asma, e observaram que o sobrepeso e/ou a obesidade foi associada à disanapse tanto nas análises transversais (*odds ratio* - OR: 1,95; IC95% 1,62-2,35) quanto nas longitudinais (OR: 4,31; IC95% 2,99-6,22) (78). A disanapse esteve associada com volumes pulmonares maiores (capacidade vital forçada - CVF, capacidade vital, e capacidade pulmonar total) e fluxos menores (volume expiratório forçado no 1º segundo -VEF1 e fluxo expiratório forçado, fase médio-expiratória) e com indicadores de heterogeneidade na ventilação (78). Além disso, entre as crianças asmáticas e com sobrepeso/obesidade, a disanapse foi associada com exacerbações mais graves da doença (*hazard ratio* – HR: 1,95; IC95% 1,38-2,75) e uso de esteroides sistêmicos (HR: 3,22; IC95% 2,02-5,14) (78).

### 1.6.3 Inflamação sistêmica

A inflamação sistêmica é encontrada na obesidade, DM e asma. Na obesidade, observa-se o aumento dos níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR) e citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6, e também de moléculas de adesão (5,6). Diferentes mecanismos sugerem que a ação pró-inflamatória do tecido adiposo pode levar ao desenvolvimento de inflamação nas vias aéreas e como consequência deste processo, a asma

(5,6). Níveis elevados de PCR, IL-6 e CD163 (marcador de ativação macrófagica) foram associados com uma função pulmonar reduzida (especialmente na asma grave) e inflamação neutrofílica nas vias aéreas (79–81). O TNF- $\alpha$  aumenta a sobrevivência de eosinófilos (82). A IL-6 pode estimular o recrutamento de neutrófilos e a diferenciação da célula T *helper* em Th2 ou Th17 (esta última, na presença de *transforming growth factor  $\beta$*  - TGF- $\beta$ , em português, fator de crescimento transformador  $\beta$ ) (83,84).

As células Th17 estão envolvidas no recrutamento neutrofílico, são corticoide-resistentes, e parecem desempenhar papel importante na asma neutrofílica grave (13). Níveis de células Th2/Th17 se correlacionaram positivamente com hiperreatividade aérea, contagem de eosinófilos e negativamente com o VEF1 (85). Como os pacientes obesos com asma são menos sensíveis ao tratamento com esteroides, tanto as células Th2/Th17 quanto a indução da IL-17 pela IL-6 podem influenciar o desenvolvimento da asma (13).

Foi observado um aumento das células Th17 e da IL-17 em pacientes com DM2 (86), além da elevação das células Th17 em tecido adiposo de pacientes obesos com RI, comparado a pacientes obesos com sensibilidade à insulina ou pacientes magros (87). Estudos com animais demonstraram um papel para as células linfoides inatas do tipo 3 ou *type 3 innate lymphoid cells* (ILC3s) produtoras de IL-17 na asma associada à obesidade (88). Assim, as células Th17 poderiam ter papel tanto na RI quanto na asma e na associação entre ambas as doenças.

#### 1.6.4 Inflamassoma

O inflamassoma *Nod-like receptor protein 3* (NLRP3) é um complexo multiproteico que faz a interface entre o metabolismo e a inflamação (13). Ele pode ser ativado por várias substâncias, desde patógenos até compostos metabólicos, como glicose extracelular elevada, lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-c), acidose extracelular, entre outros (89). Além disso, já foi demonstrado que a disfunção mitocondrial (comum à obesidade, DM e asma) pode ativar o inflamassoma (89).

A ativação do inflamassoma está relacionada à liberação de IL-1 $\beta$  e IL-18, principalmente por células da imunidade inata (13). A IL-1 $\beta$  é importante na manutenção da homeostase do tecido adiposo (13). Entretanto, durante condições inflamatórias, ela leva à

progressão de doenças relacionadas à obesidade (13). Nos pulmões, a IL-1 $\beta$  expande as ILC3s produtoras de IL-17A, que são encontradas em pacientes com asma grave (88).

### 1.6.5 Adipocinas

O tecido adiposo é atualmente considerado um órgão endócrino ativo que secreta vários mediadores, conhecidos como adipocinas (90). Entre eles, estão descritos mediadores pró-inflamatórios (leptina, resistina) e anti-inflamatórios (adiponectina) (91).

A leptina é uma citocina produzida proporcionalmente à massa de tecido adiposo (92), apresentando concentrações 4 a 6 vezes maiores em obesos graves que em indivíduos magros (93). As mulheres e meninas pós-púberes têm concentrações 40-200% maiores que os homens (94). Em condições normais, ela age no hipotálamo como um supressor de apetite, entretanto em obesos parece ocorrer uma resistência à leptina (95). Estudos transversais demonstraram aumento nos níveis circulantes de leptina em crianças obesas comparadas às não obesas (90,91,95).

A leptina possui efeitos na imunidade inata e adaptativa que podem impactar a asma (92). Ela promove a quimiotaxia de neutrófilos e induz ativação de células *natural killer* (NK) e de macrófagos (96). Também interfere na atividade de células Th1 e Th2: aumenta a produção de citocinas Th1, como o IFN- $\gamma$ , mas suprime a produção de citocinas Th2, como a IL-4 (97) e inibe a função das células T reguladoras (92).

As concentrações de leptina no fluido alveolar se correlacionam com os seus níveis séricos (98). Ela pode ser expressa por várias células nos pulmões (epitélio brônquico, células alveolares e macrófagos) (99). Além disso, existem receptores para leptina nas células epiteliais pulmonares e brônquicas e nas células do músculo liso das vias aéreas (99,100). Ela pode contribuir para a patogênese da asma através do remodelamento da via aérea induzido pelo *vascular endothelial growth factor* (VEGF), uma vez que esta adipocina estimula a liberação do VEGF pelas células do músculo liso das vias aéreas (101).

Os níveis de leptina estão elevados em crianças asmáticas de peso normal quando comparados aos de não asmáticas (95,102). Há evidências atuais que sugerem que a leptina possa estar associada à maior prevalência e/ou gravidade de asma, especialmente em meninos pré-púberes, meninas pós-púberes, e mulheres (102,103). Entretanto, grande parte desses

estudos é de natureza transversal e, portanto, a sequência temporal desta associação não pode ser estabelecida (92).

A adiponectina é considerada um mediador anti-inflamatório, pois inibe o *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B, em português, fator nuclear kappa B), a IL-6, e o TNF- $\alpha$ , e aumenta a produção de IL-10 e do antagonista do receptor de IL-1 (92,95). Ela também é responsável pelo aumento da sensibilidade à insulina (91). O tecido adiposo é a principal fonte de adiponectina, porém níveis reduzidos de adiponectina foram encontrados em crianças e adolescentes com obesidade e estão associados a níveis elevados de PCR (92,95).

Níveis baixos de adiponectina também foram associados à asma incidente e desordens metabólicas, apesar destas associações não serem consistentes (104,105). Existem diferenças nas concentrações séricas e distribuição de isoformas entre homens e mulheres, sugerindo que os mecanismos podem ser específicos para cada sexo (106). Outro fator que pode interferir na resposta à adiponectina é o fenótipo do macrófago. Em macrófagos M1, a adiponectina aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12), já em macrófagos M2, ela eleva a produção da IL-10 (107). Assim, apesar dos macrófagos M2 serem prevalentes na asma alérgica, a obesidade está associada ao aumento de M1 no tecido adiposo e, portanto, a adiponectina pode ter um efeito pró-inflamatório nas condições associadas à obesidade (108).

A resistina (ou “resistência à insulina”) é uma citocina pró-inflamatória que recebeu este nome devido à sua habilidade de resistir à ação da insulina (92). Há um número menor de trabalhos sobre uma possível relação entre a resistina e a asma quando comparado aos existentes para leptina e/ou adiponectina e asma (92). Estudos em animais sugerem que a resistina pode induzir inflamação, angiogênese, e proliferação de células musculares lisas, processos que são importantes para a patogênese da asma (109,110). Interessantemente, estudos em humanos mostraram resultados diferentes dos esperados dos estudos *in vitro*. Kim e colaboradores mostraram que as crianças asmáticas atópicas possuíam níveis menores de resistina que as asmáticas não atópicas e controles, e os níveis baixos de resistina foram preditores de asma (103).

#### 1.6.6 Hiperglicemia e hiperinsulinemia

A hiperglicemia e a hiperinsulinemia são consequências da RI e ambas são prevalentes na SM e no DM2 (13). Os efeitos da elevação da glicose e da insulina nos pulmões recebeu



mais atenção após a observação de que adultos com DM (sem asma) possuem uma função pulmonar reduzida, principalmente a CVF, em comparação aos não diabéticos e esta associação foi independente da obesidade (111).

A insulina é um hormônio que tem o potencial de influenciar a estrutura e a função pulmonar em diversos estágios de vida, modulando assim a predisposição para a asma (112). A expressão de receptores de insulina já foi demonstrada em tecido pulmonar (113). Estes receptores são importantes durante o desenvolvimento pulmonar, ocorrendo redução de seus níveis em estágios mais tardios do desenvolvimento fetal (112). Miakotina *et al* mostraram que altos níveis de insulina retardaram o desenvolvimento pulmonar de fetos de mães diabéticas através da inibição de proteína surfactante A (114). Em um estudo canadense, houve maior prevalência de crianças asmáticas nascidas de mães diabéticas (115).

Além dos efeitos da insulina nos pulmões em desenvolvimento, novos estudos têm relatado as ações da insulina nos pulmões maduros, após o surgimento das formulações inalatórias de insulina (112,116). Por exemplo, a insulina inalada em pacientes diabéticos está associada com a redução no VEF1 (116).

A insulina é capaz de desviar a resposta celular T efetora em direção a uma resposta Th2 (117), além de promover a sobrevivência e a degranulação mastocitária, o que facilitaria a broncoconstrição (118). Outra contribuição da insulina no desenvolvimento da asma seria sua atuação como fator de crescimento, aumentando a massa do músculo liso das vias aéreas e, conseqüentemente a hiperresponsividade brônquica (112). Existem receptores do *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) no músculo liso de vias aéreas de modelos animais e sua estimulação provocou proliferação do músculo liso (119). Estes dados sugerem que a insulina poderia levar ao aumento da contratilidade da via aérea, proliferação celular e fibrose, resultando num fenótipo asmático (112).

A hiperglicemia também pode estar relacionada à patogênese da asma. Foi observado, *in vitro*, que concentrações elevadas de glicose nos pulmões podem promover hiperresponsividade das células musculares lisas das vias aéreas aos agentes contráteis e aumentar a liberação de cálcio intracelular (120).

Desse modo, as ações da insulina e da glicose cronicamente aumentadas poderiam levar à hiperresponsividade brônquica, além do remodelamento das vias aéreas e, portanto, contribuir para a redução da função pulmonar e asma incidente em pacientes com DM (13).

### 1.6.7 Disfunção do metabolismo da arginina e do óxido nítrico

A L-arginina é um aminoácido semiessencial que participa da homeostase celular (121). Ela é substrato de diversas vias enzimáticas, como a síntese de óxido nítrico (ON), creatina, agmatina, ornitina, glutamato, prolina, poliamina e dimetilargininas, incluindo a *asymmetric dimethyl arginine* (ADMA) (122). A produção de ON ocorre através da família de isoenzimas ON sintase (NOS), e pode ser afetada pela competição entre a via da NOS e da arginase (121). Mais recentemente, foi demonstrado que a produção de ADMA, que é um inibidor endógeno da NOS, pode modificar a síntese de ON e o tônus da via aérea na asma (123).

A família NOS de isoenzimas inclui a NOS1 (NOS neuronal, nNOS), a NOS2 (NOS induzível, iNOS) e a NOS3 (NOS endotelial, eNOS). A NOS também está presente na mitocôndria (NOSmt), que é uma variante da NOS1 (122). A depleção de L-arginina pode levar as isoformas NOS a produzirem superóxido que combina com o ON para produzir peroxinitrito. Assim, a redução da disponibilidade da L-arginina causa diminuição da liberação de ON e aumento da síntese de espécies oxidativas e nitrosativas (122).

A disfunção do metabolismo do ON ocorre na asma e nas desordens metabólicas (13). A SM é associada com a alteração de uma variedade de tipos celulares, incluindo as células endoteliais (CE), células epiteliais renais e epitélio glandular, e especula-se que as células do epitélio de vias aéreas também estejam modificadas (124). O endotélio intacto libera localmente óxido nítrico através da eNOS, regulada pela L-arginina. O ON em pequenas quantidades induz à vasodilatação local, sendo conhecido como fator de relaxamento dependente do endotélio (121). Entretanto, a função do ON no sistema respiratório é paradoxal, uma vez que em altas concentrações pode causar dano ao epitélio e edema na mucosa (121).

As CE participam da resposta imune, expressando *Toll-like receptors* (TLRs) que quando ativados induzem à expressão de moléculas de adesão, iNOS, endotelina, IL-1, além de outras moléculas com ações inflamatórias (125). A iNOS aumenta a síntese de ON local que, na presença de oxigênio produz compostos nitrogenados reativos, levando a estresse oxonitrosativo e causando modificação e inibição de diversas proteínas importantes para a função celular (125). O pulmão do paciente asmático pode apresentar um estado de maior catabolismo da L-arginina com depleção da eNOS (125).

A obesidade, a SM, as DCV e a asma foram associadas a níveis elevados de ADMA, que inibe todas as isoformas de NOS (123,126,127). A eNOS é importante para a vasodilatação local, e sua inibição pela ADMA pode levar à disfunção endotelial, risco aumentado de aterosclerose, e outras DCV (13). Além disso, a ADMA elevada pode direcionar a NOS para formar superóxido ao invés de ON e causar estresse oxidativo, dano e disfunção mitocondrial (13). A relação arginina/ADMA pulmonar está alterada em asmáticos comparados aos não asmáticos, e a ADMA do escarro se correlaciona inversamente com o ON exalado (123).

Outro mecanismo que pode afetar o desenvolvimento da asma em resposta à inibição da NOS é a maior disponibilidade da L-arginina para a arginase-1/arginase-2, resultando numa maior produção de poliaminas e prolina (121). As poliaminas podem aumentar a hiperresponsividade das vias aéreas e induzir a sobrevivência de eosinófilos (128,129). A prolina é um precursor de colágeno, importante para o remodelamento da via aérea (129). Indivíduos obesos possuem expressão aumentada de arginase-1 em células mononucleares (130) e ratos hiperglicêmicos têm a expressão elevada de arginase-1 e arginase-2 em arteríolas musculares (131). Estudos com modelos animais de inflamação alérgica das vias aéreas demonstraram que a inibição da arginase melhorou a inflamação pulmonar, reduziu a eosinofilia das vias aéreas e peribrônquica, e diminuiu a produção de citocinas Th2 (IL-4, IL-13) e eotaxinas (132,133). Além disso, esta inibição reduziu as características de remodelamento da via aérea, incluindo proliferação do músculo liso das vias aéreas e acúmulo de colágeno subepitelial (132,133).

Assim, o desequilíbrio no metabolismo da L-arginina leva à deficiência de ON e broncoconstrição, através do aumento da atividade da arginase ou do acúmulo de inibidores da NOS como a ADMA (121).

#### 1.6.8 Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial foi sugerida como um mecanismo patogênico comum à obesidade, SM e asma (134). Por outro lado, a restauração do número e da função mitocondrial pode levar à recuperação da bioenergia normal com melhora dessas condições (134).

Em indivíduos obesos, o excesso de calorias e a redução da atividade física sobrecarregam a mitocôndria, levando à produção exagerada de espécies reativas de oxigênio, dano aos componentes mitocondriais e perda da mitocôndria (134). A disfunção mitocondrial resulta na oxidação incompleta de ácidos graxos e aumento dos lipídios circulantes. Alguns lipídios circulantes inibem a sinalização da insulina e podem promover a RI (135). Assim, forma-se a base para a tríade de obesidade, dislipidemia e hiperglicemia, resultando na SM.

A asma está associada ao estresse oxidativo, que pode ser parcialmente derivado da disfunção mitocondrial, mas também pode acelerar esta disfunção (13). Conforme dito anteriormente, a iNOS pode sintetizar altos níveis de ON que, na presença de espécies reativas de oxigênio, leva à geração de espécies reativas de nitrogênio mais tóxicas. O estresse oxo-nitrosativo leva à modificação covalente e inibição de várias proteínas celulares (124,136). Essas alterações são observadas na SM, e estão associadas à disfunção de organelas como o retículo endoplasmático e a mitocôndria, gerando lesão e morte celular (124). Recentemente, foi demonstrado em um modelo murino de asma que as mitocôndrias das células epiteliais das vias aéreas exibem morfologia anormal e função reduzida (137). Além disso, num modelo murino semelhante, foi observado que a disfunção mitocondrial exacerba a resposta alérgica (138). As citocina IL-4 e a inflamação alérgica levam ao aumento da ADMA, que altera o metabolismo do ON e, portanto, reduz a função mitocondrial (139,140).

Entretanto, há poucos estudos em humanos evidenciando um papel causal da disfunção mitocondrial na asma (134). Alguns estudos genéticos sugerem um componente mitocondrial para a asma (141). Porém, não se sabe quais aspectos da função ou disfunção mitocondrial contribuem para o fenótipo asmático, especialmente ao longo do espectro de asma leve a grave (134).

#### 1.6.9 Alterações no microbioma

As modificações da microbiota intestinal e pulmonar podem explicar a relação entre asma e obesidade (142). O trato gastrointestinal (TGI) humano possui mais de 100 trilhões de bactérias, principalmente no cólon (142). O genoma dessas bactérias (microbioma) possuem competências que os humanos não têm. Por exemplo, são capazes de produzir ácidos graxos

de cadeia curta e sintetizar micronutrientes, como a vitamina K e algumas vitaminas do complexo B (142).

A microbiota do intestino distal está alterada na obesidade humana e murina (142). Comparado aos indivíduos magros, os obesos têm menor diversidade de comunidades bacterianas (143,144). Os camundongos obesos apresentam maior proporção de bactérias *Firmicutes* em relação a *Bacteroidetes* (145).

Existem várias consequências para as modificações nas populações bacterianas relacionadas à obesidade. O “microbioma obeso” parece contribuir para a inflamação do tecido adiposo e outras condições ligadas à obesidade, incluindo o DM2 e a esteatose hepática não alcoólica (146,147). Interessantemente, mesmo em humanos, a transferência de microbiota intestinal de indivíduos não diabéticos para diabéticos resulta na melhoria da sensibilidade insulínica que persiste por semanas (148). Além disso, vários tratamentos com probióticos impactam tanto a inflamação sistêmica quanto a RI associada à obesidade em camundongos (149).

As alterações na microbiota não são apenas causadas pela obesidade, mas também a promovem (142). Camundongos *germ-free* não desenvolvem obesidade quando submetidos à dieta hipercalórica, mas se tornam obesos após reconstituição bacteriana (150).

Há evidências de que a microbiota intestinal também possa influenciar alguns fenótipos de asma, inclusive a asma alérgica (142). O uso de antibióticos, tanto no período pré-natal quanto pós-natal, está associado ao risco aumentado de asma (151). A microbiota intestinal pode interferir com os sistemas imunológicos intestinal, pulmonar e sistêmico (142). As modificações na microbiota intestinal associadas à obesidade têm a habilidade de afetar as células intestinais produtoras de IL-17A, o que é relevante na asma associada à obesidade (142).

Os hábitos alimentares afetam a microbiota intestinal. A ingestão de fibras aumenta a produção de ácidos graxos de cadeia curta e, conseqüentemente, inibe a inflamação alérgica nas vias aéreas (152). Por outro lado, como a obesidade geralmente resulta da ingestão de alimentos hipercalóricos e com baixo teor de fibras, o consumo de determinados alimentos pode influenciar tanto a obesidade quanto a asma (153).

A obesidade também tem o potencial de modificar a microbiota pulmonar (142). A hiperlipidemia e a hiperglicemia que geralmente acompanham a obesidade são capazes de aumentar as concentrações de lipídios e glicose no fluido pulmonar, criando ambientes que favorecem o crescimento de determinadas bactérias (142). O colapso da via aérea que

frequentemente acompanha a obesidade pode criar nichos hipóxicos que afetam a sobrevivência bacteriana (142).

Assim, as alterações na microbiota intestinal e pulmonar poderiam desempenhar um papel relevante na relação entre a asma e a obesidade, e outros distúrbios metabólicos, como o DM2 e a SM.

Concluindo, existem diversos fatores que se inter-relacionam para explicar a coexistência da asma e obesidade, DM2 e SM. O quadro 2 resume os diferentes fatores e mecanismos patogênicos envolvidos nessa relação.

Quadro 2 – Mecanismos patogênicos da relação entre obesidade, diabetes *mellitus* 2 e síndrome metabólica com a asma

<b>Mecanismos</b>
Fatores genéticos / epigenéticos
Mecânica pulmonar
Inflamação sistêmica / inflamassoma
Adipocinas
Hiperglicemia e hiperinsulinemia
Alteração do metabolismo da arginina e óxido nítrico
Disfunção mitocondrial
Alteração do microbioma (disbiose)

Fonte: A autora, 2017.

### 1.7 Estudos de associação entre asma e obesidade

A asma e a obesidade são duas epidemias globais, com aumento de prevalência em crianças e adolescentes (1,48,49,51,52). Considerando a frequência de ambas as doenças, as comorbidades associadas a elas e os mecanismos fisiopatológicos comuns, diversos estudos procuraram investigar a associação entre estas condições em crianças (154–160) e adultos (77,161–163). A maioria deles utiliza o IMC como ferramenta para diagnosticar a obesidade e muitos se baseiam no questionário ISAAC para o diagnóstico de asma.

O questionário ISAAC é um instrumento importante de pesquisa, padronizado para duas faixas etárias (6 a 7 anos e 13 a 14 anos) e validado em diversos países (164). Apresenta boa correlação com medidas objetivas de avaliação da asma, como hiperresponsividade

brônquica e provas de função pulmonar. Entretanto, apesar de ser uma boa ferramenta a nível populacional, como o diagnóstico se baseia no relato dos pais (6-7 anos) ou dos adolescentes (13-14 anos), deve ser considerada a possibilidade dos sintomas respiratórios estarem relacionados às dificuldades fisiológicas da própria obesidade e não à asma. Isto é fundamental quando tratamos de obesidade relacionada à asma, pois pode haver erro diagnóstico.

Outro aspecto a ser avaliado é o desenho do estudo. A maior parte deles é transversal e, portanto, não se pode inferir a causalidade entre as doenças. A tabela 1 apresenta informações sobre alguns estudos observacionais seccionais que avaliaram a associação entre asma e sobrepeso/obesidade em crianças e adolescentes (154–160). Os estudos mostraram que houve associação entre asma e obesidade, e em uma parcela dos trabalhos houve associação somente (ou mais forte) para o sexo feminino.

Tabela 1 – Informações sobre estudos observacionais seccionais que avaliaram a associação entre asma e sobrepeso/obesidade em crianças e adolescentes (continua)

Estudo	Faixa etária	Local	Critério para asma	Critério para obesidade	Resultados
Figueroa-Muñoz et al, 2001 (154)	4-11 anos (n=18.218)	Reino Unido	Presença de pelo menos 1 crise de asma no último ano ou se teve sibilância em algum momento	Aferição de peso e estatura com balança digital e estadiômetro; obesidade (IMC) e pregas cutâneas (subescapular e tríceps)	Prevalência de asma (17,3%). Houve associação entre asma e IMC (OR: 1,28; IC95% 1,11 a 1,48), sendo maior em meninas (OR: 1,56; IC95% 1,14-2,14).
Cassol et al, 2005 (155)	13-14 anos (n=4.010)	Brasil (RS)	Questionário ISAAC (escrito)	Aferição de peso e estatura com balança digital e fita antropométrica; sobrepeso e obesidade (IMC)	Prevalência de obesidade: 6,4%. Houve associação entre IMC < P95 e sibilos alguma vez na vida (OR: 0,83; IC95% 0,61-0,99) e sibilos após exercício (OR: 0,74; IC95% 0,55-0,99).
Kuschnir et al, 2009 (156)	13-14 anos (n=2.858)	Brasil (RJ)	Questionário ISAAC (escrito)	Aferição de peso e estatura com balança digital e fita antropométrica; sobrepeso e obesidade (IMC)	Prevalência de asma (13,3%) e de sobrepeso (16,1%). Asma foi associada ao sobrepeso (OR: 1,51; IC95% 1,07-2,13) apenas em meninas.
Visness et al, 2010 (157)	2-19 anos (n=16.074)	EUA	Diagnóstico médico de asma; atopia (IgE específica positiva para um alérgeno)	Aferição de peso e estatura; sobrepeso e obesidade (IMC)	Prevalência geral de asma (9,6%); entre atópicos (15,8%) e não-atópicos (6,4%); sobrepeso (15%) e obesidade (16,2%). Houve associação entre obesidade e asma (OR: 1,68; IC95% 1,33-2,12), sendo maior para não-atópicos (OR: 2,46; IC95% 1,21-5,02) que para atópicos (OR: 1,34; IC95% 0,7-2,57).
Silva et al, 2013 (158)	6-12 anos (n=1.500)	Brasil (BA)	Questionário ISAAC (escrito)	Aferição de peso e estatura com balança digital e estadiômetro; sobrepeso e obesidade (IMC); circunferência abdominal (CA) e razão cintura-estatura (RCE)	Prevalências: sibilos nos últimos 12 meses (10,6%), sobrepeso (16,2%) e obesidade central (10,5%). A obesidade foi associada a sibilos pelo IMC (OR: 1,61; IC95% 1,02-2,68); CA (OR: 1,78; IC95% 1,30-3,07) e RCE (OR: 2,01; IC95% 1,11-3,65)



Tabela 1 – Informações sobre estudos observacionais seccionais que avaliaram a associação entre asma e sobrepeso/obesidade em crianças e adolescentes (continuação)

<b>Estudo</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Local</b>	<b>Critério para asma</b>	<b>Critério para obesidade</b>	<b>Resultados</b>
Willeboordse et al 2013 (159)	6-16 anos (n=39.316)	Holanda	Questionário ISAAC (online)	Relato de peso e altura (pelos pais); sobrepeso e obesidade (IMC)	Prevalências: asma (8%), sobrepeso (15%) e obesidade (2%). O IMC-DP foi relacionado à asma ativa (OR: 1,29; IC95% 1,14-1,45). Quando estratificado por sexo, houve associação positiva somente pra meninas (OR: 1,31; IC95% 1,13-1,51).
Alvarez Zallo et al 2017 (160)	6-7 anos e 13-14 anos	Espanha	Questionário ISAAC (escrito)	Relato de peso e altura (pelos pais ou participantes); sobrepeso e obesidade (IMC)	Prevalência de sobrepeso e obesidade foi 18,6% e 5,2% em crianças 6-7 anos e 11,4% e 1,1%, em adolescentes de 13-14 anos, respectivamente. Houve associação entre asma e obesidade apenas nas crianças (6-7 anos), com OR para asma ativa de 2,56 (1,54-4,28) e esta associação foi mais forte em meninas, com OR para asma ativa de 3,2 (1,65-6,19).

IMC, índice de massa corpórea; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; ISAAC, *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*; CA, circunferência abdominal; RCE, razão cintura-estatura; DP, desvio-padrão.

Fonte: A autora, 2017.

Por outro lado, estudos longitudinais e mesmo algumas revisões sistemáticas e meta-análises evidenciaram que a obesidade é fator de risco para o desenvolvimento de asma, especialmente entre mulheres (77,165). Em 1999, Camargo e colaboradores publicaram uma das primeiras análises prospectivas demonstrando a relação entre obesidade e asma e que a obesidade era um fator de risco importante para a asma em mulheres (32). Em adultos, uma meta-análise mostrou que o risco de asma foi 1,2 para homens com sobrepeso; 1,43 para homens obesos; 1,25 para mulheres com sobrepeso e 1,78 para mulheres obesas (166). Outra

meta-análise de estudos prospectivos com adultos quantificou a relação entre categorias de IMC e a asma incidente (167). Houve efeito dose-resposta, observando-se OR de 1,38 (IC95% 1,17-1,62) para sobrepeso versus peso normal, e OR de 1,92 (IC95% 1,43-2,59) para obesidade versus peso normal (167). Neste estudo, uma taxa similar para asma incidente devido a sobrepeso/obesidade foi encontrada em homens (OR: 1,46; IC95% 1,05-2,02) e mulheres (OR: 1,68; IC95% 1,45-1,94;  $p=0,232$ ) (167).

Essa associação também foi avaliada através de estudos longitudinais em faixas etárias mais jovens. Noal *et al* publicaram uma revisão sistemática investigando a relação entre o estado nutricional na infância e a incidência ou persistência de asma na adolescência (168). Foi observado que, apesar do papel do sexo não estar bem definido nessa faixa etária, a obesidade precede, e está associada à persistência e intensidade dos sintomas da asma (168). Outra revisão sistemática com meta-análise realizada com população pediátrica incluiu estudos de coorte e examinou se o peso elevado ao nascimento, ou durante a infância, tinha influência sobre o desfecho de asma (169). Encontrou-se um aumento de 50% no risco relativo (RR) de asma em pacientes com alto peso na infância (RR: 1,5; IC95% 1,2-1,8) e um RR de 1,2 (IC95% 1,1-1,3) em crianças com alto peso ao nascimento (169). Por último, Egan e colaboradores também avaliaram em uma meta-análise a associação entre sobrepeso/obesidade (definidos por IMC) em participantes menores de 18 anos e o diagnóstico de asma incidente por médico, um ano após a medida do IMC (170). O sobrepeso foi associado ao risco de asma (RR: 1,35; IC95% 1,15-1,58) e a obesidade também (RR: 1,50; IC95% 1,22-1,83), tanto em meninos quanto em meninas (170).

Concluindo, os indivíduos obesos, de diferentes faixas etárias (crianças, adolescentes e adultos) estão sob risco aumentado de asma. O papel do sexo sobre esta associação está melhor definido em adultos, com mulheres apresentando maior risco.

## **1.8 Estudos de associação entre asma e diabetes**

A fisiopatologia do DM1 é diferente do DM2. O DM1 é uma doença autoimune, enquanto o DM2 está relacionado à obesidade, RI e inflamação sistêmica (22). Nessa revisão, será abordada especialmente a relação entre asma e esta última condição.

Alguns estudos epidemiológicos investigaram a associação entre asma e DM em adultos, com enfoque no DM2 (41,171). No *Women's Health Study* (composto apenas de mulheres) e no *Singapore Chinese Health Study*, ambos prospectivos, houve aumento no risco de DM2 em pacientes com asma, com RR de 1,5 e 1,25, respectivamente, após ajuste para IMC (41,171).

Ehrlich e colaboradores realizaram uma investigação através de coorte retrospectiva procurando avaliar a incidência de asma e outras doenças pulmonares em pacientes adultos com e sem DM (172). Eles observaram que a incidência de asma foi maior no grupo com DM comparado aos controles (HR 1,08 IC 95% 1,03-1,12) (172). Outro estudo de coorte retrospectiva teve como objetivo determinar as associações entre a asma e condições pró-inflamatórias, como DM e doença coronariana (173). Foi observado que a asma esteve associada ao aumento no risco do DM (HR 2,11 IC 95% 1,43-3,13) e da doença coronariana (HR 1,47 IC 95% 1,05-2,06) (173).

Um grupo de pesquisadores dinamarqueses procurou examinar a relação entre asma, DM2 e IMC elevado em gêmeos adultos (40). Foi demonstrado que o risco de asma estava aumentado em indivíduos com DM2 quando comparado aos não diabéticos (40). Este resultado permaneceu significativo mesmo após ajuste para idade, IMC, tabagismo, sintomas de bronquite crônica e zigosidade, com OR = 1,70 (1,07-2,7) para homens e OR = 1,88 (1,24-2,85) para mulheres (40).

Na população de crianças e adolescentes, grande parte dos estudos avaliou a associação entre o DM1 e as doenças atópicas (asma, rinite e eczema atópico) (37-39,174,175). Entretanto, os estudos mostraram resultados divergentes, alguns com associação negativa (38,174) e outros, sem associação (175) ou relação positiva (37,39), principalmente quando se tratou da asma.

Considerando o aumento da prevalência do DM2 na adolescência, cabe ressaltar a relevante questão da associação entre a asma e este tipo de diabetes nessa faixa etária (61). Um estudo transversal utilizando dados do SEARCH avaliou a prevalência de asma em crianças e adolescentes com DM1 e DM2 nos EUA (42). Observou-se que a prevalência de asma em pacientes com DM foi de 10,9%, sendo maior na população com DM2 (16,1%) em comparação a com DM1 (10,0%) (42). Além disso, a asma foi associada a um pior controle glicêmico nos pacientes com DM1 (42).

A associação asma-diabetes parece ser mais forte para adultos que para crianças, e para participantes obesos comparados aos não obesos (41). Os dados atuais sugerem que a conexão entre asma e DM existe e que ambas as doenças aumentam o risco uma da outra.

### 1.9 Estudos de associação entre asma e síndrome metabólica

A obesidade central (CA aumentada) é um dos componentes principais da SM, que é um conjunto de fatores que aumentam o risco de DCV. A relação da asma com a obesidade já foi extensivamente estudada, conforme detalhado em item anterior. Entretanto, a associação de cada um dos componentes da SM (hiperglicemia, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo e HAS) com a asma foi menos estudada e há um número menor ainda de trabalhos sobre a associação da SM (como síndrome) com a asma.

Em adultos, o estudo *Nord-Trøndelag Health Study* (HUNT) foi baseado numa coorte retrospectiva de 1995 a 2008 com 23.191 participantes e demonstrou que a SM foi um fator de risco para a asma incidente (OR: 1,57; IC95% 1,31-1,87) (176). A CA aumentada e a hiperglicemia (ou diabetes) foram os componentes da SM que permaneceram associados à asma após ajuste para os outros componentes metabólicos, com OR de 1,62 (IC95% 1,36-1,94) e 1,43 (IC95% 1,01-2,04), respectivamente (176).

O *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) também foi realizado a partir de uma coorte prospectiva com 4.619 participantes seguidos por mais de 25 anos (177). Ele mostrou que a adiposidade abdominal, PA elevada, e a hiperglicemia (ou DM) estiveram associados à asma incidente (177). Entretanto, após ajuste para o IMC, essas associações perderam significância estatística, evidenciando que o IMC foi um fator de risco independente para asma em mulheres (177).

Ainda com população adulta, um estudo transversal com 85.555 trabalhadores espanhóis observou que a CA elevada, TG aumentados e baixo HDL-c estiveram significativamente associados com sibilância (178), e uma pesquisa com 121.965 habitantes de Paris mostrou associação entre a disfunção pulmonar e a SM, e a obesidade abdominal foi o melhor preditor desse desfecho, com resultados semelhantes para ambos os sexos (179).

Outras duas investigações mostraram que a RI esteve associada à prevalência de atopias e asma atópica (180), assim como sintomas asmáticos em uma coorte de adultos dinamarqueses (35). Entretanto, Ma e colaboradores, utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), não observaram associação entre asma e RI (OR=1,26; IC95%:0,8-1,98) (181). Nesta população de adultos americanos, a obesidade foi associada à asma atópica (OR=2,04; IC95%:1,37-3,03) e não atópica (OR=2,5; IC95%:1,2-5,2) (181).

Em relação a crianças e adolescentes obesos, uma coorte retrospectiva evidenciou que pacientes obesos mórbidos asmáticos tinham maior grau de RI que obesos mórbidos não asmáticos (182). Outro estudo prospectivo realizado com crianças e adolescentes obesos mostrou associação entre RI e asma alérgica (183).

Cottrell e colaboradores realizaram um trabalho transversal com 17.994 crianças americanas de 4 a 12 anos de idade e observaram que os obesos e obesos mórbidos possuíam maior prevalência de asma (184). Além disso, os níveis de TG e de acantose nigricans estiveram associados à prevalência de asma, independente do peso (184). Outro estudo em Taiwan com adolescentes de 10 a 15 anos também evidenciou a associação entre asma e dislipidemia (185). Os obesos asmáticos tinham maiores níveis de CT e LDL-c quando comparados aos não obesos asmáticos e controles obesos e não obesos (185). Vinding *et al* analisaram os perfis lipídicos de crianças dinamarquesas de 5 a 7 anos em relação à asma, função pulmonar e sensibilização alérgica (186). Eles observaram que altos níveis de LDL-c estiveram associados à asma e obstrução das vias aéreas e que altos níveis de TG foram associados à sensibilização alérgica e uma tendência para níveis aumentados de fração exalada de óxido nítrico (FeNO) (186).

Forno e colaboradores avaliaram 1.429 adolescentes americanos e demonstraram que a RI esteve associada à redução do VEF1 e da CVF, e a SM foi associada a uma menor relação VEF1/CVF (187). Estes achados foram significativos apenas em adolescentes com sobrepeso ou obesidade, sendo mais nítidos em pacientes asmáticos (187). Um trabalho prospectivo com 443 adolescentes da Cidade do México mostrou maior prevalência de SM entre obesos asmáticos que obesos não asmáticos (188). Entretanto, esta associação foi significativa apenas para adolescentes do sexo masculino (188).

Coletivamente, estes estudos sugerem que, a hiperinsulinemia e a dislipidemia, que são precursores silenciosos do diabetes e da DCV, poderiam estar associadas ao desenvolvimento da asma, e confundir a relação epidemiológica entre obesidade e asma (189). Assim como observado para o DM, a associação entre asma e SM parece ser mais evidente em adultos que crianças e adolescentes. Entretanto, algumas alterações metabólicas como a RI e a dislipidemia já estão relacionadas à asma, especialmente em crianças e adolescentes obesos.

## 2 JUSTIFICATIVA

Existe um aumento mundial da prevalência de asma (48,49), obesidade (51,52), DM (57,61) e SM (27) em crianças e adolescentes. Evidências crescentes demonstram a associação da asma com a obesidade, o DM e a SM, tanto do ponto de vista epidemiológico quanto fisiopatológico (3,5,6,15,16,68). Assim como a asma, os precursores da DCV, que compõem a SM, podem estar presentes desde a infância e adolescência, e podem elevar o risco de asma já nessa fase da vida (124).

Diversos estudos investigaram a associação entre asma e obesidade em crianças, adolescentes e adultos (154–163,167–170). Por outro lado, os estudos que avaliaram a associação entre asma e DM (37–42,171–173), ou asma e SM (176,177,187,188), são mais escassos e com resultados divergentes. Considerando o aumento da prevalência destas condições em crianças e adolescentes, e o papel das mesmas como fatores de risco cardiovascular, nesta fase da vida e na fase adulta, torna-se muito relevante o seu estudo na população de adolescentes.

O *Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes* (ERICA) é um estudo transversal multicêntrico nacional de base escolar, cujo objetivo foi estimar a prevalência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes brasileiros de 12 a 17 anos (43). Nesta pesquisa realizada nos anos de 2013 e 2014, os adolescentes também responderam ao questionário escrito padronizado módulo asma do ISAAC para estimar a prevalência de asma nesta população.

A partir dos dados do ERICA e em função do exposto acima, apresentamos como proposta principal de pesquisa o estudo da associação entre a asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros. A hipótese é que existe associação entre asma e SM e/ou alguns de seus componentes em adolescentes brasileiros, considerando o que já foi abordado nas seções anteriores. Além da escassez de pesquisas sobre o tema em nosso país, a partir do conhecimento de seus resultados, esperamos desenvolver estratégias mais eficazes de diagnóstico e prevenção destas doenças na adolescência, além de possibilitar um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos comuns a estas condições nesta faixa etária.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Avaliar a associação entre asma e sua gravidade com:

- Obesidade
- CA elevada
- Hiperglicemia
- RI
- HAS
- Dislipidemia
- SM

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional transversal.

### 4.2 População do estudo

A amostra do ERICA foi composta por aproximadamente 85 mil estudantes de 12 a 17 anos, de escolas brasileiras, públicas e particulares, distribuídas pelas 273 cidades participantes, incluindo todas as capitais (43). A população foi estratificada em 32 estratos: 27 capitais e 5 estratos compreendendo os municípios de cada uma das 5 regiões geográficas brasileiras (43).

Após a estratificação geográfica, duas seleções foram realizadas: escolas e turmas (43). A seleção das escolas em cada estrato geográfico foi realizada considerando-se o tamanho da escola (probabilidade proporcional ao tamanho) e a distância da capital (43). O objetivo foi selecionar mais escolas próximas à capital, de modo a reduzir os custos e facilitar a logística (43). Todas as escolas foram classificadas em urbanas ou rurais e em públicas ou privadas. Foram selecionadas 1.251 escolas de 124 municípios brasileiros (43).

Num segundo estágio, 3 turmas de cada escola foram selecionadas (43). Apenas as classes de 7º, 8º, e 9º anos do ensino fundamental e de 1º, 2º e 3º anos do ensino médio eram elegíveis (43). A seleção de cada turma foi feita de forma randomizada (43).

Em cada turma selecionada, todos os estudantes foram convidados a participar de uma pesquisa que envolvia entrevistas e medidas antropométricas e de PA (43). Como o jejum era necessário para a coleta sanguínea, apenas aqueles que estudavam pela manhã foram convidados a participar desta etapa da pesquisa (43). Foi assegurada a permissão da escola e dos responsáveis.



### 4.3 Amostra

O cálculo do tamanho amostral foi realizado da seguinte forma: a prevalência de SM entre os adolescentes de 4% foi usada (tendo em vista que o objetivo principal do ERICA era estimar a prevalência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes), com um erro absoluto máximo de 1% e um IC de 95% (43). Utilizando estes parâmetros, o tamanho amostral aleatório simples seria estimado em 1.475 adolescentes (43). Considerando que a amostra é agrupada por escola e turma, um efeito de desenho de 3 foi utilizado, gerando uma amostra de 4.425 adolescentes (43). Como as estimativas com precisão controlada tinham que ser produzidas para 12 domínios (6 idades x 2 sexos), foi estimado que o tamanho amostral geral deveria ser de 74.340 indivíduos (43).

A alocação do tamanho amostral pelos 32 estratos foi realizada proporcionalmente à população de cada estrato, de acordo com o Censo Educacional Brasileiro de 2009 (revisado em 2011) (43).

De todos os participantes, cerca de 44.000 foram submetidos a coletas de sangue para realização de exames bioquímicos (CT, LDL-c, HDL-c, TG, glicose de jejum, hemoglobina glicada – HbA1c e insulina de jejum) (43).

A amostra do presente estudo foi constituída pelos adolescentes que participaram da coleta de sangue e tinham dados completos no questionário e nas medidas antropométricas e de PA.

### 4.4 Critérios de inclusão e exclusão

#### 4.4.1 Inclusão

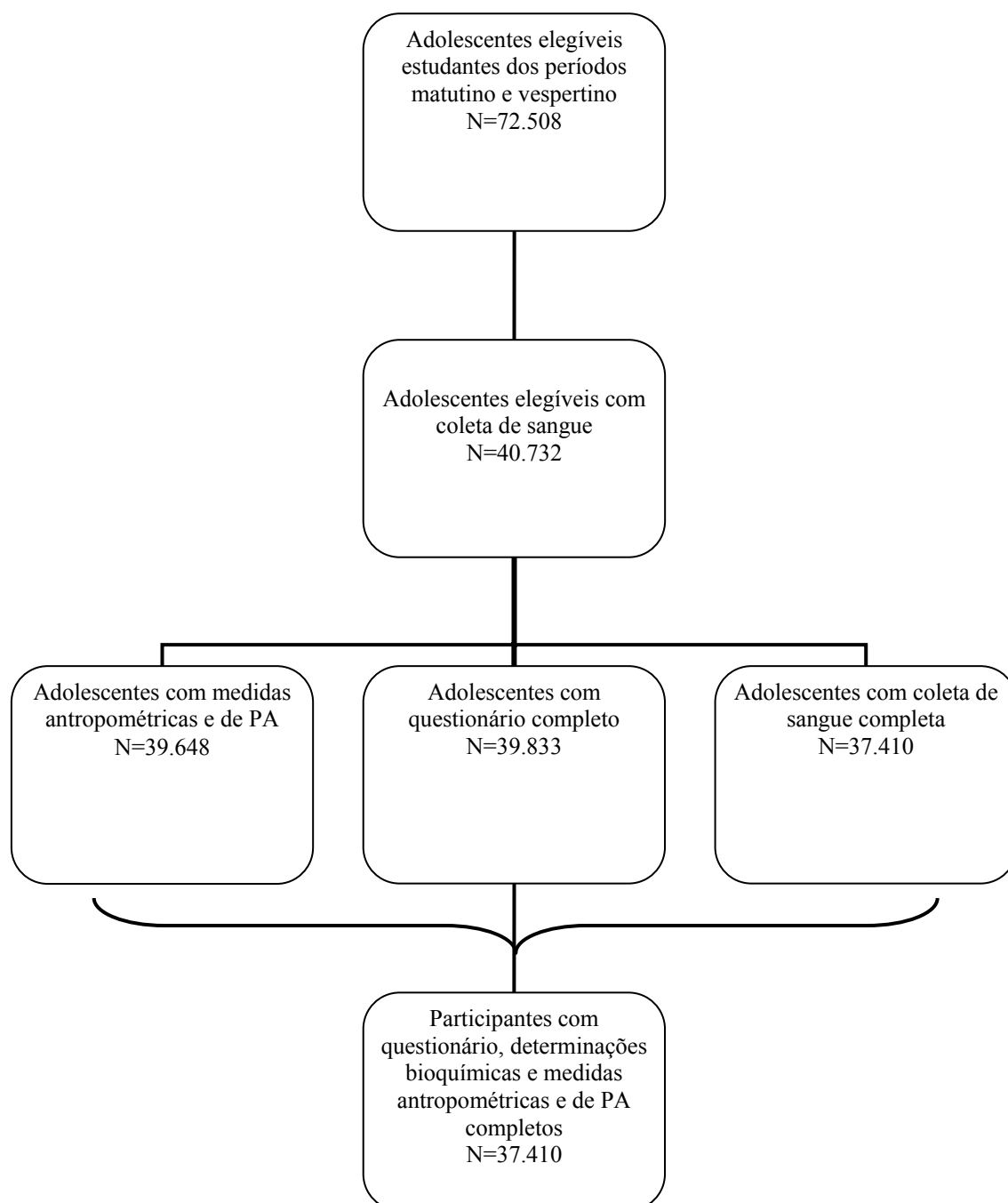
- Possuir 12 a 17 anos.
- Estudar em escolas públicas ou privadas.
- Ter participado da coleta de sangue.

#### 4.4.2 Exclusão

- Ser gestante.
- Ser portador de deficiências físicas que impossibilitassem as medidas antropométricas.

A figura 2 apresenta um fluxograma com a seleção dos participantes do estudo.

Figura 2 – Fluxograma dos participantes com dados completos no questionário, medidas antropométricas e de PA e determinações bioquímicas utilizadas para definir SM



Fonte: A autora, 2017.

## 4.5 Instrumentos e medidas

### 4.5.1 Questionários

Foram aplicados três questionários durante o ERICA: um para adolescentes, um para os pais/responsáveis e outro para os diretores com as características da escola. O questionário do adolescente foi autopreenchido utilizando um PDA e continha informações sobre as condições socioeconômicas, trabalho, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, história médica (incluindo questões sobre asma), sono, hábitos alimentares, saúde bucal, mental e reprodutiva (43). Os questionários dos pais não foram utilizados no presente trabalho.

Para diagnóstico e classificação de gravidade de asma, foi utilizado o questionário escrito padronizado módulo asma do ISAAC (QEAI) para a faixa etária de 13-14 anos, validado e traduzido para o português. As perguntas sobre asma estão no ANEXO A.

As perguntas sobre dados sociodemográficos estão no ANEXO B e os questionários sobre tabagismo e atividade física estão nos ANEXOS C e D, respectivamente. As questões sobre as características da escola estão no ANEXO E.

### 4.5.2 Medidas antropométricas

Pesquisadores treinados realizaram medidas de massa corporal e estatura. A estatura foi medida duas vezes em estadiômetro portátil com variação de 1 mm, com os adolescentes descalços, com calcanhares unidos, encostados no estadiômetro e com a cabeça no plano horizontal de *Frankfurt*, utilizando um estadiômetro portátil calibrado (Altuxata®, Minas Gerais, Brasil) (190). A estatura foi composta da média entre as duas medições. Caso a diferença entre as duas medidas fosse maior ou igual a 0,5cm, as medidas seriam descartadas e realizadas novamente (43). A massa corporal foi medida em balança digital portátil (Líder®, São Paulo, Brasil) com capacidade de 150Kg e variação de 50g (190). Os estudantes foram pesados vestindo short ou saia e camiseta e descalços.

A CA foi medida para avaliação da adiposidade central. Foi aferida com variação de 1 mm, utilizando uma fita antropométrica, com comprimento de 1,5 metros (Sanny®, São

Paulo, Brasil) (43). Os estudantes estavam em posição ereta, com o abdome relaxado, no final de uma expiração suave (191). A medida foi feita horizontalmente, na metade da distância entre a crista ilíaca e margem inferior da costela. O valor da CA foi composto da média entre as duas medições. Caso a diferença entre as duas medidas fosse maior que 1 cm, os valores seriam descartados e realizados novamente (43).

#### 4.5.3 Aferição da pressão arterial (PA)

A aferição da PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD) foram realizadas em aparelho digital (Omron® 705-IT, Omron Healthcare, Bannockburn, IL, EUA) com o escolar sentado, com o braço direito na altura do precórdio após pelo menos 5 minutos de repouso e sem ter ingerido café, refrigerantes e outro energético há pelo menos uma hora (43,192). A escolha da braçadeira se deu em função do tamanho da circunferência do braço. Foram realizadas duas medições com intervalos de 5 minutos. Caso a diferença entre a PAS 1 e 2 e/ou a PAD 1 e 2 fosse  $\geq 5$ mmHg, seria realizada uma terceira medição após 5 minutos de intervalo. Nessa ocasião, seria descartada a medida com o valor mais discrepante. A PA final foi composta da média de cada pressão: PAS e PAD (43).

#### 4.5.4 Avaliações bioquímicas

Foram colhidos exames sanguíneos (hemograma, CT, LDL-c, HDL-c, TG, glicose de jejum, HbA1c, insulina de jejum) de uma subamostra de aproximadamente 44.000 adolescentes (43). Esta subamostra foi composta por estudantes do turno matutino, que aceitaram a coleta de sangue e tinham a permissão por escrito dos pais/responsáveis (43). Os participantes foram orientados a fazer um jejum de 12 horas antes da coleta.

As amostras de sangue foram processadas e o plasma e o soro foram separados em até 2 horas após a coleta e mantidas entre 4° e 10°C enquanto transportadas para o único laboratório do estudo (43). Os métodos de dosagem variaram de acordo com o parâmetro analisado: CT e TG (cinética enzimática); LDL-c e HDL-c (ensaio enzimático colorimétrico); glicose (hexoquinase); insulina (quimioluminescência); HbA1c (cromatografia) (43).

## 4.6 Descrição das principais variáveis de interesse

### 4.6.1 Asma (variável dependente)

O questionário escrito padronizado módulo asma do ISAAC (QEAI) para a faixa etária de 13-14 anos, validado e traduzido para o português, foi utilizado para o diagnóstico e classificação de gravidade de asma. Este instrumento, autopreenchido pelo adolescente, é composto por perguntas sobre sintomas atuais e passados de asma e também avalia a gravidade da doença, sendo a investigação limitada aos últimos 12 meses a fim de reduzir erros de memória e possíveis interferências sazonais (164,193). O QEAI tem se mostrado um valioso instrumento em investigações epidemiológicas apresentando boa correlação com o diagnóstico clínico, assim como com medidas objetivas de função pulmonar e hiperreatividade brônquica, avaliando com boa sensibilidade e especificidade a prevalência e gravidade da asma (194).

A presença de asma ativa (AA) foi obtida pelo percentual de respostas positivas à pergunta “Você teve sibilos (chiado no peito) nos últimos 12 meses?” (164). Foram considerados como asmáticos graves (AG) aqueles adolescentes que apresentaram nos últimos 12 meses:  $\geq 4$  crises de sibilos, conforme critérios previamente estabelecidos (195). A presença de asma diagnosticada pelo médico foi definida pelo percentual de respostas positivas à pergunta “Alguns médicos lhe disseram que você tem asma?”.

### 4.6.2 Excesso de peso: obesidade e adiposidade central

As variáveis antropométricas, particularmente o peso e a altura, são as medidas mais empregadas nos estudos epidemiológicos de avaliação do estado nutricional devido a sua praticidade e simplicidade na aferição em ambientes de coletividade (17). Para o cálculo do IMC, foi adotado o valor médio das duas medidas (peso e estatura), definido como a relação entre o peso em quilogramas e a estatura em metros elevada ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). A classificação do estado nutricional dos participantes foi obtida pelos Z-escores de IMC para a idade. O Z-escore do IMC foi calculado subtraindo-se do valor observado a mediana, e este número obtido, dividido pelo desvio padrão. Para fins de análise dos dados, os adolescentes

foram classificados como: baixo peso (escore Z menor que -2,00) eutrófico (entre -2,00 e +1,00), sobrepeso (entre +1,01 e +2,00) e obeso (acima de +2,00) (196).

A CA foi medida para avaliação da adiposidade central. Os pontos de corte utilizados para a CA foram baseados na tabela de referência descrita no IDF (197). Para as meninas, como os pontos de corte apresentados na tabela de percentis no P90 para cada idade (de 12 a 17 anos) foram maiores que o para adultos, foi utilizado como ponto de corte de referência da CA o de adultos: 80,0 cm. Para meninos, os pontos de corte da CA utilizados na tabela de percentis no P90 foram: a) 12 anos: 84,8cm; b) 13 anos: 88,2cm; e c) 14, 15, 16 e 17 anos: 90,0cm (foi utilizado o ponto de corte para adultos, uma vez que o P90 para estas idades na tabela de percentis da circunferência de cintura era maior do que o ponto usado para adultos).

#### 4.6.3 Hiperglicemia e outras alterações do metabolismo glicídico

A hiperglicemia foi definida por valores de glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL. A HbA1c foi considerada alterada se  $\geq 5,7\%$  e a insulina foi considerada alterada se  $\geq 15$  mU/L, segundo as recomendações da “*American Diabetes Association – Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2015*” (23). Estes valores indicam risco aumentado de diabetes e outros eventos cardiovasculares no futuro.

A variável HOMA-IR (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*) foi calculada do seguinte modo: insulina de jejum ( $\mu$ U/ml) x glicose de jejum (mmol/l) / 22,5 (198). O HOMA-IR é um dos métodos que avaliam a RI com boa sensibilidade e especificidade. Entretanto, para sua aplicação numa dada população, é necessário estabelecer um ponto de corte adequado levando-se em consideração sexo, idade, maturação sexual e etnia. Vários pontos de corte foram sugeridos para o diagnóstico de RI em adolescentes e este é um dos objetivos do ERICA (trabalho realizado por outro pesquisador do grupo). Como não havia definição deste ponto de corte, optou-se por utilizar o valor  $>2,5$  como alterado para ambos os sexos, considerando-se uma revisão sistemática publicada recentemente para essa faixa etária (199).

#### 4.6.4 Dislipidemia

As variáveis relacionadas ao metabolismo lipídico (CT, LDL-c, HDL-c e TG) foram analisadas como variáveis categóricas. Os pontos de corte para definir alterações metabólicas de risco foram: CT  $\geq$  150mg/dl, LDL-c  $\geq$  100mg/dl, HDL-c  $<$  45mg/dl, TG  $\geq$  100mg/dl, segundo a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia (200).

#### 4.6.5 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

As recomendações do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents - The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents* foram seguidas para o estabelecimento do diagnóstico da HAS no adolescente (192). Foram considerados como portadores de PA “normal”, os escolares que apresentassem PAD e PAS abaixo do percentil 90 para sexo, idade e altura, aquelas pressões (PAD e/ou PAS), que se encontravam entre os percentis 90 e 95, eram classificadas como “normal alta” e acima do percentil 95 como pressão “alta” (192). Para definição de SM, foi considerado como PA elevada, os mesmos valores que são utilizados para adultos, ou seja, PAS  $\geq$  130 mmHg e/ou PAD  $\geq$  85 mmHg (197).

#### 4.6.6 Síndrome metabólica (SM)

O critério para definição de SM levou em consideração a CA aumentada e a presença de 2 ou mais fatores de risco: TG elevados  $\geq$  150mg/dl e/ou glicemia elevada  $\geq$ 100mg/dl e/ou HDL-c reduzido  $<$ 40mg/dl ou HDL-c  $<$ 50 em meninas de 16 e 17 anos e/ou PA elevada  $\geq$ 130/85mmHg, segundo IDF (197).

#### 4.6.7 Atividade física

Esta variável foi definida pelo tempo em minutos de atividade física semanal, sendo classificada em: sedentário (<300 min/semana) e ativo ( $\geq 300$ min/semana) (201), segundo o preenchimento do questionário (PDA).

#### 4.6.8 Tabagismo

O tabagismo ativo foi definido por fumar cigarros por pelo menos 1 dia nos últimos 30 dias (202), segundo o preenchimento do questionário (PDA).

### 4.7 **Análise estatística**

Na análise de dados, foi levado em consideração o desenho do ERICA. A amostra do ERICA é derivada de um plano amostral complexo, visto que o mesmo inclui estratificação e conglomeração em seus estágios de seleção. As variáveis categóricas foram descritas através de suas distribuições de frequência e as contínuas, através de suas médias, desvios padrões (DP) e IC95%. Para o estudo da associação entre a variável dependente (asma) e a independente (SM) e as demais variáveis de estudo foram utilizadas análises bivariadas, utilizando o teste do qui-quadrado, RP e seus respectivos IC95%. Posteriormente, aquelas associações significativas ( $p < 0,20$ ) foram incluídas em modelos multivariados ajustados para possíveis fatores de confundimento e/ou de interação destas associações, como idade, sexo, raça, atividade física, tabagismo e tipo de escola (pública ou privada) através da regressão de Poisson. Os testes estatísticos foram aplicados de acordo com a natureza da variável e de sua distribuição entre os diferentes grupos de estudo. Para obter estimativas de medidas de tendência central e variâncias, e medidas destas decorrentes (erro padrão, IC, p-valor, significância de parâmetros de regressão, etc) foi preciso usar rotinas especiais que lidassem com a complexidade do plano amostral. Por isso, todas as análises foram realizadas no



software STATA 14.0 (StataCorp, CollegeStation, TX, USA) utilizando o procedimento SURVEY. O nível de significância de 5% foi considerado nas análises.

#### **4.8 Aspectos éticos**

O presente estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Estudos de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IESC/UFRJ) em 2009 (ANEXO F), e posteriormente, aprovado pelos Comitês de Ética de cada um dos 26 estados e do Distrito Federal (43). A permissão para conduzir o estudo foi obtida de todas as Secretarias de Educação locais e estaduais (43). A folha de rosto encontra-se no ANEXO G. O termo de autorização dos diretores das escolas está no ANEXO J.

O consentimento informado foi obtido de cada um dos estudantes participantes, e de seus responsáveis, caso o estudante fosse selecionado para coleta de sangue (aqueles que estudavam pela manhã) (ANEXOS H e I) (43). Nos locais em que o Comitê de Ética solicitou o consentimento informado dos pais, mesmo quando não houve coleta de sangue, o mesmo foi providenciado (43). Durante a coleta de dados, houve cuidado para se resguardar a privacidade e confidencialidade dos estudantes.

## 5 RESULTADOS

A seguir, apresentamos os resultados referentes ao objetivo principal da presente tese de doutorado que era avaliar a associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros, publicado no periódico *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (APÊNDICE A). Neste estudo, foram avaliados 37.410 adolescentes participantes do ERICA com dados completos de medidas antropométricas e determinações bioquímicas. A idade média foi 14,6 anos (DP  $\pm$ 1.6), e 50,1% eram do sexo feminino. Quanto à cor da pele, 58,1% se autodeclararam negros ou pardos e 40% brancos. As prevalências de asma ativa (AA) e de asma grave (AG) foram respectivamente 13,8% (IC 95%: 12,4-15,2) e 2,09% (IC 95%: 1,95-2,24). A prevalência de SM foi 2,3% (IC 95%: 2,14-2,45).

As principais características dos participantes sem asma e com asma não grave e asma grave estão descritas na tabela 2. Os adolescentes com asma eram mais provavelmente do sexo feminino, de cor branca, estudantes de escolas privadas e tabagistas ativos quando comparados àqueles sem asma. Não houve diferença significativamente estatística em relação à idade, atividade física e IMC.

Tabela 2 – Características gerais dos participantes do estudo de acordo com a presença de asma não grave e asma grave

Características	Sem asma (n = 32.248)		Asma não grave (n = 3.913)			Asma grave (n=792)		
	Média ou %	IC95%	Média ou %	IC95%	p- valor	Média ou %	IC95%	p- valor
<b>Idade (a)</b>	14,6	14,5-14,6	14,6	14,5-14,8	0,63	14,7	14,3-15,2	0,552
<b>Feminino</b>	49,0	48,5-49,4	58,3	54,7-61,8	0,000	51,5	42,2-60,7	0,781
<b>Cor branca</b>	38,6	36,7-40,6	45,9	41,1-50,8	0,002	44,8	34,7-55,4	0,33
<b>Escola privada</b>	21,2	17,1-26,1	27,5	19,4-37,3	0,035	31,7	21,8-43,7	0,029
<b>Tabagismo ativo</b>	1,69	1,43-2,0	3,6	2,4-5,5	0,012	4,2	2,4-7,4	0,065
<b>Sedentarismo</b>	48,0	47,0-49,0	43,9	38,3-49,8	0,174	45,4	35,7-55,5	0,695
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	21,3	21,2-21,4	21,7	21,3-21,9	0,07	22,2	21,3-23,1	0,048
<b>CA (cm)</b>	72,0	71,7-72,4	72,5	71,5-73,5	0,416	74,6	72,1-77,1	0,036
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	47,2	46,6-47,9	47,8	46,9-48,6	0,208	46,3	44,9-47,6	0,145
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	85,1	84,3-85,9	87,1	84,7-89,5	0,119	88,4	84,3-92,5	0,116
<b>TG (mg/dL)</b>	77,4	76,2-78,7	79,2	76,4-81,9	0,283	84,8	78,8-90,8	0,021
<b>Glicose (mg/dL)</b>	86,4	85,9-86,8	86,1	85,1-87,1	0,587	86,2	84,8-87,6	0,843
<b>HbA1c (%)</b>	5,39	5,37-5,40	5,36	5,32-5,39	0,126	5,41	5,36-5,47	0,320
<b>Insulina (mU/L)</b>	9,4	9,1-9,7	9,7	9,1-10,3	0,283	10,3	9,0-11,5	0,163

Resultados expressos como médias para variáveis contínuas e porcentagens para variáveis categóricas. IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; HDL-c, lipoproteína de alta densidade-colesterol; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade-colesterol; TG, triglicerídeos; HbA1c, hemoglobina glicada; IC 95%, intervalo de confiança 95%.

Fonte: A autora, 2017.

A tabela 3 apresenta a relação entre as medidas de adiposidade, anormalidades metabólicas e SM com a presença de AA/AG. A AA esteve associada à CA elevada (RP 1,19;

IC 95%: 1,00-1,43) e LDL-c alto (RP: 1,26; IC 95%: 1,08-1,48). Foram observadas associações significativas entre AG e obesidade (RP: 1,28; IC 95%: 1,02-1,62), CA elevada (RP: 1,74; IC 95%: 1,16-2,61), hiperglicemia (RP: 1,78; IC 95%: 1,05-2,98), hiperinsulinemia (RP: 1,55; IC 95%: 1,03-2,33) e HOMA-IR (RP: 1,02; IC 95%: 1,01-1,04). A AG também esteve associada de forma significativa à SM (RP: 2,43; IC 95% 1,39-4,27), e essa associação se manteve após ajuste para idade, sexo, tabagismo ativo e IMC através da regressão de Poisson (RP: 1,71; IC 95%: 1,03-2,82) (tabela 4).

Tabela 3 – Prevalência de medidas de adiposidade, anormalidades metabólicas e síndrome metabólica (SM) de acordo com a presença de asma ativa (AA) e asma grave (AG)

Características	Asma ativa (AA)			Asma grave (AG)		
	RP	IC 95%	p-valor	RP	IC 95%	p-valor
Obesidade	1,08	0,99-1,18	0,087	1,28	1,02-1,62	0,034
CA elevada	1,19	1,00-1,43	0,047	1,74	1,16-2,61	0,007
Hiperglicemia	1,18	0,79-1,77	0,417	1,78	1,05-2,98	0,029
HbA1c	0,79	0,61-1,02	0,072	0,95	0,58-1,57	0,849
HDL-c baixo	1,02	0,90-1,16	0,714	1,35	0,94-1,92	0,102
LDL-c alto	1,26	1,08-1,48	0,004	1,59	0,95-2,66	0,075
Hipertrigliceridemia	0,95	0,73-1,24	0,716	1,72	0,91-3,26	0,095
PA elevada	0,68	0,51-0,89	0,007	1,16	0,68-1,99	0,585
Hiperinsulinemia	1,12	0,91-1,37	0,293	1,55	1,03-2,33	0,034
HOMA-IR	1,01	0,99-1,03	0,108	1,02	1,01-1,04	0,002
SM	0,94	0,67-1,31	0,719	2,43	1,39-4,27	0,002

CA, circunferência abdominal; HbA1c, hemoglobina glicada; HDL-c, lipoproteína de alta densidade-colesterol; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade-colesterol; PA, pressão arterial; HOMA-IR, *Homeostasis model assessment of insulin resistance*; SM, síndrome metabólica; RP, razão de prevalência; IC 95%, intervalo de confiança 95%.

Obesidade: Z-score > 2; CA elevada: >P90; hiperglicemia: glicose de jejum  $\geq 100$  mg/dl; HbA1c alterada:  $\geq 5,7\%$ ; HDL-c baixo: <40 mg/dl or <50 mg/dl para meninas 16-17 anos; LDL-c alto  $\geq 100$  mg/dl; hipertrigliceridemia: TG  $\geq 150$  mg/dl; PA elevada: PA  $\geq 130/85$  mmHg; hiperinsulinemia: insulina  $\geq 15$  mU/L; HOMA-IR alterado: >2,5. SM foi considerada na presença de obesidade abdominal (CA > P90) e pelo menos 2 dos seguintes critérios: 1) PA elevada; 2) hipertrigliceridemia; 3) HDL-c baixo; 4) hiperglicemia.

Fonte: A autora, 2017.

Tabela 4 – Parâmetros da análise multivariada\* para a associação entre asma grave (AG), SM e seus componentes

Características	Asma grave (AG)	
	RP	IC 95%
CA elevada	1,46	0,85-2,51
Hiperglicemia	1,77	1,08-2,91
Hiperinsulinemia	1,29	1,01-1,64
SM	1,71	1,03-2,82

\* Regressão de Poisson; ajustada para idade, sexo, tabagismo ativo e IMC

CA, circunferência abdominal; SM, síndrome metabólica; RP, razão de prevalência; IC 95%, intervalo de confiança 95%.

Fonte: A autora, 2017.

Uma análise de subgrupos foi realizada para avaliar a distribuição dos componentes da SM de acordo com o sexo e o estado nutricional entre asmáticos. Desse modo, a amostra foi dividida em quatro subgrupos: obesos com AA (OAA), obesos sem AA (ONAA), não obesos com AA (NOAA) e não obesos sem AA (NONAA). Além disso, para avaliar participantes com AG, outros quatro subgrupos foram gerados: obesos com AG (OAG), obesos sem AG (ONAG), não obesos com AG (NOAG) e não obesos sem AG (NONAG). Os parâmetros metabólicos em cada grupo foram detalhados na tabela 5. Foi observado que os subgrupos obesos apresentavam maiores médias de CA, PA, níveis de glicose e TG, e menores níveis de HDL-c que os não obesos, e que adolescentes do sexo masculino tinham médias mais elevadas para os parâmetros analisados quando comparados às meninas, independentemente da presença (e/ou gravidade) da asma.

Tabela 5 – Distribuição dos parâmetros metabólicos (médias e IC95%) em subgrupos obesos de acordo com o sexo e a presença de asma

	OAA	ONAA	OAG	ONAG
<b>Meninas</b>				
CA	92,5 (89,4-95,5)	90,2 (89,1-91,3)	92,3 (90,2-94,4)	90,5 (89,4-91,7)
Glicose	86,4 (85,0-87,8)	88,5 (86,6-90,4)	85,7 (84,9-86,6)	88,2 (86,5-89,9)
HDL-c	44,1 (41,5-46,7)	43,2 (42,1-44,4)	41,4 (37,7-45,1)	43,4 (42,4-44,4)
TG	94,0 (86,7-101,3)	97,7 (91,8-103,7)	106,2 (78,1-134,3)	96,8 (91,2-102,4)
PAS	117,7 (115,8-119,6)	118,5 (117,1-119,8)	116,7 (114,4-118,9)	118,4 (117,2-119,6)
<b>Meninos</b>				
CA	95,0 (92,7-97,3)	95,1 (94,0-96,1) §	97,3 (94,6-99,9) §	95,0 (94,0-95,9) §
Glicose	89,7 (86,8-92,5)	88,8 (88,0-89,7)	94,9 (91,2-98,5) §	88,7 (88,0-89,5) §
HDL-c	39,8 (37,9-41,7)	40,1 (39,0-41,1) §	37,8 (35,7-39,9)	40,1 (39,1-41,1) §
TG	100,7 (91,1-110,3)	112,2 (105,3-119,1) §	107,5 (85,8-129,1)	110,8 (104,4-117,1) §
PAS	121,3 (118,7-123,9)	123,2 (121,8-124,5) §	123,3 (116,2-130,4)	122,9 (121,7-124,2) §
<b>Total</b>				
CA	93,7 (91,9-95,5)	92,9 (92,3-93,5)	95,0 (93,0-97,4)	92,9 (92,3-93,6)
Glicose	88,0 (86,5-89,4)	88,7 (87,7-89,7)	91,0 (88,0-94,0)	88,5 (87,6-89,4)
HDL-c	42,0 (40,4-43,6)	41,5 (40,6-42,3)	39,3 (37,5-41,1)	41,6 (40,9-42,4)
TG	97,3 (90,8-103,7)	105,8 (100,9-110,7)	106,9 (88,6-125,3)	104,4 (99,9-108,9)
PAS	119,4 (117,7-121,2)	121,1 (120,0-122,1)	120,5 (116,9-124,1)	120,8 (119,9-121,8)

CA, circunferência abdominal; HDL-c, lipoproteína de alta densidade-colesterol; TG, triglicerídeos; PAS, pressão arterial sistólica. Obesos com asma ativa (OAA), obesos sem asma ativa (ONAA), obesos com asma grave (OAG) e obesos sem asma grave (ONAG). § $p < 0,05$  em relação ao sexo.

Fonte: A autora, 2017.

A tabela 6 mostra a comparação entre a frequência de alterações metabólicas em OAA versus ONAA, e OAG versus ONAG. Em relação aos dois primeiros subgrupos, uma prevalência mais alta de hiperglicemia foi observada nos OAA comparados aos ONAA (RP: 1,62; IC 95%: 1,07-2,46). Não foram encontradas outras diferenças nos parâmetros da SM entre os subgrupos OAA e ONAA. No entanto, ao analisar os subgrupos de OAG e ONAG, foi observado que além da hiperglicemia (RP: 5,19, IC 95%: 3,05-8,82), as prevalências de HDL-c baixo (RP: 2,06; IC 95%: 1,32-3,21) e SM (RP: 2,99; IC 95%: 1,79-5,02) também foram significativamente mais elevadas nos OAG comparados aos ONAG.

Tabela 6 – Comparação entre a prevalência de anormalidades metabólicas em obesos com asma ativa (OAA) versus obesos sem asma ativa (ONAA) e obesos com asma grave (OAG) versus obesos sem asma grave (ONAG)

Anormalidade metabólica	OAA vs ONAA			OAG vs ONAG		
	RP	IC 95%	P-valor	RP	IC 95%	P-valor
CA elevada	1,06	0,69-1,61	0,785	2,07	0,90-4,73	0,086
Hiperlicemia	1,62	1,07-2,46	0,023	5,19	3,05-8,82	0,000
HDL-c baixo	1,24	0,93-1,66	0,138	2,06	1,32-3,21	0,002
Hipertrigliceridemia	0,76	0,52-1,12	0,166	0,99	0,39-2,51	0,989
PA elevada	0,80	0,55-1,17	0,254	1,62	0,91-2,87	0,102
SM	0,98	0,69-1,38	0,918	2,99	1,79-5,02	0,000

CA, circunferência abdominal; HDL-c, lipoproteína de alta densidade-colesterol; PA, pressão arterial sistólica; SM, síndrome metabólica; RP, razão de prevalência; IC 95%, intervalo de confiança 95%. Obesos com asma ativa (OAA), obesos sem asma ativa (ONAA), obesos com asma grave (OAG) e obesos sem asma grave (ONAG).

Fonte: A autora, 2017.

## 6 DISCUSSÃO

O principal artigo original publicado pelo presente grupo de pesquisa teve como objetivo avaliar a associação entre asma, SM e outras alterações metabólicas em adolescentes brasileiros. Neste estudo, foi utilizado um número menor de participantes (37.410 adolescentes) comparado ao trabalho anterior (44), pois havia necessidade de dados completos de medidas antropométricas e determinações bioquímicas para definição da SM. Segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de asma e SM em uma amostra representativa de adolescentes brasileiros.

Na nossa amostra, a prevalência de AA foi maior entre meninas; adolescentes de cor branca; estudantes de escolas privadas e tabagistas ativos. Conforme já discutido no primeiro artigo e encontrado em outros estudos (50,203), observou-se maior prevalência de AA entre adolescentes do sexo feminino. Outro achado semelhante ao nosso primeiro trabalho com um número maior de participantes (44), foi a maior prevalência de AA entre adolescentes da rede privada. O ingresso em escola privada pode significar melhor condição financeira familiar e maior acesso aos serviços de saúde, ou até mesmo melhor percepção da doença com maior interesse em participar do estudo.

A questão racial possui várias interfaces que merecem discussão. Os estudos realizados em população americana geralmente mostram maior prevalência de asma entre negros, além de maior número de exacerbações e pior controle da doença neste grupo (204–206). Entre as hipóteses para tais achados, existem teorias sobre a maior exposição tanto em ambientes internos quanto externos a alérgenos e poluentes; além da dificuldade de acesso ao sistema de saúde, o que teria implicações no desenvolvimento, manutenção e agravamento da doença (204). Nesse contexto, há uma nítida correlação entre a raça e o nível socioeconômico, que dificulta a separação do impacto de cada um destes fatores na asma, especialmente quando se trata de um estudo epidemiológico. Assim, é difícil determinar se a maior prevalência de AA em adolescentes de cor branca, encontrada no ERICA, reflete uma melhor condição financeira e, portanto, uma melhor percepção da doença, como discutido para os estudantes de escolas privadas, ou se indica uma maior predisposição genética nesse grupo. A própria classificação de raça baseada na auto-declaração, utilizada pelo IBGE e no nosso estudo, é contraditória, pois a cor da pele não determina sequer a ancestralidade devido ao alto grau de miscigenação nas populações brasileiras.



Em relação ao tabagismo, diferentes investigadores mostraram que a prevalência, a frequência dos sintomas e gravidade da asma são maiores entre os adolescentes fumantes (207–209). Além disso, foi observada maior prevalência de fumantes entre os pacientes asmáticos (210,211). Por outro lado, estudos prospectivos também demonstraram associação entre tabagismo ativo e asma. Gilliland e colaboradores avaliaram 2.609 crianças e adolescentes de 8 a 15 anos, sem história prévia de asma, e encontraram associação entre o tabagismo passivo frequente e o diagnóstico médico de asma (RR: 3,9 IC95%: 1,7 – 8,5) (212). Outro trabalho realizado por Genuineit *et al*, com 2.936 crianças de 9 a 11 anos participantes do ISAAC II em Munique e Dresden (Alemanha), demonstrou associação positiva entre o tabagismo passivo frequente e a presença de sibilos no último ano (razão de risco incidente - RRI: 2,30 IC95%: 1,88 – 2,82) (213).

Dentro do ERICA, uma pesquisa realizada por uma aluna de mestrado do nosso grupo avaliou a associação entre AA e tabagismo em adolescentes brasileiros (artigo ainda não publicado). A prevalência de AA foi significativamente mais elevada entre os adolescentes expostos aos diferentes níveis de tabagismo, sendo observado um aumento progressivo e estatisticamente significativo da prevalência de asma de acordo com número crescente de fumantes até três fumantes no domicílio. Estas associações foram independentes de fatores sociodemográficos, como idade, sexo, cor da pele e estilo de vida.

Em relação à associação entre a asma, SM e seus componentes, a AA foi associada à CA elevada e ao LDL-c alto, mas não à SM na nossa amostra. Por outro lado, a AG foi associada com a SM, e esta associação permaneceu significativa após ajuste para idade, sexo, tabagismo ativo e IMC. Além disso, foram observadas associações significativas entre AG e obesidade, CA elevada, hiperglicemia e hiperinsulinemia, que são conhecidos componentes da SM. Outros pesquisadores investigaram a relação entre a asma e SM e/ou seus componentes (178,188), e alguns analisaram a função pulmonar em indivíduos com anormalidades metabólicas (179,187). Porém, a maior parte dos dados epidemiológicos existentes na literatura mundial foram obtidos a partir de estudos transversais realizados em adultos.

A CA elevada parece ser um fator importante na interação entre a asma e a SM na nossa amostra. Em uma pesquisa com 85.555 trabalhadores espanhóis, foi observado que a CA elevada (ou IMC), TG elevados ou HDL-c baixo estiveram significativamente associados à sibilância (178). Outro estudo com 121.965 adultos parisienses mostrou associação entre alteração da função pulmonar e SM, e a obesidade abdominal foi o melhor preditor deste desfecho, com resultados semelhantes em ambos os sexos (179).

A associação da SM com a asma em adultos também foi avaliada através de trabalhos longitudinais (177,214). No estudo CARDIA, o IMC foi um melhor preditor que a SM para asma futura em mulheres (177). Entretanto, o estudo HUNT mostrou que a SM foi um fator de risco para asma incidente em adultos, e a CA elevada e a hiperglicemia ou diabetes foram parâmetros importantes associados com asma (214).

Considerando o aumento da prevalência da obesidade e da SM na adolescência, alguns pesquisadores começaram a investigar a associação de asma e SM nesta faixa etária. Um estudo prospectivo com 443 adolescentes da Cidade do México mostrou maior prevalência de SM entre obesos asmáticos que obesos não asmáticos (188). Entretanto, esta associação foi significativa apenas para adolescentes obesos asmáticos do sexo masculino que apresentavam maior CA, maior PA e menor HDL-c que obesos sem asma (188). No nosso estudo, também observamos que obesos do sexo masculino apresentaram maior frequência de anormalidades metabólicas que as do sexo feminino.

A RI é outro componente que merece destaque na interação entre a SM e a asma. No presente estudo, houve associação de hiperglicemia, hiperinsulinemia e HOMA-IR com AG, demonstrando que a RI possui um papel importante na relação entre a SM e a AG. Outros investigadores mostraram que existe associação entre a RI e alterações da função pulmonar e/ou asma. Forno e colaboradores avaliaram 1.429 adolescentes americanos e demonstraram que a RI esteve associada com valores de VEF1 e CVF reduzidos, e a SM foi associada com uma menor relação VEF1/CVF (187). Lee *et al* mostraram que houve uma correlação inversa entre RI (medida através do HOMA-IR) e função pulmonar em adultos jovens coreanos (215). Karampatakis e colaboradores estudaram 71 crianças pré-púberes gregas e detectaram maior hiperreatividade brônquica em crianças asmáticas obesas comparadas às asmáticas de peso normal, entretanto as asmáticas obesas com RI (HOMA-IR  $\geq$  2,5) apresentavam uma hiperreatividade ainda maior que as com HOMA-IR  $<$  2,5 (216). Por último, Rastogi e colaboradores observaram déficits de função pulmonar em adolescentes com anormalidades metabólicas (HOMA-IR elevado e HDL-c baixo) e adiposidade central (217). Não foi realizada análise de função pulmonar no nosso estudo, porém foram encontradas associações mais fortes e significativas entre os componentes da SM com AG, comparada à AA. Assim, a relação entre asma e SM pode variar de acordo com a gravidade da asma, e esta associação pode ser refletida na alteração da função pulmonar em crianças e adolescentes com anormalidades do metabolismo glicídico e lipídico.

A dislipidemia também tem sido investigada como fator contribuinte para a relação entre asma e obesidade. Chen e colaboradores avaliaram o perfil lipídico de 462 indivíduos de

10 a 15 anos com e sem asma de Taiwan, e encontraram maiores níveis de LDL-c em obesos asmáticos que obesos não asmáticos, achado que foi significativo apenas em meninos (185). Vinding *et al* analisaram o perfil lipídico em relação à asma, função pulmonar e sensibilização alérgica em crianças de 5 a 7 anos de Copenhague (186). Eles observaram que maiores níveis de LDL-c estiveram associados com asma e obstrução das vias aéreas (186). No nosso estudo, a AA esteve associada ao LDL-c elevado, e quando fizemos a análise de subgrupos, os obesos com AG tiveram maior prevalência de hiperglicemia, baixo HDL-c e SM comparados aos obesos sem AG.

Por último, a distribuição da gordura corporal e a diferenciação entre adiposidade geral e central é um aspecto relevante na associação entre asma e SM. Numa coorte de 6.178 crianças, o IMC foi associado ao maior risco de sibilância e resistência de via aérea. Por outro lado, a quantidade de gordura pré-peritoneal foi associada a maiores níveis de FeNO e a razão da massa de gordura androide/ginoide foi associada a menores valores de FeNO (218). Desse modo, a distribuição de gordura poderia influenciar a inflamação eosinofílica das vias aéreas medida pela FeNO. Estes achados reforçam a importância da associação entre asma e CA elevada, outro achado relevante no nosso estudo.

Surpreendentemente, uma associação protetora entre PA elevada e AA (não observada para AG) foi encontrada no presente estudo. Investigações em adultos mostraram associação positiva entre asma e HAS, especialmente naqueles com apneia obstrutiva do sono, um fator de risco reconhecido para HAS e mais prevalente em asmáticos (219,220). Na nossa pesquisa, este achado pode refletir apenas um efeito estatístico, mas necessita de novos trabalhos com análises futuras.

O presente estudo apresenta vantagens como: o grande tamanho e a representatividade da amostra para a população de adolescentes brasileiros, a abrangência nacional do estudo, uso de procedimentos padronizados, equipe treinada, e ajuste da análise de dados para fatores confundidores como idade, sexo, tabagismo e obesidade. Além disso, as definições de AA e AG foram baseadas em questões extraídas do questionário escrito padronizado ISAAC, uma ferramenta internacionalmente reconhecida em estudos epidemiológicos sobre asma.

Por outro lado, existem limitações do estudo. O desenho transversal não permite estabelecer causalidade entre a SM e seus componentes e a asma. Além disso, alguns fatores correlacionados à asma não foram incluídos, como a história familiar e pessoal de atopia ou os níveis de IgE específica para aeroalérgenos, ou se os participantes estavam em uso de medicações para controle da asma. Finalmente, alguns fatores relacionados à SM e seus

componentes, como hábitos alimentares, história familiar de hipercolesterolemia e outros fatores de risco cardiovascular não foram analisados.

## CONCLUSÕES

A SM e alguns dos seus componentes estiveram significativamente associados à asma grave em adolescentes brasileiros participantes do estudo ERICA. Essa associação foi independente do IMC, sugerindo que outros fatores como a CA e a RI, podem influenciar a gravidade da asma. Assim, outros estudos são necessários para se estabelecer a causalidade e possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns entre essas duas patologias, cada vez mais prevalentes entre crianças e adolescentes brasileiros.

### Considerações finais

A asma e a obesidade são doenças bastante prevalentes em crianças e adolescentes e constituem importantes problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Existe um fenótipo obeso da asma, mas ele não é homogêneo. Vários mecanismos patogênicos ligados à obesidade podem se correlacionar para influenciar a asma. Além do IMC, outros fatores como a adiposidade central, a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e a dislipidemia podem participar da associação entre a asma e a SM. Os obesos asmáticos geralmente possuem quadro de maior gravidade, maior dificuldade de controle dos sintomas e resistência aos corticosteroides inalatórios. Portanto, o tratamento precisa ser multidisciplinar e envolver outras estratégias além da terapia habitual de controle da asma, incluindo redução do peso, mudanças dietéticas e, às vezes, medicamentos alternativos. A melhor compreensão das características fenotípicas da asma associada à obesidade e à SM e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes permitirá o desenvolvimento de tratamentos mais efetivos e personalizados destes pacientes. No presente estudo, foi observado que a SM esteve associada à asma grave em adolescentes brasileiros, achado este que pode ter implicações clínicas e terapêuticas. As investigações futuras devem avaliar como as comorbidades associadas à obesidade, como o DM e a SM, podem afetar a asma, através de estudos longitudinais. Além disso, devem examinar os potenciais efeitos anti-inflamatórios de medicações comumente utilizadas no DM e nas DCV em pacientes asmáticos refratários ao tratamento habitual.

## REFERÊNCIAS

1. GINA Science Committee. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA. 2016.
2. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1269–78.
3. Lang JE. Obesity and asthma in children: current and future therapeutic options. *Paediatr Drugs*. 2014 Jun 7;16(3):179–88.
4. HOLGATE ST. Pathogenesis of Asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jun;38(6):872–97.
5. Sutherland ER. Obesity and Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Aug;28(3):589–602.
6. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001 Sep;56 Suppl 2:ii64-73.
7. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 1;18(5):716–25.
8. Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):187–97.
9. Tuomisto LE, Ilmarinen P, Kankaanranta H. Prognosis of new-onset asthma diagnosed at adult age. *Respir Med*. 2015 Aug;109(8):944–54.
10. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:1–19.
11. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010 Aug;105(2):99–106.
12. WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis, Bousquet J, Anto JM, Demoly P, Schünemann HJ, Togias A, et al. Severe Chronic Allergic (and Related) Diseases: A Uniform Approach – A MeDALL – GA2LEN – ARIA Position Paper. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(3):216–31.
13. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1–23.
14. Kelishadi R. Childhood Overweight, Obesity, and the Metabolic Syndrome in Developing Countries. *Epidemiol Rev*. 2007 May 2;29(1):62–76.
15. Vijayakanthi N, Grealley JM, Rastogi D. Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Metabolic Dysregulation. *Pediatrics*. 2016 May 1;137(5):e20150812–e20150812.
16. Rastogi D, Holguin F. Metabolic Dysregulation, Systemic Inflammation, and Pediatric Obesity-related Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Nov;14(Supplement\_5):S363–7.
17. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Sep;6(3):129–43.

18. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1240–3.
19. Carneiro JRI, Kushnir MC, Clemente ELS, Brandão MG, Gomes M de B. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. ABE&M; 2000 Oct;44(5):390–6.
20. Pizzi J, Silva LR da, Moser D, Leite N. Relação entre aterosclerose subclínica, pressão arterial e perfil lipídico em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. ABE&M; 2013 Feb;57(1):1–6.
21. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, Franco L, Gagliardino JJ, de Lapertosa SG, et al. Diabetes in South and Central America: An update. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):238–43.
22. Kerner W, Brückel J, German Diabetes Association. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014 Jul 11;122(7):384–6.
23. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan 1;38(Supplement\_1):S8–16.
24. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*. Baishideng Publishing Group Inc; 2013 Dec 15;4(6):270–81.
25. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in U.S. Children and Adolescents With Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2006 Aug 1;29(8):1891–6.
26. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Petitti DB, Pettitt DJ, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The search for diabetes in youth study. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):314–9.
27. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):397–407.
28. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
29. Pergher RNQ, Melo ME de, Halpern A, Mancini MC, Infantil L de O. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Mar 31;86(2):101–8.
30. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007 Jun 23;369(9579):2059–61.
31. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, Avol E PJ. Obesity and the Risk of Newly Diagnosed Asthma in School-age Children. *Am J Epidemiol*. 2003 Sep 1;158(5):406–15.

32. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2582–8.
33. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Dec;36(6):514–21.
34. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000 Mar 25;320(7238):827–32.
35. Thuesen BH, Husemoen LLN, Hersoug L-G, Pisinger C, Linneberg A. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin Exp Allergy*. 2009 May;39(5):700–7.
36. Park J, Kim T-B, Joo H, Lee JS, Lee S Do, Oh Y-M. Diseases Concomitant With Asthma in Middle-Aged and Elderly Subjects in Korea: A Population-Based Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013 Jan;5(1):16.
37. Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):607–8.
38. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, Patterson CC. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2568–74.
39. Fsadni P, Fsadni C, Fava S, Montefort S. Correlation of worldwide incidence of type 1 diabetes (DiaMond) with prevalence of asthma and atopic eczema (ISAAC). *Clin Respir J*. 2012 Jan;6(1):18–25.
40. Thomsen SF, Duffy DL, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V. Risk of asthma in adult twins with type 2 diabetes and increased body mass index. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):562–8.
41. Mueller NT, Koh W-P, Odegaard AO, Gross MD, Yuan J-M, Pereira MA. Asthma and the risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Feb;99(2):192–9.
42. Black MH, Anderson A, Bell RA, Dabelea D, Pihoker C, Saydah S, et al. Prevalence of Asthma and Its Association With Glycemic Control Among Youth With Diabetes. *Pediatrics*. 2011 Oct 1;128(4):e839–47.
43. Bloch KV, Szklo M, Kuschnir MCC, Abreu G de A, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents--ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. *BMC Public Health*. 2015 Feb 7;15(1):94.
44. Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MMR, De Oliveira CL, et al. ERICA: Prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. Universidade de Sao Paulo; 2016;50:1s–10s.
45. Bloch KV, Szklo M, Kuschnir MCC, Abreu G de A, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The study of cardiovascular risk in adolescents – ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. *BMC Public Health*. 2015 Dec 7;15(1):94.



46. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995 Mar;8(3):483–91.
47. Study TI, Committee S. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225–32.
48. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758–66.
49. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009 Jun 1;64(6):476–83.
50. Barreto ML, Ribeiro-Silva R de C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(suppl 1):106–15.
51. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet* (London, England). NIH Public Access; 2010 May 15;375(9727):1737–48.
52. BRASIL. Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. *Bibl do Minist do Planejamento, Orçamento e Gestão*. 2010;130 p .
53. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *J Am Med Assoc*. 2010;303(3):242–9.
54. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257–64.
55. Aiello AM, Marques de Mello L, Souza Nunes M, Soares da Silva A, Nunes A. Prevalence of Obesity in Children and Adolescents in Brazil: A Meta-analysis of Cross-sectional Studies. *Curr Pediatr Rev*. 2015;11(1):36–42.
56. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschner MCC, Abreu G de A, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016 Feb;50 Suppl 1:9s.
57. Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence-what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007;8 Suppl 6:6–14.
58. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857–66.
59. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000;355(9207):873–6.
60. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):161–75.

61. Liese AD, D'Agostino Jr RB, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, et al. The Burden of Diabetes Mellitus Among US Youth: Prevalence Estimates From the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1510–8.
62. Li L, Jick S, Breitenstein S, Michel A. Prevalence of diabetes and diabetic nephropathy in a large U.S. commercially insured pediatric population, 2002-2013. *Diabetes Care*. 2016;39(2):278–84.
63. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(8):825–35.
64. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469–80.
65. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug 1;157(8):821–7.
66. Friend A, Craig L, Turner S. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Children: A Systematic Review of the Literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 Apr;11(2):71–80.
67. Kuschnir MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu G de A, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016 Feb;50 Suppl 1:11s.
68. Frey U, Latzin P, Usemann J, Maccora J, Zumsteg U, Kriemler S. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy*. 2015 Jan;70(1):26–40.
69. Castro-Giner F, Kogevinas M, Imboden M, de Cid R, Jarvis D, Machler M, et al. Joint effect of obesity and TNFA variability on asthma: two international cohort studies. *Eur Respir J*. 2009 May 1;33(5):1003–9.
70. Murphy A, Tantisira KG, Soto-Quirós ME, Avila L, Klanderman BJ, Lake S, et al. PRKCA: A Positional Candidate Gene for Body Mass Index and Asthma. *Am J Hum Genet*. 2009 Jul;85(1):87–96.
71. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jan;78(1):9–16.
72. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014 Aug 1;134(2):e535-46.
73. Mu M, Ye S, Bai M-J, Liu G-L, Tong Y, Wang S-F, et al. Birth Weight and Subsequent Risk of Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hear Lung Circ*. 2014 Jun;23(6):511–9.
74. Johnson RC, Schoeni RF. Early-Life Origins of Adult Disease: National Longitudinal Population-Based Study of the United States. *Am J Public Health*. 2011 Dec;101(12):2317–24.
75. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding

- and Childhood Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2014 May 15;179(10):1153–67.
76. Lefebvre CM, John RM. The effect of breastfeeding on childhood overweight and obesity: a systematic review of the literature. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2014 Jul;26(7):386–401.
  77. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: A coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med*. 2013 Sep;107(9):1287–300.
  78. Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, Han YY, et al. Obesity and Airway Dysanapsis in Children With and Without Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 23;195(3):rccm.201605-1039OC.
  79. Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012 Jul;142(1):86–93.
  80. Baines KJ, Backer V, Gibson PG, Powel H, Porsbjerg CM. Impaired lung function is associated with systemic inflammation and macrophage activation: TABLE 1. *Eur Respir J*. 2015 Feb;45(2):557–9.
  81. Morjaria JB, Babu KS, Vijayanand P, Chauhan AJ, Davies DE, Holgate ST. Sputum IL-6 concentrations in severe asthma and its relationship with FEV1. *Thorax*. 2011 Jun 1;66(6):537–537.
  82. Kankaanranta H, Ilmarinen P, Zhang X, Adcock IM, Lahti A, Barnes PJ, et al. Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  Regulates Human Eosinophil Apoptosis via Ligation of TNF-Receptor 1 and Balance between NF- $\kappa$ B and AP-1. Mohanraj R, editor. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e90298.
  83. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 Apr 21;16(5):448–57.
  84. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in Asthma and Other Inflammatory Pulmonary Diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1281–90.
  85. Irvin C, Zafar I, Good J, Rollins D, Christianson C, Gorska MM, et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1175–1186.e7.
  86. Jagannathan-Bogdan M, McDonnell ME, Shin H, Rehman Q, Hasturk H, Apovian CM, et al. Elevated Proinflammatory Cytokine Production by a Skewed T Cell Compartment Requires Monocytes and Promotes Inflammation in Type 2 Diabetes. *J Immunol*. 2011 Jan 15;186(2):1162–72.
  87. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, Pietka TA, et al. Association Between Specific Adipose Tissue CD4<sup>+</sup> T-Cell Populations and Insulin Resistance in Obese Individuals. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):366–374.e3.
  88. Kim HY, Lee HJ, Chang Y-J, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med*. 2014 Jan 15;20(1):54–61.
  89. Haneklaus M, O'Neill LAJ. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation. *Immunol Rev*. 2015 May;265(1):53–62.

90. Murdolo G, Nowotny B, Celi F, Donati M, Bini V, Papi F, et al. Inflammatory adipokines, high molecular weight adiponectin, and insulin resistance: a population-based survey in prepubertal schoolchildren. Shirihai O, editor. *PLoS One*. 2011 Feb 18;6(2):e17264.
91. Alikasifoglu A, Gonc EN, Ozon ZA, Sen Y, Kandemir N. The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009 Sep 23;1(5):233–9.
92. Sood A, Shore SA. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. *J Allergy*. 2013;2013:1–15.
93. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995 Nov;1(11):1155–61.
94. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma Leptin Levels in Healthy Children and Adolescents: Dependence on Body Mass Index, Body Fat Mass, Gender, Pubertal Stage, and Testosterone<sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep;82(9):2904–10.
95. Jensen ME, Collins CE, Gibson PG, Wood LG. The Obesity Phenotype in Children with Asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2011 Sep;12(3):152–9.
96. Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2082–8.
97. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998 Aug 27;394(6696):897–901.
98. Holguin F, Rojas M, Brown L anne, Fitzpatrick AM. Airway and Plasma Leptin and Adiponectin in Lean and Obese Asthmatics and Controls. *J Asthma*. 2011 Apr 21;48(3):217–23.
99. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):230–237.e4.
100. Nair P, Radford K, Fanat A, Janssen LJ, Peters-Golden M, Cox PG. The Effects of Leptin on Airway Smooth Muscle Responses. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008 Oct;39(4):475–81.
101. Shin JH, Kim JH, Lee WY, Shim JY. The expression of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells. *Yonsei Med J*. 2008;49(5):804–10.
102. Guler N, Kurerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):254–9.
103. Kim KW, Shin YH, Lee KE, Kim ES, Sohn MH, Kim K-E. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Sep;19(6):535–40.
104. Sood A, Qualls C, Schuyler M, Thyagarajan B, Steffes MW, Smith LJ, et al. Low Serum Adiponectin Predicts Future Risk for Asthma in Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):41–7.

105. Lai H, Lin N, Xing Z, Weng H, Zhang H. Association between the level of circulating adiponectin and prediabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2015 Jul;6(4):416–29.
106. Sood A, Dominic E, Qualls C, Steffes MW, Thyagarajan B, Smith LJ, et al. Serum Adiponectin is Associated with Adverse Outcomes of Asthma in Men but Not in Women. *Front Pharmacol.* 2011;2:55.
107. van Stijn CMW, Kim J, Lusic AJ, Barish GD, Tangirala RK. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin receptor expression and adiponectin anti-inflammatory response. *FASEB J.* 2015 Feb;29(2):636–49.
108. Periyalil HA, Gibson PG, Wood LG. Immunometabolism in obese asthmatics: are we there yet? *Nutrients.* 2013 Sep 10;5(9):3506–30.
109. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012 Feb;165(3):622–32.
110. Hirai H, Satoh H, Kudoh A, Watanabe T. Interaction between resistin and adiponectin in the proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Feb 5;366(1):108–16.
111. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010 Sep;27(9):977–87.
112. Singh S, Prakash YS, Linneberg A, Agrawal A. Insulin and the Lung: Connecting Asthma and Metabolic Syndrome. *J Allergy.* 2013;2013:1–8.
113. Ulane RE, Graeber JE, Steinherz R. A comparison of insulin receptors in the developing fetal lung in normal and in streptozotocin-induced diabetic pregnancies. *Pediatr Pulmonol.* 1(3 Suppl):S86-90.
114. Miakotina OL, Goss KL, Snyder JM. Insulin utilizes the PI 3-kinase pathway to inhibit SP-A gene expression in lung epithelial cells. *Respir Res.* 2002;3:27.
115. Azad MB, Becker AB, Kozyrskyj AL. Association of maternal diabetes and child asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Jun;48(6):545–52.
116. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2006 Nov 7;145(9):665–75.
117. Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. Potential Antiinflammatory Role of Insulin via the Preferential Polarization of Effector T Cells toward a T Helper 2 Phenotype. *Endocrinology.* 2007 Jan;148(1):346–53.
118. Lessmann E, Grochoway G, Weingarten L, Giesemann T, Aktories K, Leitges M, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 promote mast cell survival via activation of the phosphatidylinositol-3-kinase pathway. *Exp Hematol.* 2006 Nov;34(11):1532–41.
119. Noveral JP, Bhala A, Hintz RL, Grunstein MM, Cohen P. Insulin-like growth factor axis in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 1994 Dec;267(6):L761–5.

120. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Lauro D, Novelli L, Page CP, et al. High Glucose Enhances Responsiveness of Human Airways Smooth Muscle via the Rho/ROCK Pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Oct;47(4):509–16.
121. Scott JA, Grasemann H. Arginine Metabolism in Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Nov;34(4):767–75.
122. Linderholm AL, Bratt JM, Schuster GU, Zeki AA, Kenyon NJ. Novel therapeutic strategies for adult obese asthmatics. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Nov;34(4):809–23.
123. Scott JA, North ML, Rafii M, Huang H, Pencharz P, Subbarao P, et al. Asymmetric Dimethylarginine Is Increased in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Oct 1;184(7):779–85.
124. Agrawal A, Mabalirajan U, Ahmad T, Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Mar;44(3):270–5.
125. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan Z-Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002 Aug 23;91(4):281–91.
126. Palomo I, Contreras A, Alarcón LM, Leiva E, Guzmán L, Mujica V, et al. Elevated concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in individuals with metabolic syndrome. *Nitric oxide Biol Chem*. 2011 May 31;24(4):224–8.
127. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. ADMA, cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Dec 15;82:S122–6.
128. Ilmarinen P, Moilanen E, Erjefält JS, Kankaanranta H. The polyamine spermine promotes survival and activation of human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):482–484.e11.
129. North ML, Grasemann H, Khanna N, Inman MD, Gauvreau GM, Scott JA. Increased Ornithine-Derived Polyamines Cause Airway Hyperresponsiveness in a Mouse Model of Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013 Jun;48(6):694–702.
130. Kim OY, Lee S-M, Chung JH, Do HJ, Moon J, Shin M-J. Arginase I and the very low-density lipoprotein receptor are associated with phenotypic biomarkers for obesity. *Nutrition*. 2012 Jun;28(6):635–9.
131. Johnson FK, Johnson RA, Peyton KJ, Shebib AR, Durante W. Arginase Promotes Skeletal Muscle Arteriolar Endothelial Dysfunction in Diabetic Rats. *Front Immunol*. 2013;4:119.
132. Takahashi N, Ogino K, Takemoto K, Hamanishi S, Wang D-H, Takigawa T, et al. Direct inhibition of arginase attenuated airway allergic reactions and inflammation in a *Dermatophagoides farinae*-induced NC/Nga mouse model. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2010 Jul;299(1):L17–24.
133. Bratt JM, Franzi LM, Linderholm AL, O’Roark EM, Kenyon NJ, Last JA. Arginase inhibition in airways from normal and nitric oxide synthase 2-knockout mice exposed to ovalbumin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Jan 1;242(1):1–8.
134. Agrawal A, Prakash YS. Obesity, Metabolic Syndrome, and Airway Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Nov;34(4):785–96.

135. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect*. 2014 Dec 9;4(1):R1–15.
136. Singh VP, Aggarwal R, Singh S, Banik A, Ahmad T, Patnaik BR, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Oxo-Nitrative Stress and Asthma-Like Changes in Lungs. Ryffel B, editor. *PLoS One*. 2015 Jun 22;10(6):e0129850.
137. Mabalirajan U, Dinda AK, Kumar S, Roshan R, Gupta P, Sharma SK, et al. Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma. *J Immunol*. 2008 Sep 1;181(5):3540–8.
138. Aguilera-Aguirre L, Bacsı A, Saavedra-Molina A, Kurosky A, Sur S, Boldogh I. Mitochondrial Dysfunction Increases Allergic Airway Inflammation. *J Immunol*. 2009 Oct 15;183(8):5379–87.
139. Pattnaik B, Bodas M, Bhatraju NK, Ahmad T, Pant R, Guleria R, et al. IL-4 promotes asymmetric dimethylarginine accumulation, oxo-nitrative stress, and hypoxic response–induced mitochondrial loss in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):130–141.e9.
140. Ahmad T, Mabalirajan U, Ghosh B, Agrawal A. Altered Asymmetric Dimethyl Arginine Metabolism in Allergically Inflamed Mouse Lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 Jan;42(1):3–8.
141. Flaquer A, Heinzmann A, Rospleszcz S, Mailaparambil B, Dietrich H, Strauch K, et al. Association study of mitochondrial genetic polymorphisms in asthmatic children. *Mitochondrion*. 2014 Jan;14(1):49–53.
142. Cho Y, Shore SA. Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology*. 2016 Mar;31(2):108–16.
143. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):541–6.
144. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenکو T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 Jan 22;457(7228):480–4.
145. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027–131.
146. Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Carteni M, et al. Gut–liver axis: The impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Jun;22(6):471–6.
147. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;27(1):73–83.
148. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):913–916.e7.
149. Cano PG, Santacruz A, Trejo FM, Sanz Y. *Bifidobacterium* CECT 7765 improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high-fat diet-fed mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Nov;21(11):2310–21.

150. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008 Apr 17;3(4):213–23.
151. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):137–45.
152. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014 Feb 5;20(2):159–66.
153. Alam R. Obesity and Asthma—Is There a Causal Association? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Nov;34(4):xi–xii.
154. Figueroa-Muñoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4–11 year old children in the UK. *Thorax*. 2001 Feb;56(2):133–7.
155. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Hirakata VN, Maldonado M, et al. [Prevalence and severity of asthma among adolescents and their relationship with the body mass index]. *J Pediatr (Rio J)*. 81(4):305–9.
156. Kuschnir FC, da Cunha ALA. Association of Overweight with Asthma Prevalence in Adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *J Asthma*. 2009 Nov 5;46(9):928–32.
157. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz A-M, et al. Association of Childhood Obesity With Atopic and Nonatopic Asthma: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006. *J Asthma*. 2010 Sep 16;47(7):822–9.
158. Silva R de CR, Assis AMO, Goncalves MS, Fiaccone RL, Matos SMA, Barreto ML, et al. The Prevalence of Wheezing and its Association with Body Mass Index and Abdominal Obesity in Children. *J Asthma*. 2013 Apr;50(3):267–73.
159. Willeboordse M, van den Bersselaar DLCM, van de Kant KDG, Muris JWM, van Schayck OCP, Dompeling E. Sex Differences in the Relationship between Asthma and Overweight in Dutch Children: a Survey Study. Hartl D, editor. *PLoS One*. 2013 Oct 17;8(10):e77574.
160. Alvarez Zallo N, Aguinaga-Ontoso I, Alvarez-Alvarez I, Guillén-Grima F, Azcona San Julian C. The influence of gender and atopy in the relationship between obesity and asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 May;45(3):227–33.
161. Wang L, Wang K, Gao X, Paul TK, Cai J, Wang Y. Sex difference in the association between obesity and asthma in U.S. adults: Findings from a national study. *Respir Med*. 2015 Aug;109(8):955–62.
162. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai X-M. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):323–9.
163. Ma J, Xiao L. Association of General and Central Obesity and Atopic and Nonatopic Asthma in US Adults. *J Asthma*. 2013 May 25;50(4):395–402.
164. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1995;8(3):483–91.



165. Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 Jan;21(1):80–5.
166. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009 Dec 25;9(1):88.
167. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):661–6.
168. Noal RB, Menezes AMB, Macedo SEC, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev*. 2011 Feb;12(2):93–104.
169. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child*. 2006 Jan 11;91(4):334–9.
170. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr*. 2013 Dec 13;13(1):121.
171. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2478–84.
172. Ehrlich SF, Quesenberry CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients Diagnosed With Diabetes Are at Increased Risk for Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Fibrosis, and Pneumonia but Not Lung Cancer. *Diabetes Care*. 2010 Jan 1;33(1):55–60.
173. Yun HD, Knoebel E, Fenta Y, Gabriel SE, Leibson CL, Loftus E V., et al. Asthma and Proinflammatory Conditions: A Population-Based Retrospective Matched Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 2012 Oct;87(10):953–60.
174. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, Aarts F, Brunekreef B, Gerritsen J, et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy*. 2002 Feb;32(2):254–5.
175. Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals. *Clin Exp Allergy*. 2004 Feb;34(2):201–6.
176. Brumpton BM, Camargo CA, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai X-M. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1495–502.
177. Assad N, Qualls C, Smith LJ, Arynchyn A, Thyagarajan B, Schuyler M, et al. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug 1;188(3):319–26.
178. Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Linneberg A, Husemoen LLN, Thuesen BH, Aadahl M, et al. The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults. *Respir Med*. 2013 Jun;107(6):816–24.
179. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Mar 15;179(6):509–16.

180. Husemoen LLN, Glümer C, Lau C, Pisinger C, Mørch LS, Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy*. 2008 May;63(5):575–82.
181. Ma J, Xiao L, Knowles SB. Obesity, insulin resistance and the prevalence of atopy and asthma in US adults. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1455–63.
182. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L, Gershman W. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma*. 2007 Jan 2;44(6):469–73.
183. Sánchez Jiménez J, Herrero Espinet FJ, Mengibar Garrido JM, Roca Antonio J, Peños Mayor S, Peñas Boira M del M, et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Nov;25(7):699–705.
184. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):441–8.
185. Chen YC, Tung KY, Tsai CH, Su MW, Wang PC, Chen CH, et al. Lipid profiles in children with and without asthma: Interaction of asthma and obesity on hyperlipidemia. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2013 Jan;7(1):20–5.
186. Vinding RK, Stokholm J, Chawes BLK, Bisgaard H. Blood lipid levels associate with childhood asthma, airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and aeroallergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):68–74.e4.
187. Forno E, Han Y-Y, Muzumdar RH, Celedón JC. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):304–11.e8.
188. Del-Rio-Navarro BE, Castro-Rodriguez JA, Garibay Nieto N, Berber A, Toussaint G, Sienna-Monge JJ, et al. Higher Metabolic Syndrome in Obese Asthmatic Compared to Obese Nonasthmatic Adolescent Males. *J Asthma*. 2010 Jun 21;47(5):501–6.
189. Perez MK, Piedimonte G. Metabolic Asthma: Is There a Link Between Obesity, Diabetes, and Asthma? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(4):777–84.
190. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Hum Kinet Books. 1988;177.
191. WHO WHO-. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Heal Organ Tech Rep Ser*. 2000;894(i–xii):1–253.
192. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555–76.
193. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6):376–82.
194. Lai CK, Chan JK, Chan A, Wong G, Ho A, Choy D, et al. Comparison of the ISAAC video questionnaire (AVQ3.0) with the ISAAC written questionnaire for estimating asthma associated with bronchial hyperreactivity. *Clin Exp Allergy*. 1997 May;27(5):540–5.

195. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J, ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):941–9.
196. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007 Sep;85(9):660–7.
197. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep;366(9491):1059–62.
198. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
199. Andrade MIS de, Oliveira JS, Leal VS, Lima NM da S, Costa EC, Aquino NB de, et al. Identificação dos pontos de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance em adolescentes: revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2016 Jun;34(2):234–42.
200. Back Giuliano I de C, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH, et al. [I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence]. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Dec;85 Suppl 6:4–36.
201. Cureau FV, da Silva TLN, Bloch KV, Fujimori E, Belfort DR, de Carvalho KMB, et al. ERICA: leisure-time physical inactivity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016 Feb;50 Suppl 1:4s.
202. Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschnir MCC, da Silva TLN, Bloch KV, et al. ERICA: smoking prevalence in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016 Feb;50 Suppl 1:12s.
203. Kuschnir FC, Alves da Cunha AJL. Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Mar;18(2):142–8.
204. Bhan N, Kawachi I, Glymour MM, Subramanian SV. Time Trends in Racial and Ethnic Disparities in Asthma Prevalence in the United States From the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Study (1999–2011). *Am J Public Health*. 2015 Jun;105(6):1269–75.
205. Keet CA, Matsui EC, McCormack MC, Peng RD. Urban residence, neighborhood poverty, race/ethnicity, and asthma morbidity among children on Medicaid. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep;140(3):822–7.
206. Malhotra K, Baltrus P, Zhang S, McRoy L, Immergluck LC, Rust G. Geographic and racial variation in asthma prevalence and emergency department use among Medicaid-enrolled children in 14 southern states. *J Asthma*. 2014 Nov 27;51(9):913–21.
207. Mallol J, Castro-Rodriguez JA, Cortez E. Effects of active tobacco smoking on the prevalence of asthma-like symptoms in adolescents. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):65–9.
208. Kim O, Kim BH. Association of asthma symptoms with cigarette smoking and alcohol consumption in Korean adolescents. *Nurs Health Sci*. 2013 Mar;15(1):65–72.

209. Gómez M, Vollmer WM, Caceres ME, Jossen R, Baena-Cagnani CE. Adolescent smokers are at greater risk for current asthma and rhinitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Aug;13(8):1023–8.
210. Van de Ven MOM, Engels RCME, Kerstjens HAM, Van den Eijnden RJJM. Bidirectionality in the relationship between asthma and smoking in adolescents: a population-based cohort study. *J Adolesc Health*. 2007 Nov;41(5):444–54.
211. Hublet A, De Bacquer D, Boyce W, Godeau E, Schmid H, Vereecken C, et al. Smoking in young people with asthma. *J Public Health (Bangkok)*. 2007 Dec 1;29(4):343–9.
212. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, et al. Regular Smoking and Asthma Incidence in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 15;174(10):1094–100.
213. Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, Dressel H, Windstetter D, Rzehak P, et al. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. *Thorax*. 2006 Jul 1;61(7):572–8.
214. Brumpton BM, Camargo CA, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai X-M. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1495–502.
215. Lee YB, Kim YS, Lee D-H, Kim HY, Lee J-I, Ahn H-S, et al. Association between HOMA-IR and Lung Function in Korean Young Adults based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Sci Rep*. Nature Publishing Group; 2017 Sep 15;7(1):11726.
216. Karampatakis N, Karampatakis T, Galli-Tsinopoulou A, Kotanidou EP, Tsergouli K, Eboriadou-Petikopoulou M, et al. Impaired glucose metabolism and bronchial hyperresponsiveness in obese prepubertal asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Feb;52(2):160–6.
217. Rastogi D, Bhalani K, Hall CB, Isasi CR. Association of Pulmonary Function with Adiposity and Metabolic Abnormalities in Urban Minority Adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Jun;11(5):744–52.
218. den Dekker HT, Ros KPI, de Jongste JC, Reiss IK, Jaddoe VW, Duijts L. Body fat mass distribution and interrupter resistance, fractional exhaled nitric oxide, and asthma at school-age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):810–818.e6.
219. Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma*. 2007 Dec 2;44(10):849–54.
220. Ferguson S, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, Chervin RD, et al. Factors Associated with Systemic Hypertension in Asthma. *Lung*. 2014 Oct 12;192(5):675–83.
221. Solé D, Filho NAR, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BAP, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Jan;91(1):30–5.
222. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000 Dec;30(6):439–44.

223. Bisgaard H, Szeffler SJ. Understanding mild persistent asthma in children: the next frontier. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Apr;115(4):708–13.
224. Franco JM, Gurgel R, Sole D, Lúcia França V, Brabin B, Brazilian ISAAC Group. Socio-environmental conditions and geographical variability of asthma prevalence in Northeast Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009 Jun;37(3):116–21.
225. Félix MMR, Jordão ÉAOC, Kuschnir FC. Asma metabólica: evidências atuais e perspectivas terapêuticas. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*; 2016 Jun 19;15(2):163–9.
226. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013 Mar;14(3):222–31.
227. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Feb;26(1):62–72.
228. Forno E. Childhood obesity and asthma: To BMI or not to BMI? *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):767–8.
229. Garmendia J V, Moreno D, Garcia AH, De Sanctis JB. Metabolic syndrome and asthma. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2014 Jan;8(1):60–6.
230. Holguin F. Arginine and Nitric Oxide Pathways in Obesity-Associated Asthma. *J Allergy*. 2013;2013:1–5.
231. Pullamsetti SS, Savai R, Schaefer MB, Wilhelm J, Ghofrani HA, Weissmann N, et al. cAMP Phosphodiesterase Inhibitors Increases Nitric Oxide Production by Modulating Dimethylarginine Dimethylaminohydrolases. *Circulation*. 2011 Mar 22;123(11):1194–204.
232. Kumar RK, Herbert C, Thomas PS, Wollin L, Beume R, Yang M, et al. Inhibition of Inflammation and Remodeling by Roflumilast and Dexamethasone in Murine Chronic Asthma. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Sep 3;307(1):349–55.
233. Bhattacharjee D, Chogtu B, Magazine R. Statins in Asthma: Potential Beneficial Effects and Limitations. *Pulm Med*. 2015;2015:1–13.
234. Zeki AA, Bratt JM, Rabowsky M, Last JA, Kenyon NJ. Simvastatin inhibits goblet cell hyperplasia and lung arginase in a mouse model of allergic asthma: a novel treatment for airway remodeling? *Transl Res*. 2010 Dec;156(6):335–49.
235. Ahmad T, Mabalirajan U, Sharma A, Aich J, Makhija L, Ghosh B, et al. Simvastatin Improves Epithelial Dysfunction and Airway Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Apr;44(4):531–9.
236. Liu J-N, Suh D-H, Yang E-M, Lee S-I, Park H-S, Shin YS. Attenuation of airway inflammation by simvastatin and the implications for asthma treatment: is the jury still out? *Exp Mol Med*. 2014 Sep 12;46(9):e113–e113.
237. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasevitz GT. The Use of Statins and Lung Function in Current and Former Smokers. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1764–71.
238. Braganza G, Chaudhuri R, McSharry C, Weir CJ, Donnelly I, Jolly L, et al. Effects of short-term treatment with atorvastatin in smokers with asthma - a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2011 Dec 7;11(1):16.

239. Zeki AA, Oldham J, Wilson M, Fortenko O, Goyal V, Last M, et al. Statin use and asthma control in patients with severe asthma. *BMJ Open*. 2013 Aug 13;3(8):e003314.
240. Ostroukhova M, Kouides RW, Friedman E. The effect of statin therapy on allergic patients with asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2009 Dec;103(6):463–8.
241. Menzies D, Nair A, Meldrum KT, Fleming D, Barnes M, Lipworth BJ. Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):328–35.
242. Maneechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wamanuttajinda V, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Statins enhance the effects of corticosteroids on the balance between regulatory T cells and Th17 cells. *Clin Exp Allergy*. 2013 Feb;43(2):212–22.
243. Park CS, Bang B-R, Kwon H-S, Moon K-A, Kim T-B, Lee K-Y, et al. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase. *Biochem Pharmacol*. 2012 Dec 15;84(12):1660–70.

## APÊNDICE A – Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents (Artigo publicado)

ARTICLE IN PRESS

### Letter to the Editor

#### Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents

To the Editor:

Asthma is a serious health problem in developing countries, with increasing prevalence over the last decades, especially among children and adolescents.<sup>1</sup> In Brazil, according to the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, the prevalence of active asthma in children aged 6 to 7 years and adolescents aged 13 to 14 years was, respectively, 24.3% and 19%, one of the highest among Latin American countries.<sup>2</sup>

Metabolic syndrome (MS) is an important health issue associated with increased cardiovascular risk. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (Portuguese acronym "ERICA") involving Brazilian students showed a 2.6% prevalence of MS.<sup>3</sup>

The association between asthma and MS components such as insulin resistance and high blood pressure (BP) has been observed regardless of body mass index (BMI).<sup>4,5</sup> More recently, a study with adolescents found association between insulin resistance and MS, with worsened lung function in overweight/obese individuals.<sup>6</sup> Thus, hyperinsulinemia and dyslipidemia, which are silent precursors of diabetes and cardiovascular disease, could be associated with development of asthma.<sup>4</sup>

Considering that asthma and MS are both inflammatory conditions, our hypothesis was that MS and its components could be more prevalent among patients with asthma. To investigate this association, we performed a cross-sectional study using data from ERICA, a multicenter, school-based country-wide study in a complex sample of adolescents aged 12 to 17 years. The study stratified the sample by region and grouped according to schools and classes, with representativeness to the set of cities with more than 100,000 inhabitants of the country.<sup>7</sup> Detailed descriptions of subject recruitment and data collection have been reported previously.<sup>7</sup> Data were collected by a self-administered questionnaire using a personal digital assistant, including questions about sociodemographic characteristics, lifestyle, and asthma. A total of 72,508 students from public and private schools were assessed and submitted to anthropometric, weight, height, waist circumference (WC), and BP measurements. Fasting blood samples were collected from a subsample of 40,732 participants for measurements of glucose, insulin, total cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol, and triglycerides (TGs). The homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR) was also estimated. Participants fasting for less than 12 hours, refusing phlebotomy, pregnant, or disabled were excluded.<sup>7</sup> Current asthma (CA) was defined by the presence of at least 1 attack in response to the question "In the last 12 months, how many attacks of wheezing you had?" and severe asthma (SA) defined by 4 or more asthma attacks according to previously established criteria.<sup>8</sup> Metabolic abnormalities were defined according to International Diabetes Federation Consensus 2005.<sup>9</sup> All procedures for anthropometric measurements, BP evaluation, and biochemical determinations are described in the article's Methods section in the Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org). All analyzes were performed using SURVEY procedure in

STATA 14.0 software (StataCorp, College Station, Tex). Detailed description of statistical analysis is in this article's Methods section. This study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Rio de Janeiro (no. 45/2008).<sup>7</sup>

Between 2013 and 2014, 37,410 adolescents were evaluated (see Fig E1 in this article's Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org)). Mean age was  $14.6 \pm 1.6$  years; 50.1% were females. Regarding skin color/ethnicity, 58.1% were black/brown and about 40% white. The prevalence of CA and SA was 13.8% (95% CI, 12.4-15.2) and 2.09% (95% CI, 1.95-2.24), respectively. MS was present in 2.3% of the populations sampled (95% CI, 2.14-2.45).

Main sociodemographic and metabolic characteristics of participants according to presence or absence of asthma are summarized in Table 1. Adolescents with nonsevere asthma were more likely to be female, white skin color, current smoker, and student from a private school than those without disease. Except for the latter, there were no significant differences in relation to these variables between those without asthma and those with SA. In this group of adolescents, the means of BMI, WC, and TGs differed significantly from those without the disease.

Table 2 presents the relationship between the prevalence of components of MS and CA/SA. Only increased prevalence of altered WC was significantly associated with CA (prevalence ratio [PR], 1.19; 95% CI, 1.00-1.43). However, significant associations between SA and obesity (PR, 1.28; 95% CI, 1.02-1.62), increased WC (PR, 1.74; 95% CI, 1.16-2.61), hyperglycemia (PR, 1.78; 95% CI, 1.05-2.98), hyperinsulinemia (PR, 1.55; 95% CI, 1.03-2.33), and HOMA-IR (PR, 1.02; 95% CI, 1.01-1.04) were observed. SA was also significantly associated with MS (PR, 2.43; 95% CI, 1.39-4.27), and this association remained after adjustment for age, sex, current smoking, and BMI by Poisson regression (PR, 1.71; 95% CI, 1.03-2.82) (see Table E1 in this article's Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org)).

To our knowledge, this is the first study of asthma and MS and its components in a representative sample of Brazilian adolescents. CA was associated with increased WC but not with MS. However, SA was significantly associated with MS, and this association remained after adjustment for age, sex, current smoking, and BMI. In addition, significant associations were observed between SA and obesity, increased WC, hyperglycemia, and hyperinsulinemia. Elevated WC seems to be an important factor linking MS to asthma in our sample. Besides that, insulin resistance, another known component of MS, was associated with SA, which may represent a subgroup of patients with SA with metabolic abnormalities without alteration of BMI. Surprisingly, a protective association between elevated BP and CA, not observed in adolescents with SA, was found. This finding may reflect only a statistical effect but deserves further analysis.

Our study has some limitations. Cross-sectional design does not allow establishing the temporality of relationships to infer causality between MS and its components and SA. In addition, known correlated factors of asthma were not included, for example, family and personal history of atopy and medication use for asthma control. Unfortunately, we could not perform objective measures of pulmonary function because of sample size

1

TABLE I. General characteristics of study participants according to presence of asthma

Characteristic	No asthma (n = 32,705)		CA (n = 4,705)					
	Mean or %	95% CI	Nonsevere asthma (n = 3,913)			SA (n = 792)		
			Mean or %	95% CI	P value	Mean or %	95% CI	P value
Age (y)	14.6	14.5-14.6	14.6	14.5-14.8	.63	14.7	14.3-15.2	.552
Female	49.0	48.5-49.4	58.3	54.7-61.8	.000*	51.5	42.2-60.7	.781
White	38.6	36.7-40.6	45.9	41.1-50.8	.002*	44.8	34.7-55.4	.33
Private school	21.2	17.1-26.1	27.5	19.4-37.3	.035*	31.7	21.8-43.7	.029*
Current smoker	1.69	1.43-2.0	3.6	2.4-5.5	.012*	4.2	2.4-7.4	.065
Sedentary lifestyle	48.0	47.0-49.0	43.9	38.3-49.8	.174	45.4	35.7-55.5	.695
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.3	21.2-21.4	21.7	21.3-21.9	.07	22.2	21.3-23.1	.048†
WC (cm)	72.0	71.7-72.4	72.5	71.5-73.5	.416	74.6	72.1-77.1	.036†
HDL (mg/dL)	47.2	46.6-47.9	47.8	46.9-48.6	.208	46.3	44.9-47.6	.145
TG (mg/dL)	77.4	76.2-78.7	79.2	76.4-81.9	.283	84.8	78.8-90.8	.021†
Glucose (mg/dL)	86.4	85.9-86.8	86.1	85.1-87.1	.587	86.2	84.8-87.6	.843
Insulin (mU/L)	9.4	9.1-9.7	9.7	9.1-10.3	.283	10.3	9.0-11.5	.163

Results are shown as means for continuous variables and percentages (%) for categorical variables.

HDL, High-density lipoprotein.

\*Chi-square test.

†t test with survey data (reference: no asthma).

TABLE II. Prevalence of adiposity measures, metabolic abnormalities, and MS according to asthma status

Characteristic	CA			SA		
	PR	95% CI	P value	PR	95% CI	P value
Obesity	1.08	0.99-1.18	.087	1.28	1.02-1.62	.034*
Increased WC	1.19	1.00-1.43	.047*	1.74	1.16-2.61	.007*
Hyperglycemia	1.18	0.79-1.77	.417	1.78	1.05-2.98	.029*
Low HDL	1.02	0.90-1.16	.714	1.35	0.94-1.92	.102
Hypertriglyceridemia	0.95	0.73-1.24	.716	1.72	0.91-3.26	.095
High BP	0.68	0.51-0.89	.007*	1.16	0.68-1.99	.585
Hyperinsulinemia	1.12	0.91-1.37	.293	1.55	1.03-2.33	.034*
HOMA-IR	1.01	0.99-1.03	.108	1.02	1.01-1.04	.002*
MS	0.94	0.67-1.31	.719	2.43	1.39-4.27	.002*

HDL, High-density lipoprotein; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol.

Obesity: Z score > 2; increased WC: >P90; hyperglycemia: serum glucose ≥100 mg/dL; low HDL: <40 mg/dL or <50 mg/dL for 16-17-year-old females; hypertriglyceridemia: TG ≥ 150 mg/dL; high BP: ≥130/85 mm Hg; hyperinsulinemia: insulin ≥ 15 mU/L.

HOMA-IR value was calculated as follows:

Fasting insulin (mU/L) × (fasting glucose (mg/dL) × 0.0555)/22.5.

MS was considered when abdominal obesity (WC > P90) was present and at least 2 of the following criteria: (1) high BP, (2) hypertriglyceridemia, (3) low HDL-C, and (4) hyperglycemia.

\*Poisson regression.

and logistic issues, and this may have led to a misdiagnosis of asthma, especially among obese individuals. However, a large and representative sample and utilization of standardized procedures by uniformly trained personnel represent considerable strengths of our findings.

In conclusion, MS, some of its components, and insulin resistance were significantly associated with SA in Brazilian adolescents, independent of BMI. Thus, further research is needed to establish causality and possible common pathophysiological mechanisms, as well as the consequent clinical and therapeutic implications, between these 2 conditions.

Fábio Chigres Kuschnir, PhD<sup>a</sup>

Mara Morelo Rocha Felix, MSc<sup>b</sup>

Maria Cristina Caetano Kuschnir, PhD<sup>c</sup>

Kátia Vergetti Bloch, PhD<sup>d</sup>

Erica Azevedo de Oliveira Costa Jordão, MSc<sup>b</sup>

Dirceu Solé, PhD<sup>e</sup>

Antônio José Ledo Alves da Cunha, PhD<sup>f</sup>

Moyses Szklo, PhD<sup>g</sup>

From <sup>a</sup>the Department of Pediatrics, Medical Sciences Faculty, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil; <sup>b</sup>Post-Graduate School of Medical Sciences Faculty of State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil; <sup>c</sup>Adolescent Health Studies Center (NESA/UERJ) of Medical Sciences Faculty of State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>d</sup>Public Health Studies Institute (IESC), Federal University of Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>e</sup>the Division of Allergy Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil; and <sup>f</sup>Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira Department of Pediatrics of Federal University of Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil. E-mail: fabkuschnir@gmail.com.

This study was funded by the Department of Science and Technology of the Science, Technology and Strategic Inputs Secretariat from the Brazilian Ministry of Health (Decit/SCTIE/MS), the Health Sector Fund (CT-Saúde) of the Ministry of Science, Technology and Innovation (MCTI) (protocols FINEP 01090421 and CNPq 565037/2010-2), and the Research Incentive Fund of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA Process 405.009/2012-7).

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no relevant conflicts of interest.



## REFERENCES

1. GINA Science Committee. Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA. 2016. Available at: [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf). Accessed April 19, 2017.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:73-85.
3. Kuschmir MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu Gde A, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica* 2016;50:118.
4. Perez MK, Piedimonte G. Metabolic asthma: is there a link between obesity, diabetes, and asthma? *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:777-84.
5. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:441-8.
6. Forno E, Han Y-Y, Muzumdar RH, Celedón JC. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:304-11.e8.
7. Bloch KV, Szklo M, Kuschmir MCC, Abreu Gde A, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The study of cardiovascular risk in adolescents—ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. *BMC Public Health* 2015;15:94.
8. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-83.
9. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition: a Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.026>

**METHODS****Adiposity measures**

Anthropometric measurements were performed with the student wearing light clothes and bare feet. Height was measured to the nearest 1 mm using a calibrated stadiometer (portable stadiometer Altuxata, Minas Gerais, Brazil) with millimeter resolution and height up to 213 cm. Weight was measured to the nearest 50 g using a digital scale (model P150m, 200 kg of capacity and 50 g of precision, Líder, São Paulo, Brazil).<sup>E1</sup>

BMI was calculated using the following formula:  $BMI (kg/m^2) = \text{weight in kilograms divided by the height in meters squared}$ . To determine weight categories of adolescents, World Health Organization reference curves, with the index BMI/age, according to sex, was used. The cutoff points were as follows: very low weight, Z score less than -3; low weight, Z score -3 or more and less than -1; normal weight, Z score -1 or more and 1 or less; overweight, Z score more than 1 and 2 or less; obesity, Z score more than 2.<sup>E2</sup>

WC was measured to the nearest 1 mm using a fiberglass anthropometric tape, with millimeter resolution and length of 1.5 m (Sanny, São Paulo, Brazil). Measurement was done horizontally, at half the distance between iliac crest and lower costal margin.<sup>E3</sup>

**BP evaluation**

BP measurements were based on the 4th Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, published in 2004.<sup>E4</sup> Systolic and diastolic BP and pulse were measured using the automatic oscillometric device Omron 705-IT (Omron Healthcare, Bannockburn, Ill). Three BP measurements were taken, with the mean of the final 2 being used in the hypertension classification. Systemic BP was considered high if the systolic BP was greater than or equal to 130 mm Hg, and the diastolic BP was greater than or equal to 85 mm Hg.<sup>E5</sup>

**Metabolic abnormalities**

The blood samples were processed and plasma and serum separated within 2 hours after collection and kept between 4°C and 10°C, and then sent to the study's central reference laboratory for analysis. Biochemical determinations were performed using serum samples obtained under fasting conditions. The Friedewald equation was used to calculate low-density lipoprotein-cholesterol. HOMA-IR value was used as a measure of insulin resistance and was calculated as follows:  $\text{fasting insulin (mU/L)} \times (\text{fasting glucose (mg/dL)} \times 0.0555)/22.5$ . All measurements were performed in automatic analyzers at reference laboratory following uniform standard procedures and quality controls, as detailed elsewhere.<sup>E6</sup>

In this study, metabolic abnormalities were defined according to International Diabetes Federation Consensus 2005.<sup>E7</sup> MS was considered when abdominal obesity ( $WC > P90$ ) was present and at least 2 of the following criteria were met: (1) high BP ( $\geq 130/85$  mm Hg); (2) hypertriglyceridemia (TGs  $\geq 150$  mg/dL); (3) low high-density lipoprotein-cholesterol ( $<40$  mg/dL or  $<50$  mg/dL for 16-17-year-old females); (4) hyperglycemia (serum glucose  $\geq 100$  mg/dL). The cutoff points that were used for these tests are presented in Table 1.

**Lifestyle**

This variable was defined by the time in minutes of weekly physical activity, being classified, respectively, as sedentary ( $<300$  min/wk) and active ( $\geq 300$  min/wk).<sup>E8</sup>

**Current smoking**

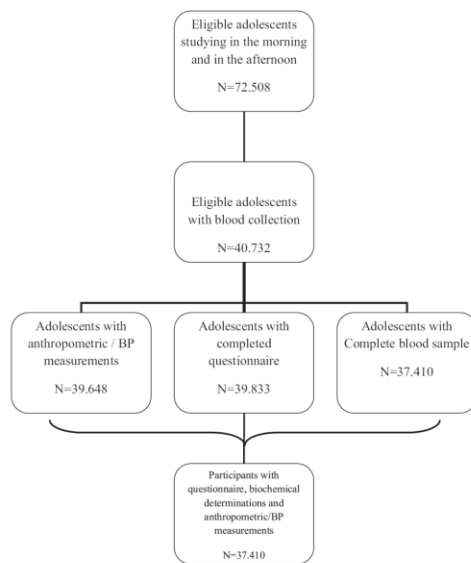
Current smokers were defined as those who smoked cigarettes at least 1 day in the last 30 days.<sup>E9</sup>

**Statistical analysis**

Primary sampling units and strata for the complex design of ERICA were taken into account for data analysis. Sampling weights, stratification, and clusters provided in ERICA data set were incorporated into the analysis to obtain proper estimates and SE. Descriptive statistics were reported by frequency, means, and SD. Bivariate analysis between asthma and components of MS was performed using chi-square test, PR, and its respective 95% 95% CIs. Then, those significant associations ( $P < .20$ ) were included in multivariate models adjusted by potential confounders or interaction factors, such as age, sex, race, physical activity, smoking, and school type (private or public) by Poisson regression. For analysis of final models,  $P$  value of less than .05 was considered to be statistical significant. All analyzes were performed using SURVEY procedure in STATA 14.0 software (StataCorp, College Station, Tex).

**REFERENCES**

- E1. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, Ill: Human Kinetics Books; 1988:177.
- E2. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ 2007;85:660-7.
- E3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i-xii, 1-253.
- E4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114:555-76.
- E5. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC. Validation of the Omron 705 IT oscillometric device for home blood pressure measurement in children and adolescents: the Arsakion School Study. Blood Press Monit 2006;11:229-34.
- E6. Forno E, Han Y-Y, Muzumdar RH, Celedon JC. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. J Allergy Clin Immunol 2015;136:304-11.
- E7. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23:469-80.
- E8. Cureau FV, da Silva TLN, Bloch KV, Fujimori E, Belfort DR, de Carvalho KMB, et al. ERICA: leisure-time physical inactivity in Brazilian adolescents. Rev Saude Publica 2016;50:4s.
- E9. Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschnir MCC, da Silva TLN, Bloch KV, et al. ERICA: smoking prevalence in Brazilian adolescents. Rev Saude Publica 2016;50:12s.



**FIG E1.** Flowchart of participants with completed data on questionnaire, anthropometric measurements, and biochemical determinations used to define MS.

**TABLE E1.** Parameters of multivariate analysis\* for the association of SA with MS and with its components

Characteristic	SA	
	PR	95% CI
Increased WC	1.46	0.85-2.51
Hyperglycemia	1.77	1.08-2.91
Hyperinsulinemia	1.29	1.01-1.64
MS	1.71	1.03-2.82

\*Poisson regression, adjusted for age, sex, current smoking, and BMI.

## APÊNDICE B – ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents (Artigo publicado)

Rev Saúde Pública 2016;50(suppl 1):13s

Supplement ERICA  
Original Article

**RSP**

Revista de  
Saúde Pública

<http://www.rsp.fsp.usp.br/>

### ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents

Fábio Chigres Kuschnir<sup>I</sup>, Ricardo Queiroz Gurgel<sup>II</sup>, Dirceu Solé<sup>III</sup>, Eduardo Costa<sup>IV</sup>, Mara Morelo Rocha Felix<sup>V</sup>, Cecília Lacroix de Oliveira<sup>VI</sup>, Maurício Teixeira Leite de Vasconcelos<sup>VII</sup>, Maria Cristina Caetano Kuschnir<sup>VIII</sup>

<sup>I</sup> Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>II</sup> Departamento de Medicina. Universidade Federal de Sergipe. Aracaju, SE, Brasil

<sup>III</sup> Disciplina de Alergia Imunologia Clínica e Reumatologia. Departamento de Pediatria. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

<sup>IV</sup> Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>V</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>VI</sup> Departamento de Nutrição Aplicada. Instituto de Nutrição. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>VII</sup> Escola Nacional de Ciências Estatísticas. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>VIII</sup> Núcleo de Estudos de Saúde do Adolescente. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To describe the prevalence of asthma and physician-diagnosed asthma in Brazilian adolescents.

**METHODS:** Cross-sectional, national, school-based study with adolescents from 12 to 17 years old, participants in the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). The study stratified the sample by region and grouped according to schools and classes with representativeness to the set of cities with more than 100,000 inhabitants of the Country, macro-regions, capitals, and Federal District. A questionnaire collected data through a self-filled in method. We calculated the prevalences and their confidence intervals of 95% (95%CI) according to sex, age group, type of school and skin color.

**RESULTS:** Between 2013 and 2014, 74,589 adolescents were evaluated, 55.3% of the female sex. The total prevalence of active asthma was of 13.1% (95%CI 12.1-13.9), being higher in girls (14.8%; 95%CI 13.7-16.0) when compared to boys (11.2%; 95%CI 10.3-12.2) in all geographical strata examined. It was also higher between students of private schools (15.9%; 95%CI 14.2-17.7) when compared to public ones (12.4%; 95%CI 11.4-13.4). It was higher in the Southeast region (14.5%; 95%CI 12.9-16.1), and in the city of Sao Paulo (16.7%; 95%CI 14.7-18.7). The lowest prevalence was observed in North region (9.7%; 95%CI 9.7-10.5), and in Teresina (6.3%; 95%CI 4.9-7.7). The prevalence of physician-diagnosed asthma was of 8.7% (95%CI 8.2-9.1); higher in the North region (13.5%; 95%CI 12.7-14.2), and in Porto Alegre (19.8%; 95%CI 17.5-22.3). It was lower in the Midwest (6.9%; 95%CI 6.0-7.8), and in Cuiaba (4.8%; 95%CI 3.8-5.9). We found no significant difference in the expression of this rate between the sexes, as well as in other variables evaluated by the study.

**CONCLUSIONS:** The prevalence of asthma in Brazilian adolescents is high. Rates of active asthma and physician-diagnosed asthma vary widely in different regions and capitals evaluated by the ERICA. These results may assist in the preparation of preventive programs and policies on health and a better understanding of the factors associated with asthma in this age group.

**DESCRIPTORS:** Adolescent. Asthma, epidemiology. Prevalence. Cross-Sectional Studies.

#### Correspondence:

Fábio Chigres Kuschnir  
Rua Álvaro Ramos, 405 apto 608  
Bloco II Botafogo  
22280-110 Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
E-mail: fabkuschnir@pedriajnet.com.br

Received: 12 Sep 2015

Approved: 29 Oct 2015

**How to Cite:** Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MMR, Oliveira CL et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. Rev Saude Publica. 2016;50(suppl 1):13s.

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.



## INTRODUCTION

Asthma is a heterogeneous disease, generally characterized by chronic inflammation of the lower airways. The history of respiratory symptoms defines the disease, such as wheezing, shortness of breath, chest tightness, and cough. These symptoms vary over time and in intensity, along with a variable limitation of the expiratory airflow<sup>10</sup>. Considered the most common non-transmissible chronic disease of childhood and adolescence, the estimated number of asthmatics is approximately 300 million people worldwide, with projection to 2025 of about 400 million. Approximately 250,000 deaths attributable to asthma occur annually worldwide, and most of them are preventable<sup>10,16,24</sup>.

The absence of a definition of asthma with high sensitivity and specificity that could be used in epidemiologic investigations has been a challenge in studies of the disease<sup>18</sup>. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), conceived in the 1990's, was a milestone in the epidemiological study of asthma and other allergic diseases. By using standardized questionnaires, it allowed valid comparisons of prevalence and severity of asthma among children and adolescents from different cities and countries<sup>1</sup>.

The first phase of ISAAC, finalized in 1996, involved about 450,000 adolescents of 13-14 years old from 155 different collaborating centers, located in 56 countries. The overall average prevalence of asthma, defined by the presence of wheezing in the last 12 months, was of 13.2%. On that occasion, Brazil presented the eighth greatest prevalence (19.5%) among all the centers participating in the study<sup>12</sup>.

ISAAC phase III was held seven years after the first phase and had as participants almost a million adolescents of 13-14 years from 233 centers in 97 countries. This phase has documented the increase in global average prevalence of asthma to 13.7%<sup>17</sup>. Both worldwide, and considering only Latin America, developing or developed countries, and urban areas presented the highest prevalence of the disease, while the lowest rates were in least developed countries and rural areas<sup>6,14</sup>.

Between the years of 2002-2003, 21 centers from the five macro-regions of Brazil participated in the ISAAC phase III, comprising 58,144 adolescents of 13-14 years old. The average prevalence of active asthma in this population was of 19.0%, varying between 11.8% and 30.5%<sup>20</sup>. Comparative data of adolescents from five Brazilian cities participating in phases I and III of ISAAC, published in 2006, showed discrete reduction of the prevalence of active asthma in this age group<sup>21</sup>.

The *Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar* (PeNSE – National Survey on Students' Health) occurred in 2012 and had the participation of 109,104 Brazilian adolescents from the ninth-grade of the elementary school, the majority (86.0%) aged between 13 and 15 years old. PeNSE also used the ISAAC protocol asthma module to estimate the prevalence of the disease. Global rates of 23.2% and 12.4% were found, respectively, for asthma and physician-diagnosed asthma<sup>2</sup>.

Asthma is a public health issue in children and adolescents, and the determination of its current dimension in the country will be able to assist in the preparation of preventive programs and health policies aimed at the disease. In 2013-2014, the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA) was performed, whose primary purpose was to estimate the prevalence of these risk factors in this age group<sup>4</sup>. Here we described the prevalence of asthma and physician-diagnosed asthma in Brazilian adolescents.

## METHODS

A descriptive study using data from ERICA, a cross-sectional, national school-based study performed in 2013 and 2014. The sample was composed of 74,589 adolescents of both sexes from 12 to 17 years old, enrolled in public and private schools of 273 cities with more than 100,000 inhabitants from all units of the Federation of Brazil<sup>4</sup>.

The study population was divided into 32 strata, referring to 27 capital cities, and five strata comprising the remaining cities of more than 100,000 inhabitants of each of the Brazilian macro-regions. After the geographical stratification, we performed selections by schools and classes. The schools were selected in each geographical stratum with probability proportional to their number of eligible students in the grades (seventh, eighth and ninth of elementary school and three grades of high school) and inversely proportional to the distance between the city and the capital of the federative unit. In the second stage, three combinations of shift (morning and afternoon) were selected and grade eligible in each sample school. In the third stage, one of each combination of shift and grade was selected by equiprobability. In each selected class, all students were invited to participate in the research. Adolescents with physical disabilities who made the anthropometric assessment impossible and pregnant adolescents were excluded from the study.

Thus, the sample was representative for the set of teenagers without disability and non-pregnant women studying in schools in the cities of more than 100,000 inhabitants in the national and regional level as well as for each capital. The expansion values of the sample took the non-response rate into consideration. The full description of the sample design can be found in a prior publication<sup>25</sup>.

The adolescents self-filled the questionnaires, which comprised sociodemographic data, questions about work, physical activity, eating behavior, smoking, consumption of alcohol, oral health, common mental disorders, reproductive health, medical records of chronic diseases, and sleep. The data were collected using microcomputers (personal digital assistant – PDA), supervised by team of previously trained professionals for field application of the standard techniques of the study. The variables on asthma were extracted from the written questionnaire and standardized asthma module of ISAAC to the age range of 13-14 years old, translated and validated for the Brazilian Portuguese<sup>1,19</sup>, and measured by using the following questions:

- a) "In the last 12 months (one year), how many attacks of wheezing did you have?" (never had bouts of wheezing; no attacks in the last 12 months; one to three attacks; four to 12 attacks; more than 12 attacks; I don't know or don't remember).
- b) "Did a doctor tell you that you have asthma?" (Yes; no; I don't know).

Those who reported at least one wheezing attacks in the last 12 months have been diagnosed as having active asthma. The presence of wheezing in the past 12 months shows high sensitivity and specificity (88.0% and 90.0%, respectively), compared to the evaluation of bronchial reactivity by provocation using methacholine, considered the gold standard for diagnosis of asthma, according to a validation study performed in Brazil<sup>5</sup>. The presence of asthma diagnosed by a physician was defined by the percentage of positive responses to the specific question.

The prevalence of asthma and physician-diagnosed asthma, and their respective confidence intervals of 95% (95%CI) were estimated for the set of cities with more than 100,000 inhabitants in Brazil, large geographical regions, and capitals, being stratified by sex, age in years (12 to 14, and 15 to 17), skin color, and type of school (public or private).

We analyzed the data in the Stata software, version 14.0, using the set of commands for analyzing complex survey data in the sample.

The study followed the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committees of the Institute of Studies in Public Health at the Universidade Federal do Rio de Janeiro (Process 452,008 dated November 2, 2009), and of the 26 states and the Federal District. Each participant student signed the term of consent and, additionally, the parents signed the informed consent form according to individual requirement of the Ethics Committees of the participating institutions. Student privacy and confidentiality of the data is guaranteed throughout the study.

## RESULTS

We analyzed data from 74,589 adolescents. Considering the calibrated sampling weights, 55.3% of respondents were female, 45.7% between 12 and 14 years old, and the others, between 15 and 17 years old. As to the type of school, 78.7% studied in public schools, and 21.3% in private schools (Table 1), and almost all schools surveyed (98.2%) were located in urban areas. As for skin color, 50.9% declared being of a mixed race, 35.5% as being white, and 7.6% as black. The percentage of Indigenous or Asian participants was less than 3.0%. The total percentage of participants that did not respond to the ERICA questionnaire was of 27.1%, varying from 30.0% in Midwest region to 20.0% in the South region. Eligible students who did not participate in the study were mostly of a higher age group, from public schools, and male (Table 1).

The overall prevalence of active asthma was of 13.1% (95%CI 12.1-13.9), being higher in the female sex (14.8%; 95%CI 13.7-16.0) when compared to the male sex (11.2%; 95%CI 10.3-12.2) and in private network students (15.9%; 95%CI 14.2-17.7) when compared to the public network students (12.4%; 95%CI 11.4-13.4). These rates were similar in both studied age groups. The overall prevalence of asthma medical diagnosis was of 8.7% (95%CI 8.2-9.1), without significant differences between sex, age, and skin color. As well as active asthma, its prevalence was highest among adolescents of the private network, but without achieving statistical significance in relation to public schools students (Table 1).

The prevalence of active asthma was higher in the Southeast region (14.5%; 95%CI 12.9-16.1) and in the cities of Sao Paulo (16.7%; 95%CI 14.7-18.7); Belo Horizonte (15.8%; 95%CI 13.9-17.7), and Goiania (15.4%; 95%CI 13.1-17.7). Among the macro-regions, the North region exhibited the lowest prevalence (9.7%; 95%CI 9.7-10.5), as well as the cities of Teresina (6.3%; 95%CI 4.9-7.7); Sao Luis (7.4%; 95%CI 6.0-8.8), and Joao Pessoa (7.8%; 95%CI 6.4-9.2). The prevalence of active asthma was higher in females in all the capitals and regions of Brazil (Tables 1 and 2).

**Table 1.** Prevalence (%) of asthma and physician-diagnosed asthma in Brazilian adolescents according to macro-regions, sex, age, and type of school network. ERICA, 2013-2014.

Variable	Sample	Estimated population	Did not answer questionnaire %	Active asthma		Physician-diagnosis	
				%	95%CI	%	95%CI
Macro-regions							
North	15,073	855,362	27.0	9.7	9.0-10.5	13.5	12.7-14.2
Northeast	23,167	2,165,033	27.0	10.1	8.8-11.4	9.0	8.1-9.9
Midwest	9,727	778,010	31.7	13.6	11.9-15.3	6.9	6.0-7.8
Southeast	17,080	5,153,506	28.6	14.5	12.9-16.1	7.6	6.8-8.3
South	9,542	1,195,789	19.0	13.9	12.5-15.3	10.4	8.9-11.9
Sex							
Female	41,225	5,052,137	24.2	14.8	13.7-16.0	8.5	7.8-9.1
Male	33,364	5,095,563	30.4	11.2	10.3-12.2	8.9	8.2-9.5
Age (in years)							
12-14	34,141	5,348,201	22.4	12.6	11.3-13.9	8.9	8.3-9.5
15-17	40,448	4,799,499	30.6	13.4	12.3-14.6	8.4	7.7-9.1
Type of school							
Private	15,882	1,765,446	21.6	15.9	14.2-17.7	9.6	8.7-10.5
Public	58,707	8,382,253	28.3	12.4	11.4-13.4	8.5	7.9-9.0
Brazil	74,589	10,147,700	27.1	13.1	12.1-13.9	8.7	8.2-9.1



**Table 2.** Prevalence (%) of active asthma in adolescents from 12 to 17 years old by sex, according to the Brazilian state capitals. ERICA, 2013-2014.

States capital	Sample	Estimated population	Active asthma		Female		Male	
			%	95%CI	%	95%CI	%	95%CI
Porto Velho	1,349	5,2526	11.0	8.1-13.9	12.9	9.5-16.3	9.1	5.3-12.8
Rio Branco	1,740	39,603	8.9	7.4-10.4	12.3	10.1-14.5	5.4	4.0-6.9
Manaus	3,549	214,042	10.2	9.1-11.3	12.4	10.6-14.2	8.0	6.7-9.3
Boa Vista	750	35,813	11.5	8.4-14.7	12.7	8.1-17.2	10.4	5.0-15.8
Belem	2,329	138,765	10.6	9.0-12.2	12.0	10.3-13.8	9.1	7.1-11.1
Macapa	1,370	52,573	12.9	10.7-15.1	16.4	13.0-19.9	9.2	6.6-11.8
Palmas	1,170	27,928	10.9	8.3-13.6	12.6	9.0-16.2	9.3	6.6-11.9
Sao Luis	2,577	105,548	7.4	6.0-8.8	8.6	7.0-10.1	6.2	4.2-8.2
Teresina	1,733	83,365	6.3	4.9-7.7	8.0	5.8-10.3	4.6	2.9-6.4
Fortaleza	2,665	244,925	10.3	9.0-11.6	12.1	10.3-13.9	8.5	6.5-10.4
Natal	1,944	79,819	10.9	8.5-13.2	13.6	11.2-16.0	8.2	5.4-10.9
Joao Pessoa	1,956	70,050	7.8	6.4-9.2	9.0	7.2-10.80	6.7	4.9-8.4
Recife	2,534	896,251	9.6	7.3-11.9	9.8	9.3-10.2	3.5	3.1-3.9
Maceio	2,082	101,491	8.0	6.4-9.7	9.7	7.3-12.2	6.4	4.4-8.4
Aracaju	1,788	59,576	9.4	7.2-11.7	10.3	6.8-13.9	8.6	6.3-10.8
Salvador	1,890	252,397	8.4	6.4-10.5	10.2	7.6-12.8	6.6	3.9-9.4
Campo Grande	1,223	78,769	11.0	8.6-13.4	11.6	8.4-14.9	10.3	6.4-14.2
Cuiaba	1,910	52,153	11.5	9.8-13.2	13.6	11.3-15.9	9.6	6.9-12.2
Goiania	1,598	125,057	15.4	13.1-17.7	16.4	13.9-18.9	14.5	10.5-18.4
Brasilia	2,689	268,118	14.8	12.6-17.1	16.2	14.2-18.3	13.4	9.8-17.0
Belo Horizonte	2,569	203,990	15.8	13.9-17.7	19.0	6.7-21.3	12.6	10.5-14.8
Vitoria	1,372	29,237	11.7	9.8-13.5	12.4	10.0-14.9	10.9	8.2-13.5
Rio de Janeiro	3,516	516,063	8.9	7.7-10.0	10.7	8.6-12.7	7.1	5.2-9.0
Sao Paulo	3,700	980,486	16.7	14.7-18.7	19.8	16.3-23.3	13.6	12.0-15.2
Curitiba	2,532	156,140	14.6	13.1-16.2	15.8	13.5-18.0	13.5	10.9-16.1
Florianopolis	1,145	36,420	12.5	9.0-16.0	15.0	10.8-19.2	10.0	6.7-13.2
Porto Alegre	1,948	114,959	14.9	12.9-16.8	17.6	14.4-20.9	12.2	9.9-14.4

Regarding the physician-diagnosed asthma, the highest prevalence was observed in the North region (13.5%; 95%CI 12.7-14.2), and in the cities of Porto Alegre (19.8%; 95%CI 17.5-22.3), Belem (15.7%; 95%CI 13.5-17.8), and Vitoria (15.5%; 95%CI 12.6-18.3). On the other hand, the Midwest region exhibited the lowest prevalence among the macro-regions (6.9%; 95%CI 6.0-7.8), as well as the cities of Cuiaba (4.8%; 95%CI 3.8-5.9); Campo Grande (5.4%; 95%CI 4.2-6.6), and Joao Pessoa (6.5%; 95%CI 5.2-7.7) (Table 1 and Figure 1).

The distribution of the prevalence of physician-diagnosed asthma per sex varied widely between different geographical strata studied. These rates were higher in males in the North (14.6% versus 12.9%), Northeast (9.9% versus 8.2%), Midwest (7.9% versus 5.9%), and South (10.7% versus 10.1%) regions, while in the Southeast the prevalence was of females (7.8% versus 7.3%), without achieving statistical significance. However, in the total sample, the physician-diagnosed asthma was significantly higher in females (14.8%; 95%CI 13.7-16.0) when compared to the males (11.2%; 95%CI 10.3-12.2).

Regarding skin color, the prevalence of active asthma was higher in those of white color (14.9%; 95%CI 12.9-16.8) when compared to black color (10.8%; 95%CI 9.2-12.3), and mixed-race people (12.1%; 95%CI 11.2-12.9), without any differences in the distribution of the prevalence of physician-diagnosed asthma.

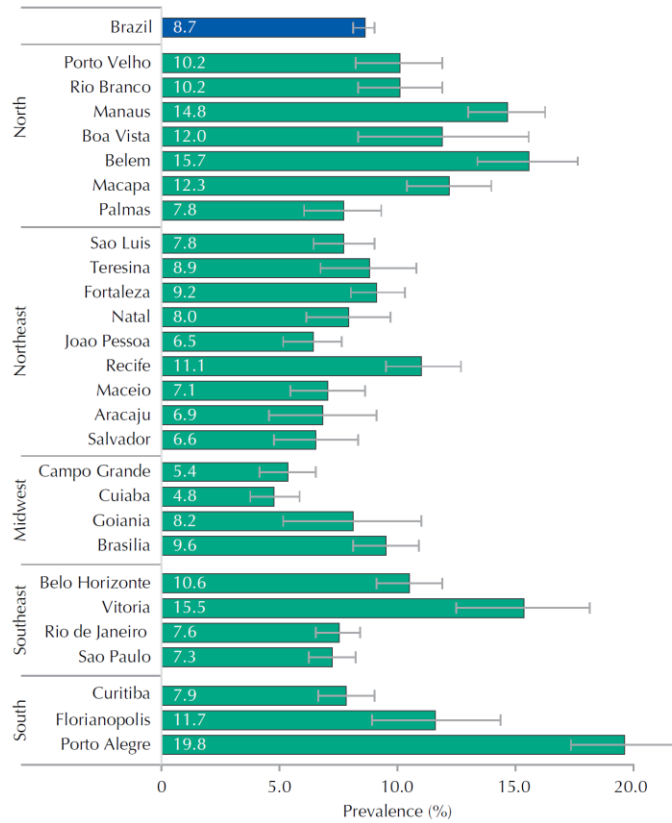
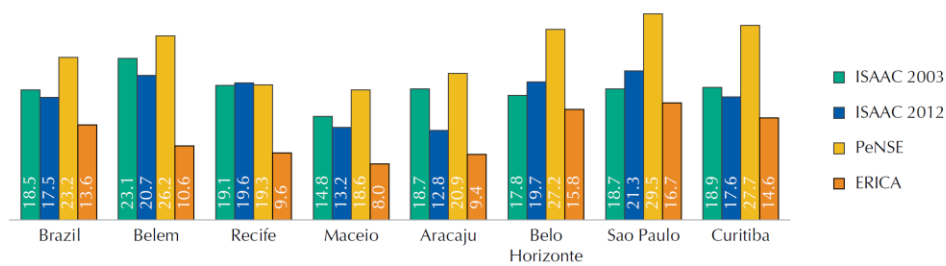
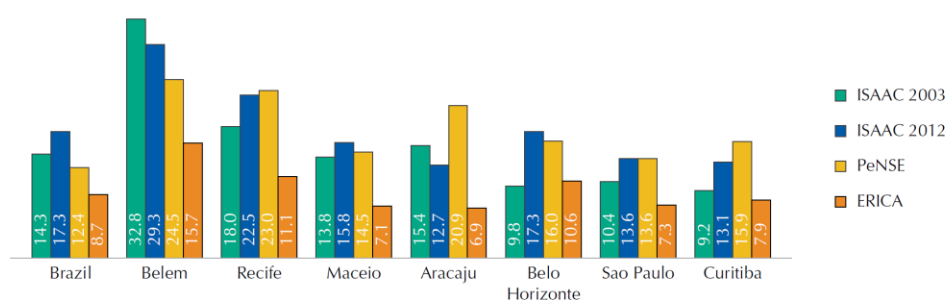


Figure 1. Prevalence (%) and 95%CI of physician-diagnosed asthma in adolescents of 12-17 years old according to the Brazilian state capitals. ERICA, 2013-2014.



ISSAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood; PeNSE: National Survey on Students' Health; ERICA: Study of Cardiovascular Risks in Adolescents

Figure 2. Prevalence (%) of active asthma in adolescents who participated in the ISAAC phase III (2003/2012), PeNSE, and ERICA.



ISSAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood; PeNSE: National Survey on Students' Health; ERICA: Study of Cardiovascular Risks in Adolescents

**Figure 3.** Prevalence (%) of physician-diagnosed asthma in adolescents who participate in the ISAAC phase III (2003/2012), PeNSE, and ERICA.

## DISCUSSION

The results of ERICA showed an average prevalence of active asthma of 13.1% in adolescents from 12 to 17 years old, ranging from 6.3% in Teresina and 16.7% in Campo Grande, and with predominance among females in every geographic strata. Regarding the regions, the variation was of between 9.7% in the North region, and 14.5% in the Southeast region.

The average prevalence of physician-diagnosed asthma in the cities of more than 100,000 inhabitants in Brazil was of 8.7%, with a variation of 6.9% in the Midwest region up to 13.5% in the Northern region. This difference was even more pronounced among the capitals, 4.8% in Cuiaba to 19.8% in Porto Alegre, but without any difference between the sexes. The study considered the percentage of non-responses to the questionnaire study satisfactory and its variability may have been due to the requirement of informed consent form for some states, with observed percentages as the lowest participation.

The comparative analysis between the data obtained and the one previously observed by the ISAAC phase III study in some locations in Brazil showed a reduction in prevalence rates of asthma and physician-diagnosed asthma<sup>20</sup>. In a later study (in 2012), Solé et al., using the same method, have checked the prevalence of asthma in adolescents of 13-14 years old in seven cities participating in the ISAAC phase III in 2003 and its temporal trend after nine years of study. During this period, a drop of average active asthma prevalence was observed (19.5% versus 17.5%) with an increase of physician-diagnosed asthma (14.3% versus 17.6%), both higher than those obtained by ERICA<sup>23</sup>.

In PeNSE 2012, the rates of 23.2% and 12.4% were respectively for active asthma and physician-diagnosed asthma. Similar to our findings, the largest percentages of active asthma (24.9% versus 14.5%) and physician-diagnosed asthma (18.4% versus 13.5%) were observed respectively between students from the Southeast and Northern regions. On the other hand, unlike ERICA, the lowest percentages for these prevalences in PeNSE 2012 occurred respectively in the Northeast (19.8%) and Southeast regions (11.4%)<sup>2</sup>.

The prevalence of asthma and physician-diagnosed asthma in Brazil, in seven Brazilian cities evaluated by ERICA, and participants of the ISAAC phase III and reevaluated in 2012, and included in the PeNSE are shown in Figures 2 and 3.

A superficial analysis would allow for the conclusion about the time reduction of these rates after previous significant elevation (Figure 2). However, some factors should be considered in the analysis. First, the age group evaluated by ERICA is wider than that of ISAAC and PeNSE, and the input of older adolescents could generate dilution in the rates observed. However, we did not find no significant differences between the rates of prevalence of asthma

among the active participants of ERICA older than 15 years old and those between 12 and 14 years old, closer to the populations of the other studies cited.

Another aspect relates to the way the question about asthma in our study was rebuilt, different than the one presented in ISAAC's asthma module<sup>1</sup>. The original question about the presence of "wheezing in the past 12 months", useful for the assessment of asthma prevalence<sup>1</sup> differed from our question where we asked about the number of "wheezing attacks in the past 12 months". The frequency of attacks in the last year, present as an independent question in ISAAC's asthma module, is considered useful for the assessment of the severity of the disease, offering an alternative quantitative measure of frequency of wheezing<sup>1</sup>. Thus, we include the term "attacks" for the epidemiological diagnosis of active asthma. The sensitivity to this issue may have been reduced in relation to the original one, which can make it difficult to compare our results with those from other studies. On the other hand, those who responded positively to this question may represent a portion of adolescents with clinical picture of greater severity or worse disease control, requiring greater care and exerting greater burden on the health system.

The difficulty in diagnosing milder clinical pictures of asthma in adolescents can cause uncertainty about the real extent of the disease in this age group<sup>3</sup>. Longitudinal studies have shown that a significant percentage of individuals, generally those with more severe asthma in childhood, remain symptomatic during adolescence and will be asthmatic adults<sup>11</sup>. Currently, different asthma phenotypes have been recognized including in the beginning of adolescence, in defiance of common sense that asthma has atopic origin and improves during puberty<sup>7</sup>. Besides, when we work with adolescents we should pay attention to some aspects not specifically linked to asthma, as the degree of perception of health and disease, as well as the cognitive differences between the sexes can influence the results of studies in this population.

The prevalence of physician-diagnosed asthma obtained by ERICA was also lower when compared to the results of ISAAC and PeNSE (Figure 3). However, the relationship between the higher prevalence of asthma and the physician-diagnosed asthma keeps its proportion in the four studies, which agrees with other national and international studies<sup>3,15</sup>.

The positive response to the question "Have you ever had asthma in your life?", original from the ISAAC protocol asthma module, is considered as a possible diagnosis by a physician for this condition<sup>1</sup>. The difference between this rate and the active asthma rate has been interpreted as a medical misdiagnosis of asthma, which could result in the delay or the lack of treatment for the disease<sup>3</sup>. Another aspect that may affect the interpretation of this issue is the variation in the terminology and the concepts of the same disease to different populations and health professionals, often influenced by cultural factors<sup>6</sup>. In ERICA we asked the following question: "Did a doctor tell you that you have asthma?", a more objective question that might justify its lower prevalence in comparison with other studies presented in Figure 3. The percentage of positive responses to this question in our study may translate more accurately the real dimension to the access to medical services, and justify the great variation found to this rate among the capitals studied.

Similarly to other studies<sup>9,13</sup> without the amplitude of ERICA, we observed higher prevalence of active asthma among female adolescents. In general, boys have a higher chance of developing wheezing and asthma in the early years of life. However, this risk reduces gradually until the end of childhood, a time in which the disease becomes more prevalent among girls. Although recognized, the association between female sex and asthma in adolescence does not have a well-established cause to date. The study has mentioned possible factors like the size of the airways, hormonal influences, and overweight in preschool years, psychosocial aspects, and environmental exposures specific to each sex. In addition, epidemiological studies with adolescents have shown possible differences in the level of interest for filling in questionnaires, with boys tend to underestimate and the girls tend to overestimate their symptoms<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> Aires ST. Emprego dos termos asma e bronquite em inquérito epidemiológico sobre doença sibilante entre escolares [dissertation]. Rio de Janeiro (RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.

In contrast with the results of the PeNSE<sup>2</sup>, which showed no significant differences between public and private school students, we found a higher percentage of active asthma among adolescents from private schools. In ERICA, where the majority of the sample is from public schools, the enrollment in private school can mean better financial condition of the family and greater access to health services, or even a better perception of the disease with greater interest to participate in the study. Although no significant association between socioeconomic status and the prevalence of the disease in Brazilian cities participating in the ISAAC III have been found<sup>22</sup>, our results may reflect social inequalities in this population.

In a Country like Brazil, of continental dimensions, regional, cultural and socioeconomic differences can coexist with great variation of environmental factors. A study conducted in seven cities of the Northeast region participating in the ISAAC phase III assessed the association between the presence of active asthma and different socioeconomic indicators and environmental conditions. We observed a positive association between the prevalence of asthma and water deprivation and the latitude from the center, and inverse association with the annual average temperature<sup>8</sup>. Similarly, we observed increased prevalence of asthma in the South of the Country.

The results of ERICA show that the prevalence of asthma remains very high in Brazilian adolescents, constituting an important public health problem in this age group. The prevalence rates of asthma and medical diagnosis of the disease vary widely in different regions and capitals evaluated by the study. The future investigation on the regional factors associated with asthma may improve the understanding of its natural history, its demographic determinants, and the differences in access to medical care. They can also collaborate to the development of preventive programs and health policies geared to the disease in adolescents.

## REFERENCES

1. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez FD et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91. DOI:10.1183/09031936.95.08030483
2. Barreto ML, Ribeiro-Silva RC, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17 Supl 1:106-15. DOI:10.1590/1809-4503201400050009
3. Bisgaard H, Szefler SJ. Understanding mild persistent asthma in children: the next frontier. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):708-13. DOI:10.1016/j.jaci.2004.11.018
4. Bloch KV, Szklo M, Kuschnir MC, Abreu GA, Barufaldi LA, Klein CH et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents – ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. *BMC Public Health*. 2015;15:94. DOI:10.1186/s12889-015-1442-x
5. Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK, Solé D. Prevalência de asma e de sintomas relacionados entre escolares de São Paulo, Brasil: 1996 a 1999: estudo da reatividade brônquica entre adolescentes asmáticos e não asmáticos – International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Bras Alergia Imunopatol*. 2001;24(3):77-85.
6. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML. Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy*. 2009;64(1):5-17. DOI:10.1111/j.1398-9995.2008.01902.x
7. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):897-909. DOI:10.1016/j.jaci.2004.11.050
8. Franco JM, Gurgel R, Solé D, França VL, Brabin B; Brazilian ISAAC Group. Socio-environmental conditions and geographical variability of asthma prevalence in Northeast Brazil. *Allergo Immunopathol (Madr)*. 2009;37(3):116-21. DOI:10.1016/S0301-0546(09)71722-7
9. Fuhlbrigge AL, Jackson B, Wright RJ. Gender and asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2002;22(4):753-89. DOI:10.1016/S0889-8561(02)00022-X.10

10. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention: updated 2015*. Vancouver; 2015 [cited 2015 Sept 5]. Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf)
11. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):78-85. DOI:10.1164/rccm.200309-1224OC
12. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32. DOI:10.1016/S0140-6736(97)07302-9
13. Kuschnir FC, Alves da Cunha AJ. Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(2):142-8. DOI:10.1111/j.1399-3038.2006.00477.x
14. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):462-3. DOI:10.1136/thx.2008.106609
15. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):439-44. DOI:10.1002/1099-0496(200012)30:6<439::AID-PPUL1>3.0.CO;2-E
16. Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Cruz AA, Kaliner MA et al. State of world allergy report 2008: allergy and chronic respiratory diseases. *World Allergy Organ J*. 2008;1 Suppl 1:S4-17. DOI:10.1097/1939-4551-1-S1-S4
17. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-66. DOI:10.1136/thx.2006.070169
18. Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in populations studies. *Thorax*. 2001;56(5):406-11. DOI:10.1136/thorax.56.5.406
19. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6):376-382.
20. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of asthma; rhinitis; and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6. DOI:10.2223/JPED.1521
21. Solé D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosário NA et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr*. 2007;53(1):13-21. DOI:10.1093/tropej/tml044
22. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK. Is the prevalence of asthma and related symptoms among Brazilian children related to socioeconomic status? *J Asthma*. 2008;45(1):19-25. DOI:10.1080/02770900701496056
23. Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BAP, Medeiros ML, et al. Prevalência de asma e doenças alérgicas em adolescentes: estudo evolutivo de nove anos (2003 a 2012). *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):30-5. DOI:10.1016/j.jpmed.2014.05.002
24. The Asthma Network (GAN). The Global Asthma Report 2014. Auckland (NZ); 2014 [cited 2015 Sept 5]. Available from: <http://www.globalasthmareport.org>
25. Vasconcellos MTL, Silva PLN, Szklo M, Kuschnir MCC, Klein CH, Abreu GA et al. Desenho da amostra do Estudo de Risco Cardiovascular em Adolescentes (ERICA). *Cad Saude Publica*. 2015;31(5):921-30. DOI:10.1590/0102-311X00043214

**Funding:** Department of Science and Technology of the Science, Technology and Strategic Inputs Secretariat from the Brazilian Ministry of Health (Decit/SCTIE/MS), Health Sector Fund (CT-Saúde) of the Ministry of Science, Technology and Innovation (MCTI) (Protocols FINEP - 01090421 and CNPq - 565037/2010-2), Research Incentive Fund of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA - Process 405.009/2012-7).

**Authors' Contribution:** Data collection: RQG and MCCK. Conception: FCK. Writing: FCK, DS, RQG, EC, and MMRF. Data analysis: MMRF and FCK. Coordination: CLO and MCCK. Planning: MCCK. All the authors have participated in the critical review.

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## **Principais resultados do artigo “ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents”**

Este artigo publicado pelo presente grupo de pesquisa teve como objetivo descrever a prevalência de asma ativa e de diagnóstico médico de asma em adolescentes brasileiros (44). Foram utilizados dados de 74.589 adolescentes participantes do ERICA. A prevalência geral de asma ativa foi 13,1%, sendo superior no sexo feminino (14,8%; IC95% 13,7-16,0) em relação ao masculino (11,2%; IC95% 10,3-12,2) e nos alunos da rede privada (15,9%; IC95% 14,2-17,7) em relação àqueles de escolas públicas (12,4%; IC95% 11,4-13,4). A prevalência geral de diagnóstico médico de asma foi 8,7% (IC95% 8,2-9,1), sem diferenças significativas entre os sexos, faixa etária e cor da pele. Assim como a asma ativa, a sua prevalência foi mais elevada entre adolescentes da rede privada de ensino, porém sem alcançar significância estatística em relação aos estudantes de escolas públicas (44).

Em relação à distribuição geográfica da prevalência de asma ativa no país, foi observado que essa taxa foi maior na região Sudeste (14,5%; IC95% 12,9-16,1) e nas cidades de São Paulo (16,7%; IC95% 14,7-18,7); Belo Horizonte (15,8%; IC95% 13,9-17,7) e Goiânia (15,4%; IC95% 13,1-17,7). Já a região Norte exibiu a menor prevalência entre as macrorregiões (9,7%; IC95% 9,7-10,5), assim como as cidades de Teresina (6,3%; IC95% 4,9-7,7); São Luís (7,4%; IC95% 6,0-8,8) e João Pessoa (7,8%; IC95% 6,4-9,2). A prevalência de asma ativa foi maior no sexo feminino em todas as capitais e regiões do Brasil. Quanto ao diagnóstico médico de asma, a prevalência mais elevada foi encontrada na região Norte (13,5%; IC95% 12,7-14,2) e nas cidades de Porto Alegre (19,8%; IC95% 17,5-22,3), Belém (15,7%; IC95% 13,5-17,8) e Vitória (15,5%; IC95% 12,6-18,3). Por outro lado, a região Centro-Oeste exibiu a menor prevalência entre as macrorregiões (6,9%; IC95% 6,0-7,8), assim como as cidades de Cuiabá (4,8%; IC95% 3,8-5,9); Campo Grande (5,4%; IC95% 4,2-6,6) e João Pessoa (6,5%; IC95% 5,2-7,7) (44).

## **Discussão do artigo “ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents”**

A comparação entre a prevalência observada no ERICA e em outros estudos que utilizaram o questionário ISAAC em vários locais do Brasil mostrou menores taxas de prevalência de asma ativa e de asma diagnosticada por médico no ERICA. Na PeNSE 2012, foram observadas taxas de 23,2% e 12,4%, respectivamente, para asma ativa e asma

diagnosticada por médico em adolescentes de 13-15 anos (50). De modo similar aos nossos resultados, os maiores percentuais de asma ativa (24,9% versus 14,5%) foram observados na região Sudeste e de diagnóstico médico de asma (18,4% versus 13,5%) na região Norte. Outro achado semelhante foi a maior prevalência de asma ativa em meninas em relação aos meninos (50). Solé e colaboradores avaliaram a prevalência de asma em adolescentes de 13-14 anos de sete cidades brasileiras participantes do ISAAC fase III em 2003 e sua tendência temporal após nove anos do estudo (221). Nesse período, foi observada queda da prevalência média de asma ativa (19,5% versus 17,5%) com elevação da asma diagnosticada pelo médico (14,3% versus 17,6%), ambas superiores àquelas obtidas pelo ERICA (221).

Alguns aspectos devem ser considerados na avaliação desta diferença nas taxas de prevalência nos diversos estudos. O primeiro ponto é que poderia estar ocorrendo uma redução da prevalência de asma ativa com o decorrer do tempo. Isso já foi observado em algumas análises temporais, especialmente em países desenvolvidos (48), mas também no nosso meio, como visto no estudo de Solé e colaboradores (221). Entretanto, esta explicação não leva em consideração as diferenças metodológicas nos trabalhos supracitados.

Outro aspecto é a diferença na faixa etária avaliada pelo ERICA (12 a 17 anos), que é mais ampla que a do ISAAC (13 a 14 anos) e da PeNSE (15 a 18 anos). De toda forma, não foram verificadas diferenças significativas entre as taxas de prevalência de asma ativa entre os participantes do ERICA maiores de 15 anos e aqueles entre 12 e 14 anos (44).

Por último, deve ser considerado o modo como foi reconstruída a questão sobre asma ativa em nosso estudo, diferente do apresentado no módulo de asma do ISAAC (46). A pergunta original sobre a presença de “sibilos nos últimos 12 meses”, útil para avaliação de prevalência de asma, diferiu da nossa sobre o número de “crises de sibilos nos últimos 12 meses”. A frequência de crises no último ano, presente como questão independente no módulo de asma do ISAAC, é considerada de grande utilidade para avaliação da gravidade da doença, oferecendo uma alternativa de medida quantitativa da frequência de sibilância (46). Deste modo, ao incluirmos o termo “crise” para o diagnóstico epidemiológico de asma ativa, a sensibilidade para esta questão pode ter sido reduzida em relação à original, o que pode dificultar a comparação de nossos resultados com os de outros estudos. Por outro lado, aqueles que responderam positivamente a esta pergunta podem representar uma parcela de adolescentes com quadro clínico de maior gravidade ou pior controle da doença, necessitando de maiores cuidados médicos e exercendo maior carga sobre o sistema de saúde. Além disso, quando trabalhamos com adolescentes, devemos atentar para alguns aspectos não especificamente ligados à asma, como o grau de percepção de saúde e doença, bem como as



diferenças cognitivas entre os sexos que podem influenciar os resultados de estudos nessa população (44).

A prevalência de diagnóstico médico de asma obtida pelo ERICA também foi menor quando comparada aos resultados do ISAAC e PeNSE (50,221). Entretanto, a relação entre prevalência de asma ativa, mais elevada, e de diagnóstico médico de asma mantém sua proporção nos estudos, o que está de acordo com outros estudos nacionais e internacionais (222,223). A resposta positiva à pergunta “Alguma vez na vida você teve asma?”, original do módulo de asma do protocolo ISAAC, é considerada como um possível diagnóstico realizado por médico para essa condição (46). Outro aspecto que pode interferir na interpretação dessa questão é a variação na terminologia e nos conceitos de uma mesma doença para diferentes populações e profissionais de saúde, muitas vezes influenciada por fatores culturais. No ERICA foi perguntado: “Algum médico lhe disse que você tem asma?”, pergunta mais objetiva que pode justificar a sua prevalência mais baixa em comparação com os demais estudos. O percentual de respostas positivas a esta pergunta em nosso estudo pode traduzir de modo mais preciso a real dimensão ao acesso a serviços médicos e justificar a grande variação encontrada para essa taxa entre as capitais estudadas.

Conforme encontrado em outros estudos (50,203), observou-se maior prevalência de asma ativa entre adolescentes do sexo feminino. Em geral, meninos apresentam maior chance de desenvolver sibilância e asma nos primeiros anos de vida; porém, esse risco reduz gradualmente até o final da infância, época em que a doença passa a ser mais prevalente entre as meninas. Embora reconhecida, a associação entre o sexo feminino e asma na adolescência não tem até o momento uma causa bem estabelecida. Possíveis fatores como o calibre das vias aéreas, influências hormonais, excesso de peso nos anos pré-escolares, aspectos psicossociais e exposições ambientais próprias de cada sexo têm sido citados. Além disso, estudos epidemiológicos com adolescentes têm demonstrado possíveis diferenças no nível de interesse para preenchimento de questionários, com os meninos tendendo a subestimar e as meninas a superestimar seus sintomas (44).

Em contraste com os resultados da PeNSE (50), em que não foram observadas diferenças significativas entre estudantes de escolas públicas e privadas, encontramos percentual maior de asma ativa entre os adolescentes de escolas privadas. No ERICA, cuja maioria da amostra é oriunda de escolas públicas, o ingresso em escola privada pode significar melhor condição financeira familiar e maior acesso aos serviços de saúde, ou até mesmo melhor percepção da doença com maior interesse em participar do estudo.

No presente estudo, foi observado aumento da prevalência de asma ativa no sentido norte-sul do país. De modo semelhante, trabalho realizado em sete cidades da região Nordeste participantes do ISAAC fase III avaliou a associação entre a presença de asma ativa e diferentes indicadores socioeconômicos e condições ambientais, sendo encontrada associação positiva entre a prevalência de asma ativa e privação de água e a latitude do centro, e associação inversa com a média anual de temperatura (224).

Concluindo, a prevalência de asma permanece muito elevada em adolescentes brasileiros, constituindo importante problema de saúde pública nessa faixa etária. As taxas de prevalência de asma ativa e diagnóstico médico da doença variaram amplamente nas diferentes regiões e capitais avaliadas pelo estudo. A exploração futura de fatores regionais associados à asma poderá melhorar o entendimento sobre a sua história natural, seus determinantes sociodemográficos e diferenças no acesso ao cuidado médico.

## APÊNDICE C – Asma metabólica: evidências atuais e perspectivas terapêuticas (Artigo publicado)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
**HUPE**  
PEDRO ERNESTO

Artigo de revisão

### Asma metabólica: evidências atuais e perspectivas terapêuticas

Mara M. R. Félix,<sup>1</sup> Érica A. O. C. Jordão,<sup>1</sup> Fábio C. Kuschnir<sup>2,\*</sup>

#### Resumo

Asma e obesidade estão associadas tanto do ponto de vista epidemiológico como fisiopatológico. Estudos longitudinais indicam que, de modo geral, a obesidade precede a asma e que o risco relativo de asma aumenta com a obesidade. Além disso, a redução de peso em obesos asmáticos resulta em declínio da gravidade da doença. O chamado “fenótipo obeso” da asma na infância apresenta características diferenciadas de função pulmonar, hiperreatividade brônquica, além de inflamação não eosinofílica das vias aéreas e um pior controle dos sintomas com corticosteroides inalatórios. Mais recentemente, tem sido observada também a associação entre asma e síndrome metabólica (SM) e seus componentes como a resistência insulínica, hiperglicemia e a hipertensão arterial, independentemente do índice de massa corporal. Nestes casos, a disfunção oxidativa do epitélio brônquico e a inflamação sistêmica relacionada à SM parecem contribuir para a patogênese da asma. Neste artigo de revisão, são discutidas as evidências científicas atuais acerca dos mecanismos fisiopatológicos da associação entre a asma e os componentes da SM, além de perspectivas futuras no manejo dos pacientes com essas doenças crônicas não transmissíveis de alta prevalência e morbidade na infância e adolescência.

**Descritores:** Asma; Obesidade; Síndrome metabólica; Infância.

#### Abstract

##### Metabolic asthma: Current evidence and therapeutic perspectives

Asthma and obesity are associated from both the epidemiological and pathophysiological point of view. Longitudinal studies indicate that, in general, obesity precedes asthma, and that relative risk for asthma increases with obesity. Furthermore, weight reduction in obese asthmatics results in decreased severity of the disease. The so-called “obese phenotype” of childhood asthma has distinct characteristics of lung function, bronchial hyperresponsiveness, non-eosinophilic airway inflammation and worse control of symptoms with inhaled corticosteroids. More recently, it has also been observed the association between asthma and metabolic syndrome (MS) and its components such as insulin resistance, hyperglycemia and hypertension, regardless of body mass index. Oxidative dysfunction of the bronchial epithelium and systemic inflammation associated with MS appear to contribute to the pathogenesis of asthma. This review article discusses the current scientific evidence about the pathophysiological mechanisms of the association between asthma and components of the metabolic syndrome, as well as future prospects in the management of patients with these chronic diseases of high prevalence and morbidity in childhood and adolescence.

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

##### \*Endereço para correspondência:

HUPE, Departamento de Pediatria  
Boulevard Vinte e Oito de Setembro, 77, 2º andar.  
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 20551-030  
E-mail: fabkuschnir@gmail.com

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2016;15(2):163-169  
doi: 10.12957/rhupe.2016.28242  
Recebido em 13/06/2016. Aprovado em 23/09/2016.

**Keywords:** Asthma; Obesity; Metabolic syndrome; Childhood.

#### Resumen

##### Asma metabólica: La evidencia actual y perspectivas terapéuticas

El asma y la obesidad están asociados tanto desde el punto de vista fisiopatológico como epidemiológico. Los estudios longitudinales indican que, en general, la obesidad precede al asma y que el riesgo relativo de asma aumenta con la obesidad. Además, la reducción de peso en pacientes obesos con asma redujo la gravedad de la enfermedad. El llamado “fenotipo obeso” del asma infantil tiene características distintas de la función pulmonar, hiperreactividad bronquial, inflamación no eosinofílica de las vías respiratorias y peor control de los síntomas con corticosteroides inhalados. Recientemente, se ha observado también la asociación entre el asma y el síndrome metabólico (SM) y sus componentes, como resistencia a la insulina, hiperglucemia e hipertensión, independientemente del índice de masa corporal. En estos casos, la disfunción oxidativa del epitelio bronquial y la inflamación sistémica asociada con el SM parecen contribuir a la patogénesis del asma. Este artículo discute la evidencia científica actual sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos de la asociación entre el asma y los componentes del SM, así como las perspectivas de futuro en el tratamiento de los pacientes con estas enfermedades crónicas de alta prevalencia y morbilidad en la niñez y la adolescencia.

**Palabras clave:** Asma; Obesidad; Síndrome metabólico; Niñez.

## Introdução

Asma é uma doença crônica inflamatória das vias aéreas caracterizada pela presença de hiperresponsividade brônquica e obstrução variável do fluxo aéreo pulmonar, levando a episódios recorrentes de sibilos, dispnéia e tosse. Constitui problema mundial de saúde pública, atingindo todas as faixas etárias, em especial crianças e adolescentes.<sup>1</sup>

Segundo dados do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC),<sup>2</sup> estudo multicêntrico mundial criado para estimar a prevalência de asma, rinoconjuntivite alérgica e eczema atópico em crianças de 6 e 7 anos e adolescentes de 13 e 14 anos, a prevalência média global de asma ativa nestas faixas etárias foram respectivamente de 11,1% e 13,7%. No Brasil, estes índices foram de 24,3% e 19%, respectivamente. Trata-se de um dos mais elevados entre os países da América Latina, acarretando importante carga sobre o sistema de saúde.<sup>2</sup> Mais recentemente, o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), envolvendo cerca de 75.000 adolescentes brasileiros de 12 a 17 anos, mostrou uma prevalência média de asma ativa de 13,4%.<sup>3</sup>

Asma e obesidade estão relacionadas do ponto de vista epidemiológico e fisiopatológico. Estudos longitudinais indicam que a obesidade precede a asma e que o risco relativo de asma aumenta com a obesidade.<sup>4</sup> Além disso, a redução de peso em pacientes obesos asmáticos resulta em declínio da gravidade da asma.<sup>5</sup>

Mais recentemente, tem sido observada também a associação entre asma e síndrome metabólica (SM) e seus componentes como a resistência insulínica e a hipertensão arterial, independentemente do índice de massa corporal (IMC).<sup>6</sup>

A SM em adultos consiste na combinação de três ou mais dos seguintes critérios: deposição central de gordura, aumento de triglicerídeos, níveis baixos de HDL colesterol, hipertensão arterial sistêmica e glicemia de jejum elevada. Até o momento, não há uma definição amplamente aceita para crianças e adolescentes.<sup>7</sup> Critérios propostos pela International Diabetes Federation<sup>8</sup> para esta faixa etária incluem: adiposidade (definida pela circunferência abdominal ou índice de massa corpórea - IMC); metabolismo glicêmico (definido pela glicemia de jejum elevada ou teste de tolerância à glicose oral alterado); dislipidemia (aumento de triglicerídeos ou níveis baixos de HDL colesterol) e hipertensão arterial (Tabela 1). Estudos avaliando a prevalência de síndrome metabólica em adolescentes apresentam ta-

xas elevadas que variam de 2,2% a 52,1%, dependendo do local e metodologia utilizados.<sup>9</sup> No Brasil, o ERICA estimou esta prevalência em 2,6%.<sup>10</sup>

A obesidade em crianças e adolescentes mostrou ser um importante preditor para a hipertensão arterial, elevação do colesterol total e de lipoproteínas séricas.<sup>11</sup> Desse modo, crianças e adolescentes obesos já estão mais sujeitos ao desenvolvimento das diversas complicações clínico-metabólicas encontradas em adultos obesos.<sup>9</sup>

Assim como a asma, as prevalências de obesidade e de outros componentes da síndrome metabólica vêm aumentando progressivamente na infância e adolescência nas últimas décadas.<sup>12</sup> Segundo os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares, realizada entre 2008/2009 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística<sup>13</sup>, a prevalência de excesso de peso em adolescentes passou de 3,7% em 1970, para 21,7% em 2009.

Neste artigo de revisão, são abordados aspectos relacionados à associação entre a asma e os componentes da síndrome metabólica. Serão discutidas as principais evidências científicas acerca dos mecanismos fisiopatológicos dessa associação, além de perspectivas futuras de manejo dessas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) de alta prevalência e morbidade na infância e adolescência.

## Mecanismos fisiopatológicos

### Asma e obesidade

**Tabela 1. Diagnóstico de síndrome metabólica.**

**Presença de pelo menos três dos componentes abaixo, com presença obrigatória de circunferência abdominal (CC) elevada.\***

<b>CC</b>
< 16 anos: ≥ Percentil 90
≥ 16 anos, sexo masculino: ≥ 90 cm
≥ 16 anos, sexo feminino: ≥ 80 cm
<b>HDL-c</b>
< 16 anos: 40 mg/dL
≥ 16 anos, sexo masculino: < 40 mg/dL
≥ 16 anos, sexo feminino: < 50 mg/dL
<b>Triglicerídeos</b>
≥ 150 mg/dL
<b>Glicose</b>
≥ 100 mg/dL
<b>Pressão arterial sistólica</b>
≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg

\* De acordo com os critérios da International Diabetes Federation – IDF.<sup>8</sup>

A asma é uma doença heterogênea com diferentes fenótipos e endótipos.<sup>1</sup> Os fenótipos da asma na infância representam diferentes padrões de características clínicas dependentes de diversos fatores, entre os quais a época de início da doença, presença de atopia e resposta terapêutica aos corticosteroides inalatórios. Os endótipos de asma se referem a subtipos de asma definidos por padrões moleculares ou de mecanismos subjacentes de desenvolvimento da doença.<sup>14</sup>

Embora o espectro clínico da asma seja bem amplo, a presença de inflamação nas vias aéreas é uma característica comum a todas as formas, desde as mais leves até aquelas mais graves e persistentes.<sup>1</sup> Este processo envolve a participação de mastócitos, eosinófilos, linfócitos T CD4+ e de seus mediadores, além da produção de interleucinas (IL) responsáveis pela manutenção do estado inflamatório.<sup>15</sup>

De um modo geral, a asma infanto-juvenil apresenta um padrão predominante de linfócitos do tipo T-helper 2 (Th2), cujo repertório de citocinas compreende IL-4, IL-5 e IL-13 e infiltrado inflamatório eosinofílico. Entretanto, nas formas mais graves e crônicas, de início mais tardio, pode prevalecer um padrão Th1 que secreta principalmente interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), com predomínio de neutrófilos nas vias aéreas.<sup>15,16</sup>

A asma em obesos pode constituir um dos muitos fenótipos atribuídos à doença. Um subgrupo do chamado “fenótipo obeso” da asma, composto por crianças não atópicas com ganho de peso na infância precoce, apresenta características diferenciadas de função pulmonar, hiperreatividade brônquica, inflamação não eosinofílica das vias aéreas e pobre controle dos sintomas mesmo com a utilização de corticosteroides inalatórios. Entretanto, um grande número de crianças obesas asmáticas é formado por alérgicos com predomínio de padrão Th2 e que desenvolveram obesidade posteriormente.<sup>14</sup>

A relação entre asma e obesidade envolve fatores genéticos, fisiológicos e ambientais. Não há um mecanismo único que seja dominante na relação causal entre estas doenças, e vários fatores podem atuar em diferentes estágios do desenvolvimento do indivíduo, desde o período pré-natal até a idade adulta.<sup>17</sup>

Tantisira e Weiss<sup>16</sup> ressaltam que a asma e a obesidade compartilham determinantes genéticos comuns, como o gene para o receptor  $\beta$ -adrenérgico localizado no cromossomo 5q, o gene para o TNF- $\alpha$  33, o receptor beta para glicocorticoide e o gene da leptina.

Existem evidências de que a nutrição da gestante

possa influenciar na evolução para o fenótipo de asma associado à obesidade através de alterações epigenéticas, que são modificações do genoma herdadas pelas próximas gerações, mas que não alteram a sequência do DNA. Além disso, o peso ao nascimento, tanto baixo como alto, aumenta o risco de desenvolvimento de sobrepeso e asma.<sup>17</sup> Em particular, o baixo peso ao nascimento é um reconhecido fator de risco independente para a associação asma-obesidade.<sup>18</sup> Já o aleitamento materno tem sido apontado como um fator protetor tanto para a asma quanto para a obesidade.<sup>19,20</sup>

A obesidade é considerada um estado pró-inflamatório, onde se observa o aumento dos níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR) e citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6, além de moléculas de adesão. Diferentes mecanismos sugerem que a ação pró-inflamatória do tecido adiposo pode levar ao desenvolvimento de inflamação nas vias aéreas e como consequência deste processo, à asma.<sup>16</sup>

#### Asma e síndrome metabólica

ASM é associada com a alteração de uma variedade de tipos celulares, incluindo as células endoteliais (CE), células epiteliais renais e epitélio glandular, e especula-se que as células do epitélio de vias aéreas também estejam alteradas.<sup>21</sup> O endotélio intacto libera localmente óxido nítrico (NO) através da NO-sintetase-endotelial (eNOS), regulada pela L-arginina. Esta substância em pequenas quantidades induz à vasodilatação local, sendo conhecida como fator de relaxamento dependente do endotélio. Entretanto, a função do NO no sistema respiratório é paradoxal, uma vez que em altas concentrações pode causar dano ao epitélio e edema na mucosa.<sup>22</sup>

As CE participam da resposta imune, expressando Toll-like receptors que, quando ativados, induzem à expressão de moléculas de adesão, NO-sintetase-induzível-2 (iNOS-2), endotelina, IL-1, além de outras moléculas com ações inflamatórias. A iNOS-2 aumenta a síntese de NO local que, na presença de oxigênio produz compostos nitrogenados reativos, levando a estresse oxo-nitrosativo e causando modificação e inibição de diversas proteínas importantes para a função celular. O pulmão do paciente asmático pode apresentar um estado de maior catabolismo da L-arginina com depleção da eNOS.<sup>22,23</sup>

Os hormônios também influenciam a relação entre a asma e a obesidade.<sup>17</sup> O tecido adiposo é atualmente considerado um órgão endócrino ativo que secreta vários mediadores, conhecidos como adipocinas. Entre

os quais a leptina e a adiponectina.<sup>24</sup>

A leptina estimula a resposta Th1 e leva à produção de outras citocinas inflamatórias. Em condições normais, ela age no hipotálamo como um supressor de apetite, entretanto em obesos parece ocorrer uma resistência à leptina.<sup>25</sup> Estudos transversais demonstram aumento nos níveis circulantes de leptina em crianças obesas comparadas às não obesas.<sup>24,25</sup> Além disso, os níveis de leptina também estão elevados em crianças asmáticas com peso normal quando comparadas às não asmáticas. A leptina também pode contribuir para a patogênese da asma por meio do remodelamento da via aérea induzido pelo vascular endothelial growth factor (VEGF), uma vez que esta adipocina estimula a liberação do VEGF pelas células do músculo liso das vias aéreas.<sup>25</sup>

A adiponectina é um mediador anti-inflamatório, que inibe o fator nuclear kappa-B (NF-κB), a IL-6 e o TNF-alfa, também aumenta a produção de IL-10 e do antagonista do receptor de IL-1. Ela é responsável pelo aumento da sensibilidade à insulina. Níveis reduzidos de adiponectina são encontrados em crianças e adolescentes com obesidade e estão associados a níveis elevados de PCR.<sup>24,25</sup>

A figura 1 demonstra as possíveis conexões genéticas, ambientais e fisiopatológicas entre a asma e a síndrome metabólica.

### Evidências epidemiológicas da conexão entre a asma e os componentes da síndrome metabólica

Vários estudos epidemiológicos demonstram a associação entre a asma e a obesidade.<sup>14</sup> Estudos longitudinais mostram que a obesidade precede a asma e aumenta o risco de incidência desta última.<sup>26</sup> Em crianças pequenas, o aumento rápido de peso pode levar a uma desregulação do desenvolvimento das vias aéreas e sibilância. Além disso, a obesidade materna e o ganho de peso durante a gestação podem aumentar a incidência de sibilância na infância.<sup>27,28</sup>

A causalidade entre a asma e a obesidade pode ser bidirecional. Estudos já demonstraram um maior aumento de peso em asmáticos comparados a não asmáticos e fatores que favorecem o ganho de peso, como a redução da atividade física e o tratamento com corticosteroides orais podem estar presentes em crianças asmáticas.<sup>29,30,14</sup> Entretanto, a redução da atividade física em crianças asmáticas não é universal, podendo constituir um fator de confusão na associação entre asma e obesidade.

Mais recentemente a asma também tem sido associada à resistência insulínica e ao aumento dos triglicerídeos independentemente do IMC.<sup>31,32</sup> Cottrell



Figura 1. A obesidade, a resistência insulínica e o diabetes mellitus 2 estão relacionados à inflamação sistêmica e das vias aéreas e ao remodelamento, contribuindo para a patogênese da asma.

\*HRB: hiperresponsividade brônquica; HCT: hipercontratilidade brônquica

e colaboradores<sup>32</sup> evidenciaram em estudo transversal que crianças asmáticas apresentavam maiores níveis de triglicerídeos e acantose nigricans que as não asmáticas. Assim, a hiperinsulinemia e a dislipidemia, que são precursores silenciosos do diabetes e da doença cardiovascular, poderiam estar associadas ao desenvolvimento da asma, além de confundir a relação epidemiológica entre esta última e a obesidade.<sup>31</sup>

Mais recentemente, Forno e colaboradores<sup>33</sup> investigaram a associação entre obesidade, sensibilidade insulínica, síndrome metabólica e função pulmonar em pacientes com e sem asma em adolescentes americanos. Foi observado que a resistência insulínica associou-se negativamente ao volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sup>1</sup>) e capacidade vital forçada (CVF) em adolescentes com e sem asma, enquanto a SM foi associada à menor relação VEF<sup>1</sup>/CVF, com redução mais pronunciada entre pacientes asmáticos. Observou-se ainda que o IMC mais elevado esteve associado à redução da relação VEF<sup>1</sup>/CVF em adolescentes com resistência insulínica. Quando comparados aos adolescentes saudáveis, os adolescentes com SM tiveram uma redução de 2% na relação VEF<sup>1</sup>/CVF, entre os asmáticos esta redução foi de 6%, enquanto que naqueles com SM e asma concomitante houve uma queda de 10% nessa relação que foi significativamente estatística ( $p < 0,05$ ). Os autores concluíram que a SM, a obesidade e a resistência insulínica podem reduzir a função pulmonar independentemente da presença de asma.<sup>33</sup>

Além da avaliação da resistência insulínica dentro do contexto da obesidade, há uma preocupação atual em relação aos pacientes com anormalidades metabólicas, sem alteração de peso corporal, o chamado fenótipo obeso-magro (thin-fat). Estes adolescentes estão predispostos às mesmas comorbidades cardiovasculares e respiratórias que os obesos, mas podem ser negligenciados por serem eutróficos.<sup>31</sup>

### Perspectivas futuras

De modo geral, a asma é associada aos componentes da síndrome metabólica de forma independente, especialmente obesidade, níveis elevados de triglicerídeos e diabetes mellitus.<sup>31,32</sup> Contudo, os mecanismos fisiopatológicos pelos quais essas entidades se associam ainda não foram completamente elucidados, não permitindo, até o momento, definir de modo pleno a relação de causalidade entre elas. Levando em consideração que a asma é uma doença multifatorial com diversos fenótipos, é possível especular que a SM e seus componentes possa influenciar a asma de forma diferente conforme

o fenótipo envolvido. Alguns estudos têm apontado futuras e promissoras abordagens terapêuticas para estes pacientes.

Dentre os componentes da síndrome metabólica, a obesidade é o de maior evidência de associação com a asma, inclusive com estudos demonstrando uma relação de causalidade entre estas condições.<sup>34</sup> Apesar de não termos clareza de como a obesidade influencia cada fenótipo da asma, a principal diretriz internacional sobre a doença em sua versão mais recente já recomenda a perda de peso para os pacientes obesos com um grau B de evidência científica.<sup>1</sup>

A via da L-arginina-NO, extensamente estudada nas doenças cardiovasculares, é um mecanismo possível na gênese da asma metabólica e com grande potencial terapêutico para o futuro. Como citado anteriormente, o papel do NO nas vias aéreas depende de seu nível local: em concentração elevada leva a um estado de estresse oxidativo em vias aéreas com dano tecidual, enquanto que em níveis baixos tem um efeito broncodilatador. Supõe-se que a suplementação de L-arginina possa ser benéfica na asma, pois ao aumentar o substrato para a NOS, ocorre diminuição da produção de radicais livres, diminuindo o estresse oxidativo.<sup>35</sup>

As estatinas também já foram estudadas para esse fim, uma vez que ao inibirem a hidroximetilglutaril-CoA, diminuem o colesterol e a disponibilidade de isoprenoide necessário para a produção de GTPases que participam da sinalização celular. A disponibilidade reduzida dessas moléculas prejudica a transdução dos sinais das citocinas e quimiocinas, diminuindo a inflamação e hipertrofia celular.<sup>35</sup> É importante ressaltar que poucos estudos clínicos duplo-cegos randomizados avaliando os efeitos das estatinas foram realizados em asmáticos até o momento, com resultados por vezes conflitantes, havendo necessidade de mais estudos nesta área de pesquisa a fim de observarmos melhor o efeito destes medicamentos sobre a asma.<sup>36</sup>

A resistência insulínica é outro componente da síndrome metabólica com reconhecida associação com a asma.<sup>32</sup> Apesar de os efeitos da insulina e hiperglicemia serem bem conhecidos no diabetes mellitus, ainda não está bem estabelecido como ela atua em nível pulmonar.<sup>21</sup>

A insulina parece ter efeito anti-inflamatório em um ambiente Th1, porém parece induzir linfócitos T ainda não diferenciados (naive) à resposta do tipo Th2. Além disso, é associada ao aumento da contratilidade do músculo liso, proliferação celular e fibrose nas vias aéreas inferiores.<sup>37</sup> Coletivamente, estes achados

sugerem que a metformina tem potencial para atuar como adjuvante na terapia da asma. Inicialmente, um dos efeitos da metformina é a perda de peso corporal, que por si só já pode beneficiar o paciente asmático obeso.<sup>35</sup> Além disso, essa substância aumenta a expressão e atividade de AMP-activated kinase (AMPK) em células do epitélio brônquico, diminuindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias e reduzindo a inflamação.<sup>38</sup> Entretanto, existem poucos estudos avaliando sua ação sobre a asma, e estes foram realizados apenas em modelos animais com resultados conflitantes. Deste modo, são necessárias mais pesquisas para uma melhor compreensão dos potenciais efeitos da metformina no tratamento de asmáticos com resistência insulínica.

O papel da alimentação na fisiopatogenia da síndrome metabólica é amplamente estudado. Sabe-se que o excesso de nutrientes sobrecarrega a mitocôndria, levando ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio que causam dano a esta organela celular. Assim, o processo de metabolização dos ácidos graxos para obtenção de energia é prejudicado com consequente aumento dos lipídios circulantes e hiperinsulinemia como uma resposta compensatória. Já o impacto deste aspecto específico da disfunção mitocondrial nas doenças respiratórias é menos conhecido.<sup>35</sup>

Levando em consideração essa possível via, propostas terapêuticas têm surgido, como a utilização de vitaminas com propriedades antioxidantes. Em 2009, Allen e colaboradores<sup>39</sup> demonstraram que menores níveis de vitaminas A e C na dieta estavam associados com maior risco de asma, porém não encontraram a mesma associação com a vitamina E. Em recente meta-análise, realizada em 2014, foi observado que o consumo de frutas e vegetais crus foi significativamente associado a uma redução no risco de sibilos, provavelmente devido aos altos níveis de vitaminas e outros nutrientes antioxidantes nesses alimentos.<sup>40</sup>

### Conclusão

A asma e a síndrome metabólica são DCNT complexas, onde múltiplos fatores parecem atuar sinergicamente para sua expressão. Mais estudos longitudinais de longo prazo são necessários para uma melhor compreensão dessa associação e seus mecanismos fisiopatológicos. A consolidação deste conhecimento permitirá o estabelecimento de novas estratégias preventivas e terapêuticas para auxiliar o crescente percentual de crianças e adolescentes que apresentam esse fenótipo da asma.

### Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA). 2016 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> Acesso em: 10/04/2016.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol.* 2013;41(2):73-85. <http://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>
3. Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016;50(suppl 1):13s. <http://doi.org/10.1590/S01518-8787.2016050006682>
4. Guilliand FD, Berhane K, Islam T, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol.* 2003;158:406-15.
5. Sternius-Aarniala, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long terms effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ.* 2000;320:827-32.
6. Park J, Kim TB, Joo H, et al. Diseases concomitant with asthma in middle-aged and elderly subjects in Korea: a population-based study. *Allergy, Asthma & Immunol Res.* 2013;5(1):16-25.
7. Pergher RNQ, Melo ME, Halpern A, et al. O diagnóstico de síndrome metabólica é aplicável às crianças? *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2010 Apr [cited 2016 Oct 19];86(2):101-108. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572010000200004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000200004&lng=en). <http://doi.org/10.2223/JPED.1983>.
8. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369:2059-61.
9. Carneiro JR, Kuschnir MC, Clemente ELS, et al. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Oct [cited 2016 Oct 19];44(5):390-396. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-2730200000500005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-2730200000500005&lng=en). <http://doi.org/10.1590/S0004-2730200000500005>.
10. Kuschnir MC, Bloch KV, Szklo M, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Oct 19];50(Suppl 1):11s. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102016000200310&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000200310&lng=en). Epub Feb 02, 2016. <http://doi.org/10.1590/S01518-8787.2016050006701>
11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-76.
12. Kelishad R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev.* 2007;29:62-76.
13. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF – 2008-2009): Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008\\_2009\\_encaa/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009_encaa/default.shtm). Acesso em: 15 de abril 2016
14. Lang JE. Obesity and Asthma in Children: Current and Future Therapeutic Options. *Paediatr Drugs.* 2014; 16(3): 179-188. <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-014-0069-1>





## **Discussão do artigo “Asma metabólica: evidências atuais e perspectivas terapêuticas”**

Este manuscrito publicado pelo grupo de pesquisa foi um artigo de revisão sobre asma metabólica (225). Neste trabalho, foram discutidas as evidências científicas atuais acerca dos mecanismos fisiopatológicos da associação entre a asma e os componentes da SM, além de perspectivas futuras no manejo dos pacientes com estas condições crônicas de alta prevalência e morbidade na infância e adolescência. Foram apresentados os múltiplos fatores que parecem atuar sinergicamente para a expressão da asma e SM nessa faixa etária, as interações entre eles e quais seriam as possibilidades de abordagens terapêuticas para o fenótipo de asma metabólica (225).

Entre os componentes da SM que foram associados à asma, a obesidade é o melhor compreendido, com estudos demonstrando uma relação causal entre estas condições (170,226,227). Entretanto, a relação dos outros componentes, como a hiperglicemia e a dislipidemia, com a asma, permanece menos clara.

Provavelmente, o fenótipo obeso da asma é constituído por um grupo heterogêneo, onde diferentes fatores podem atuar com pesos diversos (228). A distribuição do tecido adiposo pode contribuir para os mecanismos patogênicos que relacionam a obesidade à asma. A gordura abdominal de indivíduos obesos é considerada um tecido inflamado que secreta adipocinas (229). Estas adipocinas são importantes mediadores endócrinos que estão envolvidos na inflamação sistêmica, RI e asma (229).

A asma metabólica pode ser considerada um subgrupo dentro do fenótipo obeso da asma, com aspectos peculiares que impactam a gravidade e o controle da doença. A hiperinsulinemia parece ser um fator de risco independente para a asma em alguns estudos, já tendo sido demonstrado que a insulina causa alterações pulmonares características da asma através da sua atuação como fator de crescimento (112). Como dito na revisão bibliográfica, a insulina poderia levar ao aumento da contratilidade da via aérea, proliferação celular e fibrose, resultando num fenótipo asmático (112).

A via da L-arginina/ON é outro mecanismo possível na gênese da asma metabólica (134,136). A disfunção do metabolismo do ON ocorre na asma e nas desordens metabólicas (13). Sugere-se que a suplementação de L-arginina poderia ser benéfica na asma, pois aumentaria o substrato para a NOS e diminuiria a produção de radicais livres, reduzindo o estresse oxo-nitrosativo (122,230). Por outro lado, a maior disponibilidade de L-arginina para a arginase-1/arginase-2 resultaria numa maior produção de poliaminas e prolina, que induzem

hiperresponsividade brônquica e remodelamento (121,128,129). Uma estratégia alternativa para atuar nos níveis de ON seria inibir a ADMA, que é um inibidor competitivo das enzimas NOS. Os inibidores da fosfodiesterase (FDE) 3/4 aumentam o catabolismo da ADMA e estimulam a atividade da NOS3 no endotélio (231). Além disso, regulam a expressão da arginase, diminuindo a depleção de L-arginina. Os inibidores da FDE4 foram testados em um modelo murino de inflamação alérgica das vias aéreas e demonstraram redução da eosinofilia da via aérea, das células inflamatórias, da migração de fibroblastos, da hipercontratibilidade e da deposição de colágeno subepitelial (232). Os inibidores da FDE4 utilizados em terapias combinadas para controle da asma poderiam ser úteis para tratamento de pacientes asmáticos obesos graves, especialmente daqueles com níveis de ADMA elevados (122).

As estatinas também têm sido investigadas como potencial terapia para asmáticos refratários ao tratamento habitual (233). Elas inibem a hidroximetilglutaril-CoA, diminuindo o colesterol e a disponibilidade de isoprenoide necessário para a produção de GTPases que participam da sinalização celular. A disponibilidade reduzida dessas moléculas prejudica a transdução dos sinais das citocinas e quimiocinas, diminuindo a inflamação e hipertrofia celular (122).

Os efeitos anti-inflamatórios das estatinas estão bem documentados nas DCV, entretanto suas ações no trato respiratório ainda não estão claras (233). Sabe-se que as estatinas possuem efeitos *in vitro* que podem ser benéficos na patogênese da asma. Elas atenuam o remodelamento das vias aéreas, através da redução das alterações epiteliais, da fibrose subepitelial e da inibição das proteínas reguladoras da contratibilidade (234). Além disso, reduzem a inflamação das vias aéreas, pois atuam na via do ON, diminuem a produção de citocinas inflamatórias e reduzem o influxo de células inflamatórias (235,236). Estes achados estimularam a realização de estudos em animais e humanos. Entretanto, os ensaios clínicos em humanos não obtiveram resultados consistentes (233).

Existem vários questionamentos a respeito do tratamento com estatinas como: a dose ideal, o período de tratamento, a via de administração, o tipo de estatina, entre outros (233). Outro aspecto seria a investigação de qual fenótipo asmático mais se beneficiaria da terapia com as estatinas. Alguns estudos demonstraram uma relação favorável entre as estatinas e os asmáticos tabagistas, que possuem uma sensibilidade reduzida aos corticosteroides inalatórios (237,238). Além disso, as estatinas podem ser úteis como terapia adjuvante nos asmáticos graves (239). Porém, os estudos com asmáticos leves a moderados não tiveram resultados tão positivos (240,241). Uma pesquisa *in vitro* mostrou que a combinação de fluticasona e sinvastatina aumentou a atividade anti-inflamatória das células T reguladoras e das células

Th17 (242). Assim, talvez o tratamento com as estatinas seja mais benéfico em asmáticos graves e através de terapia combinada.

Por último, outra opção terapêutica para esse subgrupo de asma metabólica seria a metformina. Este medicamento reduz a produção de glicose pelo fígado através da inibição da gliconeogênese, sendo utilizado para tratamento do DM2 e da RI (122). Foi demonstrado que a utilização de metformina em camundongos obesos com inflamação alérgica das vias aéreas reduziu a infiltração eosinofílica tissular, a fibrose peribrônquica, o espessamento do tecido muscular liso e a secreção de mucina (243). Estes efeitos ocorreram através da ativação da *adenosine monophosphate activated protein kinase* (AMPK). Além disso, a metformina pode aumentar a produção de ON pela NOS3, atenuando a inflamação e a hiperresponsividade das vias aéreas (122). Assim, a metformina poderia ser usada como terapia adjuvante da asma em pacientes asmáticos obesos e com RI, modulando a atividade da NOS3 e de vias metabólicas dependentes da AMPK (122).

Concluindo, a asma, a obesidade e a SM são condições clínicas complexas e compartilham alterações metabólicas que envolvem tanto a disfunção mitocondrial, quanto do metabolismo do ON. Este fato possui implicações terapêuticas que envolvem outras estratégias além da redução de peso. Algumas pesquisas apontaram para abordagens de tratamento promissoras para estes pacientes, como a suplementação de L-arginina, inibidores da FDE4, estatinas e metformina. Novos estudos, como ensaios clínicos, são necessários para avaliar o papel destas medicações para controle da asma, especialmente daqueles pacientes com asma metabólica refratária à terapia habitual. Além disso, trabalhos longitudinais de longo prazo são necessários para uma melhor compreensão dessa associação e de seus mecanismos fisiopatológicos. A consolidação deste conhecimento permitirá o estabelecimento de novas estratégias preventivas e terapêuticas para auxiliar o crescente percentual de crianças e adolescentes que apresentam esse fenótipo de asma.

**ANEXO A – Questionário sobre asma (adaptado ISAAC)**

**82. Nos ÚLTIMOS 12 MESES (um ano), quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?**

- 1.  Nenhuma crise
- 2.  1 a 3 crises
- 3.  4 a 12 crises
- 4.  Mais de 12 crises
- 77.  Não sei / não lembro

**83. Algum médico lhe disse que você tem asma?**

- 1.  Sim
- 2.  Não
- 77.  Não sei/não lembro

**ANEXO B – Dados sociodemográficos – idade, sexo e cor da pele****Bloco 1: Aspectos Sociodemográficos****1. Qual é o seu sexo?**

1.  Feminino
2.  Masculino

**2. Qual é a sua cor ou raça?**

1.  Branca
2.  Negra / Preta
3.  Parda / mulata / morena / mestiça / cabocla / cafuza / mameluca
4.  Amarela (oriental)
5.  Indígena
77.  Não sei / prefiro não responder

**3. Qual é a sua idade?**

anos

(...)

## ANEXO C – Questionário sobre o tabagismo

**Bloco 5: Tabagismo (fumo, uso de cigarros ou outros produtos que produzem fumaça)**

Você responderá agora perguntas sobre sua experiência com o fumo. Nesta seção, não considere os cigarros de maconha.

**41. Alguma vez você tentou ou experimentou fumar cigarros, mesmo uma ou duas tragadas?**

1.  Sim  
0.  Não

**42. Quantos anos você tinha quando tentou ou experimentou fumar cigarros, mesmo uma ou duas tragadas?**

0.  Nunca experimentei  
1.  9 anos ou menos  
2.  10 anos  
3.  11 anos  
4.  12 anos  
5.  13 anos  
6.  14 anos  
7.  15 anos  
8.  16 anos  
9.  17 anos ou mais  
77.  Não sei / não lembro

**43. Você já fumou cigarros em pelo menos 7 dias seguidos, quer dizer, durante uma semana inteira?**

1.  Nunca fumei cigarros  
2.  Sim  
3.  Não  
77.  Não sei / não lembro

**44. Atualmente, você fuma?**

1.  Sim  
0.  Não



**45. Nos ÚLTIMOS 30 DIAS (um mês), em quantos dias você fumou cigarros?**

- 0.  Nunca fumei cigarros
- 1.  Nenhum
- 2.  1 ou 2 dias
- 3.  3 a 5 dias
- 4.  6 a 9 dias
- 5.  10 a 19 dias
- 6.  20 a 29 dias
- 7.  Todos os 30 dias
- 77.  Não sei / não lembro

**46. Nos ÚLTIMOS 30 DIAS (um mês), nos dias em que fumou, quantos cigarros você fumou em média?**

- 0.  Nunca fumei cigarros
- 1.  Não fumei cigarros nos últimos 30 dias
- 2.  Menos de 1 cigarro por dia
- 3.  1 cigarro por dia
- 4.  2 a 5 cigarros por dia
- 5.  6 a 10 cigarros por dia
- 6.  11 a 20 cigarros por dia
- 7.  21 a 30 cigarros por dia
- 8.  Mais de 30 cigarros por dia
- 77.  Não sei / não lembro

**47. Quantos anos você tinha quando começou a fumar diariamente?**

- 0.  Nunca fumei cigarros
- 1.  Nunca fumei cigarros diariamente
- 2.  9 anos ou menos
- 3.  10 anos
- 4.  11 anos
- 5.  12 anos
- 6.  13 anos
- 7.  14 anos
- 8.  15 anos
- 9.  16 anos
- 10.  17 anos ou mais
- 77.  Não sei / não lembro





**1. Você fuma cigarros com sabor?**

<b>1. De menta, mentol, hortelã?</b>	<input type="checkbox"/> Não fumo cigarros	1	<input type="checkbox"/> Sim	2	<input type="checkbox"/> Não
<b>2. De cravo, ou bali?</b>	<input type="checkbox"/> Não fumo cigarros	1	<input type="checkbox"/> Sim	2	<input type="checkbox"/> Não
<b>3. De baunilha, creme, cereja, morango, chocolate, outro sabor?</b>	<input type="checkbox"/> Não fumo cigarros	1	<input type="checkbox"/> Sim	2	<input type="checkbox"/> Não

**49. Quando você começou a fumar, que tipo de cigarros você fumava mais:**

- 0  Nunca fumei cigarros  
 1  Cigarros com sabor de hortelã, mentol, menta  
 2  Cigarros de bali, com sabor de cravo  
 3  Cigarros com sabor de baunilha, creme, cereja, chocolate, morango, outro sabor  
 4  cigarros comuns/sem sabor

**50. Qual(is) motivo(s) faz/fizeram você fumar cigarros com sabor? (pode marcar mais de uma opção)**

0. Nunca fumei cigarros  
 1. São mais saborosos  
 2. Não irritam a garganta  
 3. São mais charmosos  
 4. Os maços são mais bonitos  
 5. Outro  
 77. Não sei

Agora você responderá perguntas sobre contato com a fumaça de cigarros, cachimbos ou charutos de outras pessoas que fumam ao seu redor. Não considere os cigarros de maconha.

**51. Você fica em contato com a fumaça de cigarros (ou de charutos, cachimbos, cigarrilhas) de outras pessoas na casa em que você mora?**

1.  Sim  
 0.  Não



**52. Quantos dias por semana você normalmente fica em contato com a fumaça de cigarros (ou de charutos, cachimbos, cigarrilhas) de outras pessoas na casa em que você mora?**

- 0.  Não fico exposto(a) à fumaça de cigarros de outras pessoas na casa em que moro
- 1.  menos de 1 dia
- 2.  1 a 2 dias
- 3.  3 a 4 dias
- 4.  5 a 6 dias
- 5.  Todos os dias da semana
- 77.  Não sei

**53. Quantas pessoas da sua família ou que convivem com você fumam na casa em que você mora, sem contar você?**

- 0.  Nenhuma pessoa fuma na casa em que moro
- 1.  1 pessoa
- 2.  2 - 3 pessoas
- 3.  4 pessoas ou mais

**54. Você fica em contato com a fumaça de cigarros (ou de charutos, cachimbos, cigarrilhas) de outras pessoas fora de casa (na escola, festas, bares, trabalho ou outros lugares) a ponto de sentir o cheiro?**

- 1.  Sim
- 0.  Não

## ANEXO D – Questionário sobre atividade física

**27. Na SEMANA PASSADA você praticou:**

- a. Futebol (campo, de rua, clube)
- b. Futsal
- c. Handebol
- d. Basquete
- e. Andar de patins, skate
- f. Atletismo
- g. Natação
- h. Ginástica olímpica, rítmica
- i. Judô, karatê, capoeira, outras lutas
- j. *Jazz, ballet*, dança moderna, outros tipos de dança
- l. Correr, trotar (*jogging*)
- m. Andar de bicicleta
- n. Caminhar como exercício físico
- o. Caminhar como meio de transporte (ir à escola, trabalho, casa de um amigo).
- Considerar o tempo de ida e volta.*
- p. Vôlei de quadra
- q. Vôlei de praia ou de areia
- r. Queimado, baleado, caçador, pular cordas
- s. Surfe, *bodyboard*
- t. Musculação
- u. Exercícios abdominais, flexões de braços, pernas
- v. Tênis de campo (quadra)
- x. Passear com o cachorro
- y. Ginástica de academia, ginástica aeróbica
- w. Futebol de praia
- z. Tomar conta de crianças com menos de 5 anos
- aa. Nenhuma atividade



[As atividades que o adolescente marcar SIM devem aparecer novamente na tela do PDA para que ele (a) insira quantos dias na semana ele (a) pratica essas atividades, assim como as horas e os minutos que foram gastos. Nas perguntas sombreadas, **não** perguntar em que local foi feita a atividade. Seguir direto para dias da semana, horas e minutos].

*Para cada uma das atividades físicas que você listou, você deverá responder quantos dias por semana e quanto tempo por dia, em média, você praticou na SEMANA PASSADA. Considerar tempo de ida e volta, quando for o caso. Utilize o teclado numérico.*

*Exemplo:*

Atletismo     Na escola     dias na semana     horas     minutos

Fora da escola

Dentro ou fora da escola

Natação     Na escola     dias na semana     horas     minutos

Fora da escola

Dentro ou fora da escola

**ANEXO E – Questionário sobre a escola (equipe de campo)****Informações sobre a escola****[Dados a serem informados pela equipe de campo]****1. UF:** |\_\_| |\_\_|**2. Código IBGE da UF:** |\_\_| |\_\_| |\_\_|**3. Município:** \_\_\_\_\_**4. Código IBGE Município:** |\_\_| |\_\_| |\_\_|**5. Nome da Escola:** \_\_\_\_\_**6. Endereço e Bairro:** \_\_\_\_\_**7. Tipo de Escola:**  Pública  Privada**8. Turno:**  Manhã  Tarde  Noite**9. Turma:** \_\_\_\_\_**10. Data de Aplicação do Questionário:** |\_\_| |\_\_| / |\_\_| |\_\_| / |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|

## ANEXO F – Aprovação pelo CEP/IESC EM 2009



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE ESTUDOS DE SAÚDE COLETIVA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**PARECER Nº 01/2009**  
**PROCESSO Nº 45/2008**

**Projeto de pesquisa: Estudo de Risco cardiovascular em adolescentes.**

**Pesquisador: Moyses Szklo**

O Comitê de Ética em Pesquisa, tendo em vista o que dispõe a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, resolveu APROVAR o presente projeto.

Entretanto como o projeto será realizado em vários estados brasileiros solicitamos que em cada estado haja pelo menos um CEP responsável pelo acompanhamento do projeto. Como o projeto deu entrada neste CEP como multicentrico, com código ERICA, cada CEP deverá apreciar com independência.

Informamos que o CEP está à disposição do pesquisador para quaisquer esclarecimento ou orientação que se façam necessários no decorrer da pesquisa.

Lembramos que o pesquisador deverá apresentar relatório da pesquisa no prazo de um ano a partir desta data.

Cidade Universitária, 11 de fevereiro de 2009.

  
Marisa Palácios  
Coordenadora CEP/NESC

**MARISA PALACIOS**  
**Coordenadora**  
**Comitê de Ética em Pesquisa**  
**IESC - UFRJ**

## ANEXO G – Folha de rosto

Planos de Saúde - Servidor

[http://portal.saude.gov.br/sisnep/cep/folha\\_rosto.cfm?vcod=235113](http://portal.saude.gov.br/sisnep/cep/folha_rosto.cfm?vcod=235113)

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 235113	
Projeto de Pesquisa Estudo de Risco Cardiovascular em Adolescentes-ERICA					
Área de Conhecimento 4.06 - Saúde Coletiva				Grupo Grupo II	Nível Epidemiológico
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Intervenção Obesidade, Adolescentes, Fatores de risco cardiovascular, Síndrome Metabólica					
<b>Sujeitos na Pesquisa</b>					
Nº de Sujeitos no Centro 1000	Total Brasil 74000	Nº de Sujeitos Total 74000	Grupos Especiais Criança e ou menores de 18 anos, Pessoas numa relação de dependência como presidiários, militares, alunos, funcionários, etc		
Placebo NÃO	Medicamentos HV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos SIM	
<b>Pesquisador Responsável</b>					
Pesquisador Responsável Moyses Szilo		CPF 021.148.367-20	Identidade 1365349 - IFP		
Área de Especialização EPIDEMIOLOGIA		Máior Titulação DOCTORADO	Nacionalidade BRASILEIRA		
Endereço RUA GENERAL URQUIZA, 235/1206		Bairro LEBLON	Cidade RIO DE JANEIRO - RJ		
Código Postal 22431-030	Telefone 21 25989276 / 21 25127473	Fax 21 25989278	Email mszilo@hsp.edu		
<b>Termo de Compromisso</b>					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: <u>02 / 12 / 2008</u>				Assinatura	
<b>Instituição Onde Será Realizado</b>					
Nome Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva-UFRJ		CNPJ 33.663.683/0067-42	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico SIM		
Endereço Av. Brigadier Trompowsky s/nº - Pça da Prefeitura - Cidade Universitária		Bairro Iha do Fundão	Cidade Rio de Janeiro - RJ		
Código Postal 21949-900	Telefone (21) 2598-9271	Fax (21)25989328	Email cep@nec.ufrj.br		
<b>Termo de Compromisso</b>					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e confirmo esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: <u>H. LOISA TACHELA FERREIRA</u>				Assinatura	
Data: <u>02 / 12 / 2008</u>					

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 01/12/2008. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

◀ Voltar

IMPRIMIR ▶

## ANEXO H – Termo de assentimento



### Termo de Assentimento

A pesquisa **Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes – ERICA** será realizada com adolescentes de todo o Brasil. O principal objetivo do estudo é saber quantos adolescentes têm alterações do açúcar ou das gorduras no sangue, excesso de peso ou pressão arterial elevada e assim avaliar algumas condições de saúde importantes na população de estudo. A compreensão dos problemas de saúde investigados nesta pesquisa pode auxiliar a prevenção de doenças na população geral do Brasil. O ERICA está sendo coordenado pelo Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), conta com a participação de várias instituições de pesquisa e ensino do país e está sob a coordenação geral do Prof. Dr. Moysés Szklo.

Nesta pesquisa, serão realizadas medidas de peso, circunferência da cintura, altura e pressão arterial, além de exames de sangue para avaliar colesterol (total, triglicerídeos e HDL), glicose (açúcar), insulina e hemoglobina glicada. Uma parte da amostra de sangue será armazenada para possíveis futuras análises de: marcadores anti-inflamatórios, hormonais, micronutrientes e xenobióticos (substâncias não produzidas no nosso organismo) na dependência de disponibilidade de recursos e dos resultados do estudo.

O adolescente que participar do estudo também responderá a um questionário sobre hábitos de vida, tais como alimentação, prática de atividade física, tabagismo e sobre participação no mercado de trabalho. Essa entrevista levará cerca de trinta minutos. Precisaremos também da participação do responsável, que deverá responder a um questionário sobre o histórico de doenças na família, assim como dados de infância do adolescente. As informações contidas neste Termo de Assentimento estão de acordo com as normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde. Em caso de dúvidas, entrar em contato com o pesquisador responsável na sua cidade ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

Nome do pesquisador  
responsável: \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_

CEP do Centro Coordenador:  
IESC/UFRJ  
Av. Brigadeiro Trompowsky-s/nº-Pça  
da Prefeitura, Ilha do Fundão, Rio de  
Janeiro. Tel: (21) 2598-9276

CEP Local



Todas as informações que serão obtidas são confidenciais, ou seja, o nome do adolescente não aparecerá em nenhuma análise. Os resultados das avaliações de peso, pressão arterial e exames laboratoriais estarão disponíveis para o adolescente e seu responsável. Se for detectada alguma alteração que necessite de avaliação e acompanhamento médico, o adolescente e seu responsável serão informados e receberão um encaminhamento para uma Unidade de Saúde da cidade, que estará a par do estudo e preparada para recebê-los.

Não há despesas pessoais para o adolescente que participar da pesquisa. Também não haverá compensação financeira relacionada à participação. Os dados coletados nesta pesquisa serão utilizados especificamente para este estudo e para artigos relacionados à própria pesquisa, não podendo ser utilizados para nenhuma outra pesquisa de outra ordem sem seu consentimento.

É garantida a liberdade de não querer participar da pesquisa, parcialmente ou integralmente. A recusa não causará nenhum prejuízo na relação com os pesquisadores ou com a escola.

**Para o adolescente:**

Você entendeu e se sente perfeitamente esclarecido(a) quanto aos objetivos da pesquisa?

*Sim*       *Não*

Você entendeu e se sente perfeitamente esclarecido(a) quanto a como será a participação dos adolescentes na pesquisa?

*Sim*       *Não*

Você concorda em participar da pesquisa respondendo ao questionário e fazendo avaliação de peso, altura, cintura e pressão arterial?

*Sim*       *Não*

Confirmando ter recebido cópia assinada deste Termo de Assentimento.

Data: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Nome do **adolescente**: \_\_\_\_\_

Assinatura do **adolescente**: \_\_\_\_\_

**ANEXO I – Termo de consentimento livre e esclarecido**

Município/Estado: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 Escola: \_\_\_\_\_  
 Turma: \_\_\_\_\_  
 Código: \_\_\_\_\_




---

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**


---

A pesquisa **Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes – ERICA** será realizada com adolescentes de todo o Brasil. O principal objetivo do estudo é saber quantos adolescentes têm alterações do açúcar ou das gorduras no sangue, excesso de peso ou pressão arterial elevada e, assim, avaliar algumas condições de saúde importantes na população de estudo. A compreensão dos problemas de saúde investigados nesta pesquisa pode auxiliar a prevenção de doenças na população geral do Brasil. O ERICA está sendo coordenado pelo Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), conta com a participação de várias instituições de pesquisa e ensino do país e está sob a coordenação geral do Prof. Dr. Moysés Szklo.

Nesta pesquisa, serão realizadas medidas de peso, circunferência da cintura, altura e pressão arterial, além de exames de sangue para avaliar colesterol (total, triglicerídeos e HDL), glicose (açúcar), insulina e hemoglobina glicada.

O adolescente que participar do estudo também responderá a um questionário sobre hábitos de vida, tais como alimentação, prática de atividade física, tabagismo e sobre participação no mercado de trabalho. Essa entrevista levará cerca de trinta minutos. Precisaremos também da participação do responsável, que deverá responder a um questionário sobre o histórico de doenças na família, assim como dados de infância do adolescente. As informações contidas neste Termo de Consentimento estão de acordo com as normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde. Em caso de dúvidas, entrar em contato com o pesquisador responsável na sua cidade ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Nome do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_

CEP do Centro Coordenador:  
 IESC/UFRJ  
 Av. Brigadeiro Trompowsky-s/nº-Pça  
 da Prefeitura, Ilha do Fundão, Rio de  
 Janeiro. Tel: (21) 2598-9276

CEP Local

Todas as informações que serão obtidas são confidenciais, ou seja, o nome do adolescente não aparecerá em nenhuma análise. Os resultados das avaliações de peso,

pressão arterial e exames laboratoriais estarão disponíveis para o adolescente e seu responsável. Se for detectada alguma alteração que necessite de avaliação e acompanhamento médico, o adolescente e seu responsável serão informados e receberão um encaminhamento para uma Unidade de Saúde da cidade, que estará a par do estudo e preparada para recebê-los.

Não há despesas pessoais para o adolescente que participar da pesquisa. Também não haverá compensação financeira relacionada à participação. Os dados coletados nesta pesquisa serão utilizados especificamente para este estudo e para artigos relacionados à própria pesquisa, não podendo ser utilizados para nenhuma outra pesquisa de outra ordem sem seu consentimento.

É garantida a liberdade de não querer participar da pesquisa, parcialmente ou integralmente. A recusa não causará nenhum prejuízo na relação com os pesquisadores ou com a escola.

**Para o adolescente:**

- Você entendeu e se sente perfeitamente esclarecido(a) quanto aos objetivos da pesquisa?  *Sim*  *Não*
- Você entendeu e se sente perfeitamente esclarecido(a) quanto a como será a participação dos adolescentes na pesquisa?  *Sim*  *Não*
- Você *concorda em fazer exame* de sangue para as análises laboratoriais?  *Sim*  *Não*

Confirmo ter recebido cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do **Adolescente**: \_\_\_\_\_

Assinatura do **Adolescente**: \_\_\_\_\_

**Para o responsável:**

- O(a) Sr.(a) entendeu e se sente perfeitamente esclarecido(a) quanto aos objetivos da pesquisa?  *Sim*  *Não*
- O(a) Sr.(a) entendeu e se sente perfeitamente esclarecido(a) quanto a como será a participação do adolescente na pesquisa?***  *Sim*  *Não*
- O(a) Sr.(a) autoriza a coleta de sangue de seu filho ou adolescente por quem é responsável para análises laboratoriais?  *Sim*  *Não*

Confirmo ter recebido cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Data: \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Nome do **Responsável**: \_\_\_\_\_

Assinatura do **Responsável**: \_\_\_\_\_

## ANEXO J – Termo de autorização do diretor



### Termo de Autorização do Diretor

---

A pesquisa **Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes – ERICA** será realizada com adolescentes de todo o Brasil. O principal objetivo do estudo é saber quantos adolescentes têm alterações do açúcar ou das gorduras no sangue, excesso de peso ou pressão arterial elevada e assim avaliar algumas condições de saúde importantes na população de estudo. A compreensão dos problemas de saúde investigados nesta pesquisa pode auxiliar a prevenção de doenças na população geral do Brasil. O ERICA está sendo coordenado pelo Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), conta com a participação de várias instituições de pesquisa e ensino do país e está sob a coordenação geral do Prof. Dr. Moisés Szklo.

Nesta pesquisa, serão realizadas medidas de peso, circunferência da cintura, altura e pressão arterial. O adolescente que participar do estudo também responderá a um questionário sobre hábitos de vida, tais como alimentação, prática de atividade física, tabagismo e sobre participação no mercado de trabalho. Essa entrevista levará cerca de trinta minutos. Precisaremos também da participação do responsável, que deverá responder a um questionário sobre o histórico de doenças na família, assim como dados de infância do adolescente.

As informações contidas neste Termo estão de acordo com as normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde. Em caso de dúvidas, entrar em contato com o pesquisador responsável na sua cidade ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

Nome do pesquisador

responsável: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

CEP do Centro Coordenador:  
IESC/UFRJ

Av. Brigadeiro Trompowsky-s/nº-Pça  
da Prefeitura, Ilha do Fundão, Rio de  
Janeiro. Tel: (21) 2598-9276

CEP Local

Todas as informações que serão obtidas são confidenciais, ou seja, os nomes dos adolescentes não aparecerão em nenhuma análise. Os resultados das avaliações estarão disponíveis para os adolescentes. Se for detectada alguma alteração que necessite de

avaliação e acompanhamento médico, o adolescente será informado e receberá um encaminhamento para uma Unidade de Saúde da cidade, que estará a par do estudo e preparada para recebê-lo. Não há despesas para a direção da escola que participar da pesquisa. Também não haverá compensação financeira relacionada à participação.

Os dados coletados nesta pesquisa serão utilizados especificamente para este estudo e para artigos relacionados à própria pesquisa, não podendo ser utilizados para nenhuma outra pesquisa de outra ordem sem seu consentimento.

É garantida a liberdade de não querer participar da pesquisa, parcialmente ou integralmente. A recusa não causará nenhum prejuízo na relação com os pesquisadores ou com a escola.

**Para o Diretor:**

*Eu, \_\_\_\_\_,  
 diretor(a) da Instituição de Ensino  
 \_\_\_\_\_, localizada na cidade  
 \_\_\_\_\_, do estado  
 \_\_\_\_\_, autorizo a realização do Estudo de Riscos  
 Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), coordenado pela Universidade Federal do Rio  
 de Janeiro (UFRJ) e financiado pelo Ministério da Saúde.*

Confirmo ter recebido cópia assinada deste Termo.

Data: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

Nome do **Diretor:** \_\_\_\_\_

Assinatura do **Diretor:** \_\_\_\_\_

Nome do **Pesquisador:** \_\_\_\_\_

Assinatura do **Pesquisador:** \_\_\_\_\_