



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Leticia Nabuco de Oliveira Madeira

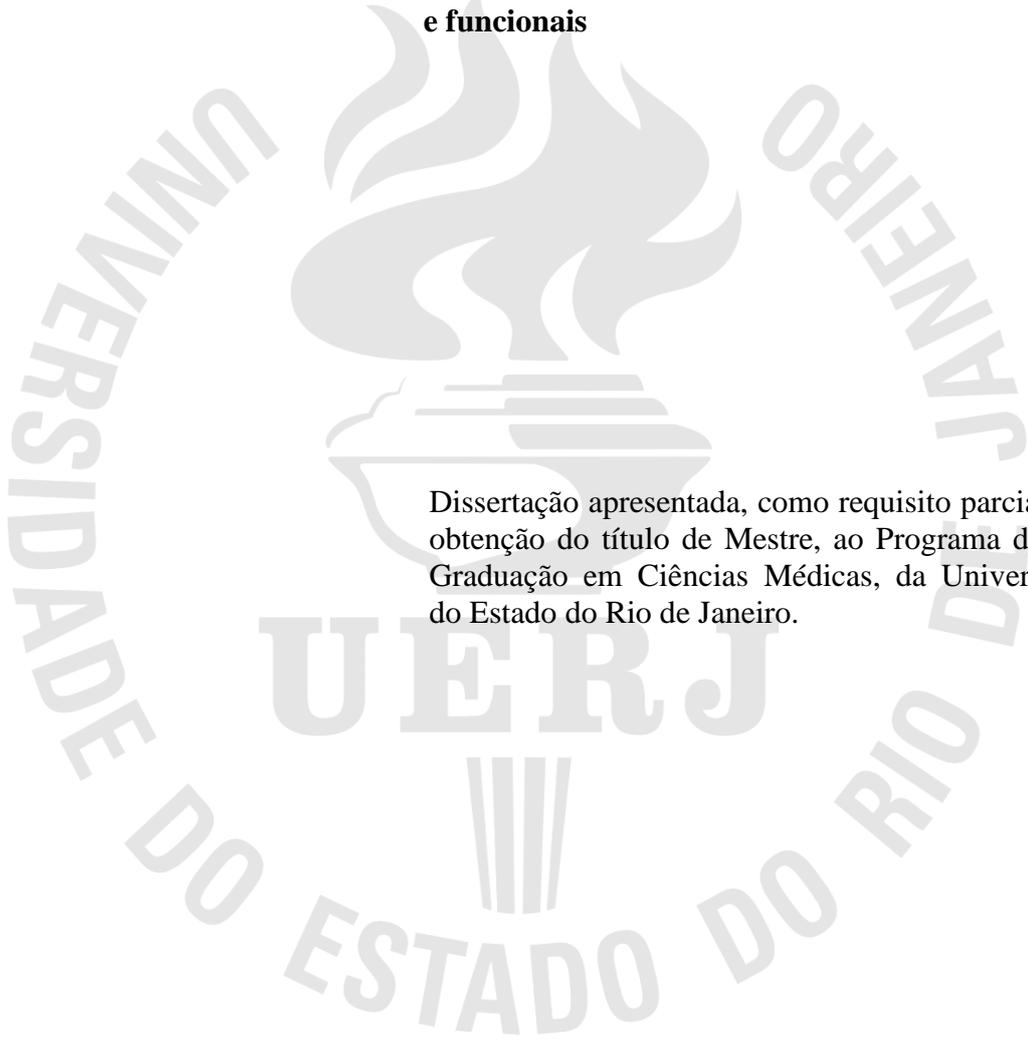
**Estudo da associação entre asma e obesidade na infância: padrões  
inflamatórios, clínicos e funcionais**

Rio de Janeiro

2016

Leticia Nabuco de Oliveira Madeira

**Estudo da associação entre asma e obesidade na infância: padrões inflamatórios, clínicos e funcionais**



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

Orientador: Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Isabel Rey Madeira

Rio de Janeiro

2016

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

M181 Madeira, Leticia Nabuco de Oliveira.  
Estudo da associação entre asma e obesidade na infância: padrões inflamatórios, clínicos e funcionais / Leticia Nabuco de Oliveira Madeira. – 2016.  
98 f.

Orientador: Fábio Chigres Kuschnir.  
Coorientadora: Isabel Rey Madeira.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Asma - Teses. 2. Asma em crianças - Teses. 3. Obesidade nas crianças - Teses. 4. Adipocinas. 5. Interleucinas - Teses. 6. Espirometria - Teses. I. Kuschnir, Fábio Chigres. II. Madeira, Isabel Rey. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.248

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

---

Assinatura

---

Data

Leticia Nabuco de Oliveira Madeira

**Estudo da associação entre asma e obesidade na infância: Padrões inflamatórios, clínicos e funcionais**

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

Aprovada em 30 de março de 2016.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Isabel Rey Madeira  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Claudia Henrique da Costa  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Luciana Maria Borges da Matta Souza  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Albertina Varandas Capelo  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2016

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus queridos e amados esposo e filhos, Eduardo, Felipe e Bernardo, por todo apoio, incentivo e carinho incondicionais.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Elizabeth e Marco, e à minha irmã, Aline, pelo amor, apoio e incentivo acadêmico ao longo de toda a minha vida.

À minha querida avó Penha, minha maior amiga, pela dedicação e incessante torcida.

A toda minha família, pelo incentivo, em especial à minha sogra, Joseli, pela ajuda e suporte.

Ao Fábio, meu orientador, pelo incentivo à pesquisa e pelos ensinamentos, carinho e paciência durante todo esse processo.

À Isabel, minha coorientadora e à Maria Alice, essenciais para o meu trabalho.

Ao Agnaldo, pela realização das espirometrias e disponibilidade em todos os momentos.

À Maria da Graça, pela colaboração pronta e generosa na realização das dosagens das citocinas.

À Fernandinha e Cecília, sempre tão gentis e carinhosas, por terem compartilhado seus pacientes e conhecimentos.

Ao Marcos e Marco Aurelio, pela ajuda com os procedimentos.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

MADEIRA, Leticia Nabuco de Oliveira. **Estudo da associação entre asma e obesidade na infância:** padrões inflamatórios, clínicos e funcionais. 2016. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

A asma associada à obesidade tem sido relacionada ao fenótipo de linfócitos T helper (Th) 1, em contraste com o padrão Th2 clássico da asma atópica na infância, podendo influenciar negativamente na gravidade e no controle da doença. Nosso objetivo foi comparar padrões inflamatórios, clínicos e espirométricos entre crianças asmáticas obesas e não obesas. Entre 2013 e 2015, foram selecionadas 79 crianças, de 5 a 10 anos, de ambos os sexos, divididas em quatro grupos distintos: asmáticos obesos, asmáticos não obesos, não asmáticos obesos e não asmáticos não obesos. Além da coleta de dados clínicos, sócio-demográficos e antropométricos, todos foram submetidos à espirometria, testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos e coleta sanguínea para dosagem de citocinas e adipocinas. Os testes cutâneos de leitura imediata foram positivos em 81,8% e 80% dos asmáticos não obesos e asmáticos obesos, respectivamente. Os asmáticos obesos tiveram controle da asma significativamente pior do que os não obesos (OR=4,9; IC95% 1,08-22,14; p=0.043), independente do sexo, atividade física e atopia. Não foram observadas diferenças nos padrões espirométricos entre asmáticos, assim como no padrão de citocinas Th1 e Th2 e adipocinas entre os quatro grupos. Os níveis de leptina foram significativamente maiores nos obesos, independentemente da presença de asma. A presença de atopia foi elevada nos dois grupos de asmáticos. Entretanto, não ocorreram diferenças nos padrões inflamatórios e funcionais entre asmáticos obesos e não obesos. O grau de controle da doença foi significativamente menor nestes últimos. Estudos maiores e prospectivos devem ser realizados para confirmar nossos achados.

Palavras-chave: Asma. Obesidade. Infância. Adipocinas. Interleucinas. Espirometria.

## ABSTRACT

MADEIRA, Leticia Nabuco de Oliveira. **Study of the association between asthma and obesity in childhood:** inflammatory, clinical and functional patterns. 2016. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Asthma associated with obesity has been related to phenotype T helper (Th) 1 in contrast to the classic Th2 pattern of atopic asthma in childhood and may negatively influence the severity and control of the disease. Our aim was to compare inflammatory, clinical and spirometric patterns between obese and non-obese asthmatic children. Between 2013 and 2015, 79 children were selected, 5-10 years, of both sexes, divided into four groups: obese asthmatics, nonobese asthmatics, obese nonasthmatics and nonasthmatics nonobese. In addition to collecting clinical data, socio-demographic and anthropometric, all children underwent spirometry and skin prick test for inhalants allergens. It was also collected blood sample for measurement of cytokines and adipokines. The prick test were positive in 81.8% and 80% of nonobese asthmatics and obese asthmatics, respectively. Obese asthmatics had significantly worse control of asthma than nonobese asthmatics (OR = 4.9, 95% CI 1.08 to 22.14;  $p = 0.043$ ), regardless of sex, physical activity and atopy. No differences in spirometry and Th1 and Th2 cytokines and adipokines levels were observed among the four groups. The leptin levels were significantly higher in obese patients as compared to healthy irrespective of the presence of asthma. The presence of atopy was high in both asthmatic groups, however there were no differences in inflammatory and functional patterns between nonobese asthmatics and obese asthmatics. The degree of control of the disease was significantly lower in the latter. Larger and prospective studies should be conducted to confirm our findings.

Keywords: Asthma. Obesity. Childhood. Adipokines. Interleukins. Spirometry.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e antropométricas da amostra. Rio de Janeiro, 2013-15 .....	40
Tabela 2 - Comparação das características clínicas e sócio-demográficas entre os de dois grupos asmáticos. Rio de Janeiro 2013-15 .....	41
Tabela 3 - Comparação das variáveis espirométricas entre os dois grupos de asmáticos. Rio de Janeiro 2013-15 .....	42
Tabela 4 – Comparação de citocinas, adipocinas e celularidade sanguínea entre os quatro grupos do estudo. Rio de Janeiro, 2013-15 .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BD positiva	Resposta broncodilatadora ao $\beta$ 2-agonista de curta ação
DP	Desvios-padrão
DVM	Distúrbio ventilatório misto
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HRB	Hiperresponsividade brônquica
HUPE-UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
IFN- $\gamma$	Interferon-gama
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> (Estudo internacional de asma e alergias na infância)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NF- $\kappa$ B	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> (fator nuclear kappaB)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
SUS	Sistema Único de Saúde
Th	<i>lymphocytes T helper</i> (linfócitos T auxiliar)
TNF- $\alpha$	<i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> (fator de necrose tumoral $\alpha$ )
UDA	Unidade Docente Assistencial
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
ZIMC	Z escore de índice de massa corporal

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
1	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	13
1.1	<b>Obesidade</b> .....	13
1.2	<b>Asma</b> .....	17
1.3	<b>Associação asma e obesidade</b> .....	18
1.3.1	<u>Fatores Mecânicos</u> .....	20
1.3.2	<u>Fatores Genéticos e Ambientais</u> .....	22
1.3.2.1	Nutrição e Estilo de Vida.....	22
1.3.2.2	Genética.....	23
1.3.3	<u>Inflamação</u> .....	24
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	28
2.1	<b>Objetivo geral</b> .....	28
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	28
3	<b>MÉTODOS</b> .....	29
3.1	<b>Delineamento do estudo</b> .....	29
3.2	<b>Contexto e população estudada</b> .....	29
3.2.1	<u>Composição da amostra – critérios de elegibilidade</u> .....	30
3.3	<b>Etapas de realização do estudo</b> .....	30
3.3.1	<u>Recrutamento</u> .....	30
3.3.2	<u>Coletas de dados</u> .....	33
3.4	<b>Procedimentos</b> .....	33
3.4.1	<u>Medidas antropométricas</u> .....	33
3.4.2	<u>Procedimentos analíticos</u> .....	34
3.4.3	<u>Espirometria</u> .....	35
3.5	<b>Definições</b> .....	35
3.5.1	<u>Antropometria</u> .....	35
3.5.2	<u>Diagnóstico e classificação de asma</u> .....	36
3.5.3	<u>Diagnóstico de rinite</u> .....	37
3.5.4	<u>Diagnóstico de atopia e de história familiar de atopia</u> .....	37
3.5.5	<u>Classificação de atividade física</u> .....	38

3.5.6	<u>Dados sociodemográficos</u> .....	38
3.6	<b>Análises estatísticas</b> .....	38
3.7	<b>Aspectos éticos</b> .....	39
4	<b>RESULTADOS</b> .....	40
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	44
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	47
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48
	<b>APÊNDICE A</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	62
	<b>APÊNDICE B</b> – Protocolo para coleta de dados.....	64
	<b>APÊNDICE C</b> – Fluxograma com as etapas de realização do estudo.....	72
	<b>APÊNDICE D</b> – Artigo submetido para publicação – Jornal de Pediatria.....	73
	<b>ANEXO A</b> – Definições para classificação do Z score de IMC, pressão arterial e perfil lipídico .....	94
	<b>ANEXO B</b> – Definição para classificação econômica .....	96
	<b>ANEXO C</b> – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em pesquisa .....	97
	<b>ANEXO D</b> – Confirmação da submissão do artigo.....	98

## INTRODUÇÃO

Atualmente existe uma grande preocupação, em termos de saúde pública, com a crescente prevalência da obesidade e da asma em nível mundial. O reconhecimento de que o tecido adiposo é metabolicamente ativo, e que pode gerar um estado de inflamação sistêmica, abriu novas perspectivas de pesquisas para elucidar as relações entre as duas doenças. Evidências têm demonstrado a implicação do tecido adiposo, particularmente da adiposidade visceral, como chave de regulação da inflamação<sup>1</sup>.

Apesar das altas prevalências de asma e obesidade observadas no Brasil, poucos estudos procuraram avaliar a associação entre estas doenças em nosso meio<sup>2,3</sup>. A asma constitui um importante problema de saúde pública entre crianças e adolescentes do Brasil<sup>4</sup>. A prevalência de asma ativa em escolares avaliada pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) foi de 20%, com uma variação de 12 a 19% em diferentes municípios do Rio de Janeiro<sup>5,6</sup>. No biênio 2008/9 a prevalência média de excesso de peso entre crianças de 5 a 9 anos no Brasil foi estimada em 34,8%, alcançando respectivamente 40,3% e 38% entre meninos e meninas de áreas urbanas da região Sudeste do país<sup>7</sup>. Deste modo, altas taxas de asma e sobrepeso/obesidade coexistem na população pediátrica do Estado do Rio de Janeiro.

Diversos estudos tem demonstrado que o excesso de peso pode estar relacionado ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias constituindo, dessa forma, um fator de risco para o desenvolvimento de asma em crianças. A asma associada à obesidade seria caracterizada por uma inflamação com padrão predominantemente de Linfócitos T Helper do Tipo 1 (Th1), diferentemente da doença classicamente descrita na infância que apresenta um padrão Th2, podendo assim estar relacionada a um fenótipo clínico distinto, com menor resposta ao tratamento anti-inflamatório com corticosteróides inalatórios.

Além disso, alterações na mecânica pulmonar em pacientes obesos resultariam em padrões espirométricos diferentes de pacientes asmáticos não obesos. Coletivamente, esses fatores poderiam causar um impacto negativo significativo sobre a gravidade e controle da asma em pacientes obesos.

O objetivo principal deste estudo foi correlacionar a asma e seu grau de controle e gravidade com o tipo de padrão inflamatório, representado pelos níveis séricos de marcadores inflamatórios e também avaliar o fenótipo clínico e funcional da doença em crianças asmáticas com e sem obesidade.

Na América Latina, existem poucos estudos sobre a associação entre asma e obesidade em crianças. A análise das questões propostas em nosso estudo poderá contribuir para a prática clínica daqueles que tratam e lidam com crianças asmáticas com excesso de peso, e na elaboração de políticas de saúde e adoção de medidas preventivas efetivas no controle destas duas importantes condições crônicas da infância.

Nossa hipótese principal é que o excesso de peso está relacionado ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias constituindo fator de risco para o desenvolvimento de asma em crianças, e que a asma associada à obesidade seria caracterizada por uma inflamação sistêmica polarizada para um padrão Th1, diferentemente da asma classicamente descrita na infância, que apresenta um padrão Th2, podendo, dessa forma, estar relacionada a um fenótipo clínico distinto. Além disso, possivelmente a obesidade causa alterações na mecânica pulmonar resultando em padrões espirométricos diferentes de pacientes asmáticos não obesos. Esses fatores em conjunto podem causar um impacto negativo significativo sobre a gravidade e controle da asma em pacientes obesos. A confirmação destes achados trará implicações para a prática clínica daqueles que tratam e lidam com crianças asmáticas e/ou com excesso de peso contribuindo para a elaboração de políticas de saúde e adoção de medidas preventivas efetivas no controle destas duas importantes condições crônicas da infância.

# 1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 1.1 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica, de características epidêmicas, cuja prevalência vem aumentando, especialmente nos últimos 20 anos, na maioria dos países do mundo, tornando-se um dos principais problemas de saúde pública da atualidade<sup>8-10</sup>.

O termo obesidade refere-se a um excesso de gordura. No entanto, os métodos utilizados para medir diretamente a gordura corporal não estão disponíveis na prática diária. Por esta razão, a obesidade é geralmente avaliada por antropometria, através da relação entre o peso e a altura, que fornece uma estimativa da gordura corporal e é suficientemente acurado para fins clínicos. O índice de massa corporal (IMC) é a medida padrão aceita para o diagnóstico de obesidade em crianças com idade maior ou igual a dois anos<sup>11</sup> e é calculado dividindo-se o peso corporal (em quilogramas) pela altura (em metros) ao quadrado. Outras medidas também são utilizadas para avaliação do estado nutricional em crianças e incluem o peso-para-altura, que é particularmente útil para menores de dois anos, e medidas de distribuição de gordura regional, como, por exemplo, a circunferência da cintura e a relação cintura-quadril.

Os adultos com um IMC entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup> são considerados como tendo sobrepeso; já aqueles com um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> são considerados obesos. A obesidade em adultos é dividida em categorias: grau I (IMC  $\geq 30$  a 35), grau II (IMC  $\geq 35$  a 40), e grau III (IMC  $\geq 40$ ). Como as crianças crescem em altura, bem como em peso, as normas para o IMC em crianças variam de acordo com idade e sexo. Em 2000, o Centro Nacional para Estatísticas de Saúde e os Centros de Controle de Doenças (CDC) publicou normas de referência do IMC para crianças entre as idades de 2 e 20 anos<sup>12</sup>, em que crianças com IMC para idade e sexo entre os percentis 85 e 95 são classificadas como sobrepesos e as com IMC maior ou igual ao percentil 95 obesas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também desenvolveu curvas de crescimento, através de um estudo multicêntrico envolvendo seis países, para descrever o crescimento normal da criança, sob condições ambientais ideais<sup>13,14</sup>. Os gráficos de crescimento da OMS podem ser aplicados às crianças de diferentes nacionalidades, etnias, status socioeconômico e tipo de alimentação. As curvas de referência dos gráficos de crescimento da OMS são de percentis ou Z escores; Z escores são unidades de desvio padrão

(DP) a partir da média da população. Nessas curvas, o intervalo normal é geralmente definido como entre  $-2$  DP e  $+2$  DP (isto é, Z-scores entre  $-2,0$  e  $+2,0$ ), o que corresponde aproximadamente aos percentis 2 e 98, respectivamente. Os padrões da OMS definem uma população que é um pouco maior e mais magra do que as referências CDC/NCHS; Ao usar os pontos de corte apropriados (ou seja, os percentis 5 e 95 para os gráficos do CDC e os percentis 2.3 e 97.7 para os da OMS), a prevalência de excesso de peso e o déficit são semelhantes para ambos os gráficos<sup>15,16</sup>. No entanto, a prevalência de baixo peso (baixo peso para a idade ou baixo peso para altura) foi menor quando se usa os gráficos da OMS do que os gráficos CDC/NCHS. Assim, a principal diferença é que os padrões da OMS são menos propensos a classificar uma criança como subnutridas em comparação com as referências de crescimento CDC/NCHS<sup>15,16</sup>. Isto ocorre provavelmente porque as normas da OMS foram derivadas a partir de estudo realizado em vários países, incluindo os que têm uma taxa mais baixa de obesidade do que os Estados Unidos, enquanto que as referências de crescimento do CDC são derivadas exclusivamente da população norte americana.

A obesidade infantil está alcançando proporções alarmantes em muitos países e representa um desafio grande e urgente. A prevalência da obesidade na infância e adolescência está aumentando em todo o mundo. Embora as taxas estejam se estabilizando em algumas regiões do mundo, em número absoluto há mais crianças com sobrepeso e obesidade em países de renda baixa e intermediária do que em países de alta renda<sup>17</sup>. A obesidade pode afetar a saúde de uma criança em curto prazo, a sua qualidade de vida e aumenta o risco de doenças crônicas.

No mundo, foi estimado que 41 milhões de crianças menores de cinco anos estavam acima do peso em 2014, desse total 48% viviam na Ásia e 25% na África<sup>18</sup>. No Ocidente, a prevalência de obesidade é crescente e varia entre 4 e 14% nas crianças em idade escolar em países desenvolvidos<sup>17</sup>. Nos Estados Unidos cerca de 17% (ou 12,5 milhões ) das crianças entre 2 e 9 anos de idade são obesas<sup>18</sup>.

No Brasil, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada entre 2008/2009 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), uma em cada três crianças com idade entre 5 e 9 anos estão com peso acima do recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS). A prevalência de excesso de peso em crianças de 5 a 9 anos oscilou de 25% a 30% nas Regiões Norte e Nordeste (mais do que cinco vezes a prevalência do déficit de peso) e de 32% a 40% nas Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste (mais do que dez vezes a prevalência do déficit de peso). O excesso de peso tendeu a ser mais frequente no meio urbano do que no meio rural, em

particular nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Com magnitudes menores, a prevalência da obesidade nessa faixa etária mostrou distribuição geográfica semelhante à observada para o excesso de peso. O índice de jovens de 10 a 19 anos com excesso de peso passou de 3,7%, em 1970, para 21,7%, em 2009. Em ambos sexos, o excesso de peso foi diagnosticado em cerca de um quinto dos adolescentes, excedendo em seis vezes a frequência do déficit de peso. Os quadros de obesidade corresponderam, tanto no sexo feminino quanto no masculino, a cerca de um quarto do total de casos de excesso de peso. A prevalência de excesso de peso em adolescentes oscilou de 16% a 19% nas Regiões Norte e Nordeste (cerca de cinco vezes a prevalência do déficit de peso) e de 20% a 27% nas Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste (cerca de sete a dez vezes a prevalência do déficit de peso). Com magnitudes menores, a prevalência da obesidade em adolescentes mostrou distribuição geográfica semelhante à observada para o excesso de peso<sup>7</sup>.

Muitas crianças hoje estão crescendo em um ambiente “obesogênico”, que encoraja o ganho de peso e a obesidade. O desequilíbrio energético resulta de mudanças no tipo, disponibilidade, acessibilidade e comercialização dos alimentos, bem como uma diminuição da atividade física, com mais tempo gasto com mídias e atividades de lazer sedentárias.

Vários fatores de risco são implicados no desenvolvimento da obesidade. Ter um dos pais obeso aumenta o risco de obesidade em duas a três vezes e se ambos forem obesos o risco é até 15 vezes maior<sup>19</sup>. A obesidade também é mais prevalente entre as populações de baixa renda<sup>20</sup>. Como exemplo, 14,9% das crianças pré-escolares norte-americanas de baixa renda eram obesas em 2010, em comparação com 12,1% nesta faixa etária na população em geral<sup>21</sup>.

Além disso, uma variedade de fatores ambientais contribui para o ganho de peso. O aumento do consumo de alimentos com altos índices glicêmicos, ricos em gordura e de bebidas açucaradas, o aumento do tamanho das porções de alimentos preparados, a expansão de serviços do tipo “fast food”, a redução da presença da família durante as refeições, da atividade física estruturada e da duração do sono e as alterações de elementos do ambiente construído (como por exemplo, a disponibilidade de calçadas e parques infantis) são fatores importantes para a expansão da obesidade em crianças.

Assistir à televisão é uma das influências ambientais mais bem estabelecidas no desenvolvimento da obesidade durante a infância. A quantidade de tempo gasto assistindo à televisão ou a presença de um aparelho no quarto de uma criança estão diretamente relacionados com a prevalência da obesidade em crianças e adolescentes<sup>22-29</sup>. Para algumas crianças, medicamentos, como, por exemplo, drogas psicoativas, anti-convulsivantes e

corticosteroides sistêmicos, têm um importante papel causal. Fatores ambientais explicam apenas parte do risco de obesidade, mas são alvos importantes para o tratamento, uma vez que são potencialmente modificáveis<sup>30-32</sup>. Fatores genéticos desempenham um papel permissivo e interagem com fatores ambientais para produzir obesidade.

Diferentes estudos sugerem que os fatores hereditários são responsáveis por 30 a 50 por cento da variação da adiposidade, mas a maior parte dos polimorfismos genéticos responsáveis ainda não foi isolada. Há cada vez mais evidências para apoiar um papel para a "programação metabólica" no desenvolvimento da obesidade. A programação metabólica refere-se ao conceito de que as influências ambientais e nutricionais durante períodos críticos de desenvolvimento, particularmente durante a gestação, podem ter efeitos permanentes sobre a predisposição de um indivíduo à obesidade e doença metabólica<sup>33,34</sup>.

Como consequência ao aumento do número de crianças com sobrepeso e obesidade em todo o mundo, houve o crescimento da prevalência das comorbidades associadas ao excesso de peso, como, por exemplo, a apnéia do sono e a doença da vesícula biliar<sup>10</sup>. Além disso, é considerado um fator de risco importante para morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares, diabetes, cânceres e desordens músculo-esqueléticas, causando aproximadamente três milhões de mortes a cada ano em todo o mundo<sup>35-37</sup>. Em comparação com as crianças não obesas, as obesas são mais propensas a apresentar incapacidade funcional e morte prematura. Em estudo publicado no Lancet em 2009<sup>37</sup>, constatou-se um aumento de 30% na mortalidade geral a cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no índice de massa corporal (IMC) acima de 25 kg/m<sup>2</sup>, em adultos. Quando separado por *causa mortis*, o aumento foi de 40% para mortalidade vascular, 60-120% para mortalidade diabética, renal e hepática, 10% para mortalidade neoplásica e 20% para mortalidade pulmonar e outras causas. Na faixa de IMC entre 30-35 kg/m<sup>2</sup>, a sobrevida média seria reduzida em 2-4 anos quando comparados a indivíduos com peso normal enquanto entre 40-45 kg/m<sup>2</sup> a diminuição seria de 8-10 anos. Alguns analistas acreditam que a pandemia de obesidade poderá reverter os ganhos de expectativa de vida alcançados nos países desenvolvidos<sup>38</sup>.

Nesse contexto, cada vez mais tem se dado importância ao início desse processo, que frequentemente ocorre na infância. Crianças com excesso de peso estão mais susceptíveis a se tornarem adultos obesos. A probabilidade de persistência da obesidade na infância até a idade adulta está relacionada com a idade<sup>39-41</sup>, obesidade dos pais<sup>19,42,43</sup> e gravidade da obesidade<sup>44-46</sup>. Estas observações fornecem suporte para o conceito de intervenções nos primeiros anos de vida para prevenção e tratamento da obesidade. Desse modo, a obesidade infantil é um dos problemas de saúde pública mais desafiadores do século XXI.

## 1.2 Asma

A asma é uma doença pulmonar crônica, inflamatória, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de tosse, sibilância, dispneia e aperto no peito, particularmente à noite e pela manhã ao despertar.

A exacerbação da asma pode ocorrer a qualquer momento, mas alguns fatores precipitantes são típicos, como infecções do trato respiratório, exercício físico, condições climáticas, exposições à fumaça do cigarro e outros agentes irritantes e a aeroalérgenos (ácaros, fungos, animais, baratas, pólenes) e estresse emocional. A complexa interação entre fatores genéticos e exposições ambientais, determina a frequência dos sintomas, a gravidade e a resposta ao tratamento<sup>47</sup>. O estabelecimento de um diagnóstico de asma envolve a realização de uma anamnese cuidadosa, do exame físico e de exames complementares. A espirometria é o método de eleição para o diagnóstico de obstrução ao fluxo aéreo.

A asma é um problema de saúde mundial, e é uma das doenças crônicas mais comuns da infância<sup>48,49</sup>. Vários estudos mostram que a prevalência da asma, vem aumentando em todo o mundo, inclusive no Brasil<sup>5</sup>. Embora na última década tenha sido observada uma tendência à estabilização no crescimento das doenças alérgicas, as taxas no Brasil continuam muito elevadas<sup>50</sup>.

No mundo, existem mais de 300 milhões de indivíduos com asma, mas as taxas de incidência em crianças diferem entre regiões e países<sup>51</sup>. Nos Estados Unidos, a asma afeta mais do que sete milhões de crianças<sup>52</sup> e é a principal causa de faltas escolares<sup>53</sup>. Segundo dados do ISAAC, no Brasil, estima-se que a prevalência de asma ativa em escolares de 6-7 anos esteja em torno de 24,3% e de 19% em adolescentes de 13-14 anos. Em escolares de 6 e 7 anos a prevalência média de asma diagnosticada por médico foi de 10,3%, enquanto que nos adolescentes de 13-14 anos foi de 13,6%. A prevalência de “sibilos nos últimos 12 meses” variou entre 16,5% (Aracaju) a 31,2% (São Paulo) entre os escolares (6 e 7 anos). Já entre os adolescentes estes índices variaram de 11,8% (Nova Iguaçu) a 30,5% (Vitória da Conquista). As formas mais graves de asma foram predominantes entre crianças de 6 a 7 anos<sup>4</sup>. A mortalidade por asma ainda é baixa, mas apresenta magnitude crescente em diversos países e regiões. No Brasil, a taxa de mortalidade por asma variou de 1,68/100.000 habitantes em 1998 e 1,32/100.000 habitantes em 2009. Verificou-se que o Brasil apresentou redução da

mortalidade por asma, nas regiões consideradas mais desenvolvidas: Centro-Oeste, Sul e Sudeste, havendo aumento de mortalidade nas regiões Norte e Nordeste nesse período<sup>54</sup>. Segundo os dados do Ministério da Saúde, a asma ainda causa a morte de 2,5 mil pessoas por ano no Brasil e em 2011 do total de 117,8 mil internações por asma no Sistema Único de Saúde (SUS), 77,1 mil foram de crianças na faixa etária de 0 a 6 anos<sup>55</sup>.

A asma tem um componente hereditário, mas os fatores genéticos envolvidos são complexos e ainda não totalmente elucidados. Os fatores genéticos isoladamente não explicam nem o aumento da prevalência nas últimas décadas nem as diferenças significativas de prevalência entre regiões de origem étnica similar. Portanto, é muito provável que fatores ambientais sejam os maiores responsáveis pelo aumento da expressão da asma nas últimas décadas<sup>56</sup>.

A atopia que é definida como tendência para produzir anticorpos da classe imunoglobulina E – IgE contra alérgenos ambientais, isoladamente constitui no mais forte fator de risco já identificado para asma<sup>57</sup> e está associada com o desenvolvimento, gravidade e persistência da asma.

Diferentes estudos indicam que diversos fatores estão associados a um maior risco ou maior proteção ao desenvolvimento de asma em crianças e adolescentes, como gênero<sup>58,59</sup>, número e tipo de infecções na 1ª infância<sup>60</sup>, exposição a endotoxinas bacterianas<sup>61,62</sup>, tamanho da família, história materna e paterna de atopia, nível sócio-econômico, estilo de vida “ocidental”<sup>63</sup>, poluição ambiental, exposição a alérgenos alimentares e inaláveis como ácaros da poeira domiciliar<sup>64</sup> peso e perímetro cefálico ao nascimento e aleitamento materno nos primeiros meses de vida<sup>65</sup> e obesidade<sup>66</sup>.

Asma apresenta uma condição *sine qua non*, a inflamação das vias respiratórias. Este achado está presente em vários fenótipos de asma, até mesmo em pacientes assintomáticos, incluindo infiltração das vias aéreas por células inflamatórias, hipertrofia do músculo liso das vias respiratórias e espessamento da lâmina reticular, logo abaixo da membrana basal<sup>67</sup>.

### 1.3 Associação asma e obesidade

A obesidade e a asma são doenças complexas e altamente prevalentes, sendo as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) mais frequentes em crianças de regiões economicamente desenvolvidas. Ambas são consideradas importantes problemas de saúde

pública entre crianças e adolescentes, provocando graves consequências à saúde e grande carga sobre os sistemas de saúde<sup>68</sup>. Em crianças, a asma e obesidade são doenças complexas e dependem de interações genéticas, ambientais e de estilo de vida. O concomitante aumento da prevalência da asma e da obesidade em países industrializados nas últimas duas décadas levantou a hipótese de que estas afecções crônicas estariam associadas tanto em adultos quanto em crianças<sup>63,69-72</sup>.

Por muitos anos os pesquisadores descreveram a associação entre obesidade e asma em adultos. Mais recentemente, diversas teorias para explicar a associação entre a obesidade e asma na infância têm sido relatadas.

Enquanto alguns estudos transversais e caso-controle anteriores foram parcialmente inconclusivos, alguns trabalhos mais recentes relataram de maneira consistente o aumento da prevalência dos sintomas de asma relacionado ao excesso de peso em crianças<sup>73</sup>. Esses achados são apoiados por uma meta-análise em que foi observada uma relação dose-resposta entre peso corporal e asma incidente<sup>74</sup>.

Estudos longitudinais indicaram que a obesidade precede a asma<sup>75</sup> e que o risco relativo de asma aumenta com a obesidade<sup>76,78</sup>. Além disso, também foi demonstrado em pesquisas com adultos que a redução de peso em pacientes asmáticos obesos resultou em declínio da gravidade e da intensidade dos sintomas de asma<sup>79,80</sup>. Dessa forma, crianças com obesidade estão em maior risco de desenvolver asma<sup>81</sup>.

Em um estudo utilizando-se dados do The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, von Mutius *et al* encontraram uma associação positiva entre IMC e risco para asma (OR =1,77 IC 95% 1,44-2,19), comparando os quartis mais alto e mais baixo de IMC<sup>63</sup>. A obesidade e maior porcentagem de gordura corporal estão associadas a um aumento da incidência de asma<sup>82,83</sup>.

A asma e a obesidade parecem estar conectadas de modo multifatorial, entretanto, os mecanismos intrínsecos e a causalidade dessa associação ainda não foram completamente elucidados. Diferentes hipóteses como alterações na mecânica das vias aéreas e da resposta imune, influências hormonais e fatores genético-ambientais, têm sido propostas a fim de esclarecer a patogênese da associação entre essas duas condições<sup>84-86</sup>. Foram realizados nos últimos anos vários trabalhos relacionados ao tema, porém ainda há muitas controvérsias quanto a este assunto.

Apesar do fenótipo da asma associada à obesidade ter sido bem estudado nos últimos anos em adultos, ainda existem muitas questões a serem respondidas, especialmente em relação à apresentação clínica na infância<sup>87,88</sup>. Considerando-se estudos mais recentes, é

provável que a patogênese e a apresentação da asma associada à obesidade em crianças sejam distintas das descritas em adultos<sup>89</sup>. As manifestações típicas de excesso de adiposidade, como por exemplo, a resistência insulínica, parecem influenciar no elo asma-obesidade, assim como o tempo de início e persistência da obesidade e a composição corporal, havendo, portanto, necessidade de estudos adicionais<sup>90</sup>.

Vários fatores foram sugeridos como possíveis causas da relação entre essas duas entidades, como: genética, condições da vida intra-uterina, fatores pós-natais como peso ao nascer e ganho de peso durante a infância, mecânica pulmonar, imunológicos, comportamentais, fatores dietéticos e refluxo gastroesofágico<sup>91,92</sup>.

A asma em crianças obesas parece ser um fenótipo clínico distinto e, possivelmente, exigirá um plano de tratamento diferenciado. Estudos em adultos obesos com asma não devem ser extrapolados para crianças, porque a patogênese pode ser diferente. Além disso, se quisermos otimizar o tratamento da asma nesses pacientes, é imperativo que se compreenda completamente a natureza da relação entre obesidade e asma. Estudos adicionais são necessários para mais robustamente caracterizar os mecanismos pelos quais os fenótipos de asma são alterados pela obesidade em crianças.

A seguir descreveremos as principais hipóteses relacionadas ao mecanismo fisiopatológico da associação asma-obesidade na infância.

### 1.3.1 Fatores Mecânicos

A obesidade afeta a função pulmonar em adultos, com ou sem asma. Dados mais consistentes revelam uma diminuição da capacidade residual funcional e menor volume corrente, provavelmente decorrentes de alterações nas propriedades elásticas da parede torácica<sup>93</sup>. A função pulmonar muda significativamente durante o desenvolvimento, e dessa forma, é muito provável que os efeitos do excesso de peso sobre mecânica pulmonar variem em diferentes fases do desenvolvimento pulmonar.

Em estudo em crianças, Forno e colaboradores<sup>94</sup> mostraram uma diminuição significativa da taxa VEF1/CVF em crianças obesas quando comparadas às crianças eutróficas. Em outro estudo recente, Forno e cols avaliaram a relação da asma e atopia com medidas de adiposidade em crianças, porém enquanto o IMC apresentou associação, o

percentual de gordura corporal, a circunferência abdominal e a relação cintura quadril não alcançaram significância<sup>95</sup>.

Existem diversos mecanismos que explicam o efeito mecânico da obesidade na função pulmonar. O aumento do volume abdominal e a maior carga sobre a caixa torácica dificultam o trabalho dos músculos respiratórios (diafragma e músculos intercostais externos), acarretando diminuição do volume de ar corrente. Como consequência, há um trincamento das fibras musculares lisas pulmonares com redução da elasticidade levando à obstrução aérea persistente e aumento da hiperresponsividade<sup>91,96</sup>. A observação de que a inspiração profunda em obesos tem menor efeito na broncodilatação em relação aos indivíduos magros, sustenta a hipótese de que as vias aéreas destes pacientes são mais rígidas e não são facilmente expandidas pela insuflação pulmonar. Podemos então ter a obstrução aérea irreversível com diminuição da capacidade vital forçada (CVF) e do fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF (FEF 25-75%)<sup>91</sup>.

Estudos que avaliaram a associação entre obesidade e hiperresponsividade brônquica em crianças são controversos. Enquanto Consilvio e cols<sup>97</sup> não mostraram diferença entre crianças obesas e eutróficas após teste de provocação com exercício, van Leeuwen e cols<sup>98</sup> observaram que a perda de peso diminuiu significativamente a gravidade da broncoconstrição induzida pelo exercício.

Em estudo publicado em 2010, Shore levantou a hipótese de que os obesos exibiriam hiperresponsividade (HRB) apenas durante a prática exercício físico, devido aos volumes pulmonares reduzidos e limitação mais rápida do fluxo expiratório, pois não foram encontrados sinais de HRB em testes broncoprovocação com as substâncias farmacológicas habituais<sup>99</sup>. Uma possível explicação pode ser que a expansão pulmonar completa estaria associada à HRB<sup>100</sup> e à obstrução das vias respiratórias<sup>101</sup> especialmente durante o exercício, mesmo não relacionadas com a existência de asma. O exercício pode ter o potencial de atenuar a inflamação crônica, a partir de mecanismos como a redução da gordura visceral e/ou alterações epigenéticas<sup>102</sup>, o que pode ser relevante no contexto de condições inflamatórias como a asma e a obesidade<sup>103</sup>. Alguns estudos que demonstraram que o aumento da aptidão física foi associado à diminuição do risco de asma e menor responsividade brônquica<sup>104,105</sup>.

A obesidade também está associada ao refluxo gastroesofágico (RGE) por aumentar a pressão intra-abdominal e consequentemente elevar a pressão gastroesofágica. O RGE está associado à asma em crianças, desencadeando uma broncoconstrição induzida por ácido, seja através da microaspiração direta ou por reflexo vagal<sup>91,106,107</sup>.

### 1.3.2 Fatores Genéticos e Ambientais

#### 1.3.2.1 Nutrição e estilo de vida

Embora a susceptibilidade genética possa contribuir para o desenvolvimento da asma e da obesidade, o rápido aumento dessas duas doenças em um período relativamente curto sugere que as mudanças no estilo de vida, como dieta, atividade física, exposições no início da vida, e outras interações ambientais, também possam desempenhar um papel<sup>107</sup>.

A obesidade e a asma provavelmente têm suas origens no útero e na infância. A dieta pré-natal materna e a infantil, podem desempenhar um papel nessas doenças. O maior consumo de frutas e vegetais, antioxidantes, minerais e vitaminas e peixes durante a gestação parece conferir proteção contra a asma infantil<sup>108</sup> e pode influenciar no sistema imunológico e no desenvolvimento pulmonar neonatais<sup>109</sup>. O consumo de uma dieta mediterrânea durante a gravidez parece proteger contra o desenvolvimento de sibilos e atopia aos 6,5 anos de idade<sup>108</sup>. Além disso, o aumento do consumo de vitamina D, laticínios e cálcio durante gravidez também foi relacionado à redução do risco de sibilância na infância<sup>110</sup>, enquanto uma dieta rica em ácidos graxos foi associada a maior risco de asma na infância<sup>111</sup>. Estudo com dados de crianças européias mostrou que o rápido aumento do índice de massa corporal (IMC) durante os primeiros 2 anos de vida aumentou o risco de asma até os 6 anos de idade<sup>73</sup>.

Tanto o baixo como o alto peso ao nascer aumentam o risco subsequente de obesidade<sup>112</sup> e de asma<sup>113</sup>. O efeito da idade de início, da duração e da quantidade de ganho de peso no desenvolvimento da asma só foi reconhecido recentemente. Os dados sobre ganho de peso e desenvolvimento de asma são controversos, com estudos mostrando que o excesso de peso precoce se associa com quadro posterior de asma<sup>112</sup>, enquanto outros mostraram que o desenvolvimento de asma foi relacionado a mudanças mais tardias no peso<sup>114</sup>.

O papel do aleitamento materno sobre as doenças alérgicas ainda é controverso<sup>115</sup>. Em relação à obesidade infantil, o aleitamento materno parece ter um efeito protetor<sup>116</sup>. Em 2014, Dogaru e colaboradores publicaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre amamentação e asma e mostrou que a amamentação é um forte fator de proteção para crianças entre 0 e 2 anos. Por outro lado, esta redução de risco não ficou evidente em escolares, uma vez que à medida que a criança cresce, outros fatores parecem ter maior influência na asma, como as infecções respiratórias e a exposição ao alérgeno<sup>117</sup>.

A relevância da nutrição infantil para o desenvolvimento das doenças alérgicas é destacada em diversos estudos recentes. Um aumento do consumo de “fast food” é suspeito de ser um fator de risco para o desenvolvimento da asma, ao passo que a dieta do Mediterrâneo é considerada como fator de proteção para sintomas de asma em crianças<sup>118,119</sup>. Pesquisas recentes levantaram a hipótese de que o microbioma possa ser relevante para as duas doenças<sup>120,121</sup>.

É difícil separar com exatidão a interação do estilo de vida fatores com asma e obesidade. Tanto asmáticos quanto os obesos podem apresentar baixos níveis de atividade física. Embora a falta de exercício seja um aspecto de estilo de vida vale destacar que há outro que é semelhante, mas distinto e está se tornando cada vez mais comum: o comportamento sedentário (por exemplo, jogar videogames ou assistir televisão).

Uma revisão sistemática recente em crianças levantou a hipótese de que os níveis de atividade física e comportamento sedentário podem ser fatores de risco independentes para doenças<sup>122</sup>. Outro estudo transversal sugeriu que assistir à televisão (como um substituto de não prática de atividade física) e asma foram independentemente associados com obesidade<sup>123</sup> e que as crianças com sibilância demonstraram níveis mais baixos de atividade física<sup>124</sup>. Rasmussen e colaboradores<sup>105</sup> acompanharam crianças de 9 anos de idade por mais de 10 anos e a aptidão física na inclusão do estudo foi associada à redução do risco de asma na adolescência.

Ainda não está estabelecido se os baixos níveis de atividade física podem levar à asma e/ou à obesidade, ou se a asma e/ou a obesidade são causas de inatividade física. É provável que sejam vias de sentido duplo.

### 1.3.2.2 Genética

A comparação do loco gênico da asma com o da obesidade mostra uma importante sobreposição, dando suporte à hipótese de uma interface genética entre estas importantes doenças crônicas. Estudos sobre a origem gênica da asma e da obesidade mostraram similaridade significativa entre os genes relacionados a estas condições. Dois destes parecem intimamente ligados: Receptor  $\beta_2$  adrenérgico (localizado no cromossomo 5q31-q32) e TNF-alfa – no cromossomo 6p21.3. O polimorfismo do receptor  $\beta_2$  adrenérgico – GLN27-> Glu relaciona-se com o aumento de Imunoglobulina E - IgE total. Já o receptor Agr16-> Gli está

associado com o fenótipo de asma noturna. Na obesidade, esses genes estão envolvidos na regulação das catecolaminas, relacionadas com gasto energético, hormônios e neurotransmissores. Em homens obesos e sedentários, o polimorfismo do receptor  $\beta$ -adrenérgico é encontrado com maior frequência do que em indivíduos eutróficos. Já os polimorfismos do TNF-alfa e LT-alfa NCO1 estão relacionados com a asma. O TNF está associado à hiperreatividade brônquica, enquanto seu polimorfismo relaciona-se com o IMC e a obesidade<sup>84</sup>.

Outros locos gênicos também foram estudados. O receptor do glicocorticoide localiza-se no cromossomo 5q 31-32. O polimorfismo do receptor do glicocorticoide está relacionado à obesidade. Na asma, o aumento do número de receptores  $\beta$  ao glicocorticoide aumenta a gravidade e o risco de fatalidade. A melhor resposta ao tratamento com corticosteroides na asma depende em parte destes receptores específicos<sup>84,91</sup>. O gene da leptina também parece contribuir na manifestação tanto da obesidade quanto da asma<sup>125</sup>.

Melen e cols, no entanto, em grande estudo de revisão sistemática genômica, com análise de mais de 23.000 indivíduos e 8165 asmáticos, não confirmou essas associações<sup>126</sup>. Nas análises mais recentes, sinais de pleiotropia genética entre asma e obesidade foram encontrados; entretanto não é claro se esses achados são decorrentes de genes vizinhos<sup>127</sup>. Mais estudos são necessários para esclarecer essas controvérsias.

Waterland sugeriu que a nutrição materna durante a gravidez contendo folato, metionina e vitamina B12 poderia levar a mudanças epigenéticas como a metilação e alterações das histonas afetando a transcrição de genes específicos, predispondo à obesidade<sup>128</sup>.

### 1.3.3 Inflamação

A obesidade, assim como a asma, é considerada um estado pró-inflamatório. O excesso de peso cria um ambiente pró-inflamatório a partir do aumento do número e volume dos adipócitos e, assim, da produção de mediadores inflamatórios, fornecendo, portanto, um estímulo consistente para inflamação sistêmica persistente de baixo grau<sup>129,130</sup>. A inflamação sistêmica criada pelo excesso de adiposidade está envolvida na fisiopatologia de várias condições e tem sido apontada como uma possível ligação entre a asma e a obesidade ao predispor a inflamação das vias aéreas, principal componente da fisiopatologia da asma<sup>129</sup>. Na

população pediátrica, entretanto, o efeito da inflamação sistêmica de baixo grau levando à inflamação das vias aéreas na asma associada à obesidade ainda é controverso. O excesso de peso está associado à elevação do número de leucócitos no sangue periférico, levando ao aumento dos níveis de proteína C-reativa plasmática e hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6)<sup>131</sup>.

O tecido adiposo apresenta propriedades endócrinas, liberando importantes mediadores, produzidos por adipócitos e macrófagos residentes no tecido, destacando-se o TNF- $\alpha$ , as interleucinas, a leptina e a adiponectina. Os hormônios leptina e adiponectina secretados pelo tecido adiposo são conhecidos como adipocinas e que podem ter efeitos significativos sobre o metabolismo e a inflamação. Indivíduos adultos obesos apresentam níveis mais elevados de leptina e de IL-6 e níveis mais baixos de adiponectina em comparação com adultos eutróficos<sup>87</sup>. Portanto, a quantidade de leptina secretada pelo tecido adiposo é diretamente proporcional ao volume de tecido adiposo e o inverso é verdadeiro para a adiponectina<sup>130</sup>. Achados similares foram relatados em crianças obesas com asma em comparação com crianças eutróficas com asma, com exceção de não terem sido observadas diferenças nos níveis de IL-6 e do TNF- $\alpha$ <sup>87</sup>.

A leptina tipicamente estimula a resposta Th1 levando à produção adicional de citocinas pró-inflamatórias<sup>129</sup>, além de induzir à supressão dos linfócitos Th2 associados às doenças alérgicas<sup>84,132</sup>. O papel da leptina no desenvolvimento da asma ainda é incerto<sup>133</sup>. A leptina além de suprimir a saciedade e aumentar o metabolismo, tem ação pró-inflamatória. Em estudo publicado em 2004, MAI relatou que os níveis séricos de leptina nos asmáticos são cerca de duas vezes maiores do que os dos indivíduos não asmáticos<sup>134</sup>. Alguns estudos evidenciaram que a leptina do sangue de cordão umbilical está associada ao desenvolvimento subsequente de obesidade<sup>135</sup> e de asma no início vida<sup>136</sup>. A leptina parece influenciar no desenvolvimento pulmonar<sup>137</sup> e na regulação imune<sup>138</sup>.

Os níveis de adiponectina são significativamente menores em crianças obesas em comparação com os de crianças não obesas<sup>139-141</sup>. Inversamente à leptina, a adiponectina apresenta efeitos anti-inflamatórios, inibindo a produção do NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B), da IL-6 e do TNF- $\alpha$ , enquanto estimula a produção de IL-10 e do antagonista do receptor de IL-1<sup>129</sup>. Níveis mais elevados de adiponectina foram associados a um melhor controle da asma em crianças, avaliado através das medidas do fluxo expiratório forçado entre 25% a 75% (FEF25-75%), da razão entre volume expiratório forçado em 1 segundo e a capacidade vital forçada (VEF1/CVF) e da broncoconstrição induzida pelo exercício e clinicamente pelo menor número de exacerbações<sup>132,142</sup>. Em contraste, outro estudo não encontrou diferenças

nos níveis de leptina e de adiponectina em crianças asmáticas obesas e não obesas<sup>143</sup>. Os níveis mais baixos de adiponectina também foram associados ao aumento da proteína C-reativa (PCR) em crianças e adolescentes obesos<sup>144</sup>. A PCR, por sua vez, ativa a sinalização NF- $\kappa$ B, o complemento, o fator tecidual e a produção de citocinas e quimiocinas, que subsequentemente produzem mais PCR, criando uma alça de retroalimentação positiva<sup>145</sup>.

Vários estudos identificaram uma associação positiva entre o índice de massa corporal (IMC) e a PCR<sup>139,141,147,148</sup>. A IL-6 contribui para a inflamação, elevando os níveis da PCR e suprimindo a produção da adiponectina<sup>132</sup> e está significativamente elevada em obesos<sup>141,149,150</sup>. O TNF- $\alpha$  encontra-se elevado em pacientes com excesso de peso<sup>141,148,149</sup>, e também contribui para um ambiente pró-inflamatório, estimulando a sinalização através do NF- $\kappa$ B e aumentando a produção de proteínas de fase aguda e citocinas<sup>145,151</sup>.

A resistência à insulina está associada à obesidade e ao diabetes tipo 2 e recentemente, foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento da asma<sup>152</sup>. O aumento dos níveis de estrogênio nas meninas na puberdade pode ser a causa das diferenças na associação excesso de peso e asma entre indivíduos do sexo feminino e masculino. Em adultos, a asma associada à obesidade é mais comum no sexo feminino<sup>104,153</sup>. Os dados em crianças são controversos, havendo estudos que mostram que a ocorrência dessa associação é semelhante em crianças pré-escolares e escolares de ambos os sexos<sup>154</sup>, estudos que relatam o predomínio dessa associação com o sexo feminino<sup>155</sup> e outros com o sexo masculino<sup>74</sup>.

Existem controvérsias em relação ao padrão inflamatório predominante nas crianças obesas asmáticas. Diferentemente da asma “clássica” atópica da infância caracterizada por um fenótipo Th 2 com níveis elevados de Interleucinas 4 (IL-4), 5 (IL-5) e 13 (IL-13)<sup>156</sup>, a asma associada à obesidade teria um padrão linfocitário Th 1, que se associa com níveis elevados de TNF- $\alpha$ , interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e IL-6<sup>157-161</sup>. O IFN- $\gamma$  é uma citocina pró-inflamatória produzida por linfócitos Th1 e é mais comumente detectado em crianças com excesso de peso do que crianças eutróficas, havendo uma correlação positiva entre os seus níveis e os de leptina<sup>135</sup>. Os padrões inflamatórios Th1 e Th2 são mutuamente inibitórios, promovendo o recrutamento de diferentes populações celulares nas vias aéreas de asmáticos, neutrófilos versus eosinófilos, respectivamente<sup>47</sup>. Em adultos obesos e asmáticos, a inflamação das vias aéreas apresenta um padrão Th1, não eosinofílico e com neutrofilia significativa<sup>87</sup>. Entretanto, estudo realizado por Rastogi et al<sup>162</sup> mostrou que não houve aumento da inflamação das vias aéreas ou sistêmica, através das medidas de óxido nítrico exalado, eosinófilos no escarro, proteína C-reativa plasmática e IL-6, em crianças e adolescentes de 8 a 17 anos com asma e obesidade. No entanto, ainda existem poucos estudos de escarro em crianças obesas com

asma, necessitando, dessa forma, de um maior número de pesquisas com foco na inflamação das vias aéreas dessa população. A IL-8 é um quimio-atrator de neutrófilos e parece desempenhar um importante papel na patogênese da asma grave, levando à infiltração celular predominantemente neutrofílica nas vias aéreas<sup>163</sup>.

Muitos estudos em adultos demonstraram que asma em obesos tem origem não alérgica. No entanto, os resultados em crianças são controversos. A associação entre a obesidade e asma existe em crianças com e sem atopia, mas parece ser mais forte na ausência de atopia<sup>89</sup>. Por outro lado, Yoo et cols<sup>164</sup> relataram que crianças com excesso de peso eram mais propensas a serem atópicas em comparação com crianças eutróficas e um estudo com crianças de Porto Rico sugeriu que a atopia mediaria o efeito da adiposidade na asma<sup>95</sup>.

Arteaga-Solis e cols.<sup>165</sup> também descreveram um mecanismo não inflamatório para a asma em obesos a partir do estímulo do sistema nervoso autônomo mediado pela leptina, em um estudo com camundongos. A falta de sinalização da leptina no cérebro, como resultado de resistência à leptina na obesidade, levaria ao aumento da sinalização parassimpática nos músculos lisos das vias aéreas broncoconstrição<sup>165</sup>. Esse mecanismo poderia explicar por que pacientes com obesidade e asma podem ser resistentes ao tratamento com esteroides<sup>94</sup>. Deste modo, a patogênese multifatorial de asma e obesidade ainda é pouco compreendida, e uma ligação biológica ou imunológica como causa comum ainda é altamente questionável<sup>166</sup>.

No entanto, é possível que existam subfenótipos distintos de asma em crianças obesas: atópica e não atópica e inflamatória e não-inflamatória. Tal caracterização torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais adequadas da asma associada à obesidade<sup>68</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a associação entre asma e obesidade quanto aos padrões inflamatórios, clínicos e funcionais em crianças.

### **2.2 Objetivos específicos**

Verificar a associação da asma e sua gravidade com:

- a) Obesidade
- b) Presença de atopia
- c) Função pulmonar (ou espirometria)
- d) Níveis séricos de biomarcadores inflamatórios
- e) Dados sócio-demográficos

### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal.

O objeto de estudo desta dissertação de mestrado é parte integrante de um projeto maior, de cunho científico, assistencial e de ensino, que já está em andamento desde julho de 2003, quando foi criado o Ambulatório de Obesidade Infantil do HUPE/UERJ, intitulado “Níveis de Insulina, Leptina, Adiponectina e outros Fatores de Risco para Doença Cardiovascular em Crianças Obesas e com Risco para Obesidade”, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUPE/UERJ, de acordo com a Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial, e está cadastrado no CONEP com a folha de rosto de número 127374. Tal projeto envolve a Faculdade de Medicina e a Faculdade de Nutrição da UERJ e o HUPE/UERJ, com seus laboratórios de Endocrinologia e Central.

Este estudo contou com o auxílio do projeto intitulado “Relação entre biomarcadores inflamatórios e asma em crianças com e sem excesso de peso”, que recebeu Auxílio à Pesquisa APQ1 da FAPERJ, processo número E-26/111.505/2011, sendo o solicitante Fábio Chigres Kuschnir, orientador deste trabalho de mestrado.

#### **3.2 Contexto e população estudada**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia e Metabologia e no Ambulatório de Pediatria da Unidade Docente Assistencial de Pediatria e Puericultura do Departamento de Pediatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ) do mesmo hospital. Este é um hospital universitário que faz parte da rede estadual de saúde da Secretaria de Ciência e Tecnologia, que atende a pacientes de baixo poder aquisitivo oriundos principalmente do Município do Rio de Janeiro e da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro. A população estudada foi composta por crianças matriculadas nesse mesmo hospital.

Foram estudadas 79 crianças entre 5 e 10 anos de idade, matriculadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ) que são acompanhadas no Ambulatório de Pediatria ou no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, recrutadas entre março de 2013 e agosto de 2015. Estas crianças foram divididas em quatro grupos distintos: asmáticos obesos e não obesos e não asmáticos obesos e eutróficos. Foram preenchidos questionários contendo perguntas sobre dados demográficos e socioeconômicos, asma, rinite, história familiar de atopia e atividade física. Posteriormente realizou-se a avaliação clínica, antropométrica e testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos (TCLI), realizados por um único pesquisador. A coleta de exames laboratoriais e a espirometria aconteceram no prazo máximo de uma semana.

### 3.2.1 Composição da amostra – critérios de elegibilidade

Foram selecionadas para compor a amostra crianças entre 5 e 10 anos de idade em acompanhamento nos Ambulatórios de Pediatria Geral, de Alergia e Imunologia na Infância e de Endocrinologia - Obesidade Infantil.

Nenhum paciente recrutado estava em uso crônico de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores, no período de até um mês, antes da entrada no estudo.

Foram excluídas crianças com doenças crônicas cardiovasculares, neurológicas, renais, hepáticas, pulmonares, reumatológicas, endocrinológicas, genéticas, cromossômicas, inflamatórias, infecciosas, oncológicas e portadoras do vírus HIV.

## 3.3 **Etapas de realização do estudo**

### 3.3.1 Recrutamento

O recrutamento para a participação no estudo se deu no período de março de 2013 a agosto de 2015.

A amostra foi selecionada conforme ordem de chegada ao serviço e alocada em quatro grupos distintos: asmáticos obesos (AO), asmáticos não obesos (ANO), não asmáticos obesos (NAO) e não asmáticos não obesos (NANO).

Os quatro grupos de crianças foram selecionados de forma aleatória, captadas quando estavam nas suas consultas ambulatoriais de rotina.

Após a apresentação da natureza e do propósito do estudo ao responsável pela criança (genitor ou representantes legalmente autorizados), as crianças que preenchiam os critérios de elegibilidade eram convidadas a participar do estudo. Todas as crianças participaram da pesquisa apenas após seu responsável legal ter sido informado a respeito da natureza e do propósito da mesma, incluindo a elucidação de todas as dúvidas. Com o aceite em participar do estudo, era lido e assinado pelo responsável o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A), e realizados a avaliação clínica e nutricional e o teste e agendadas a coleta sanguínea e a espirometria.

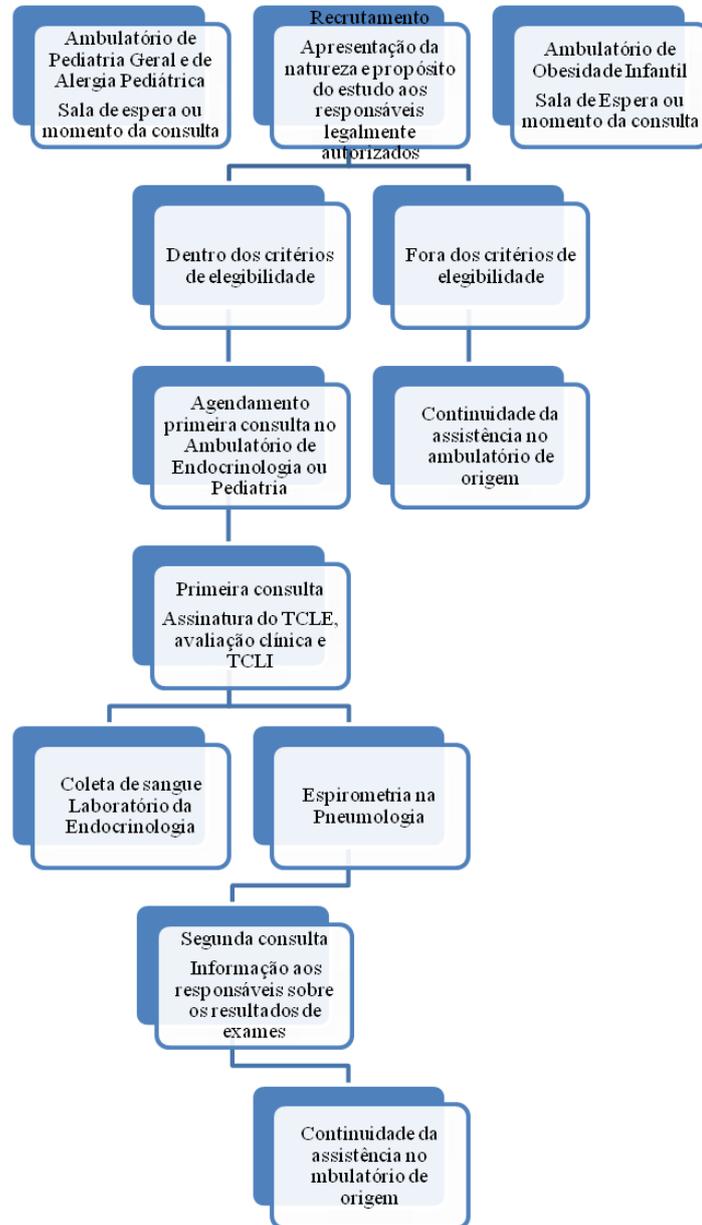
Os pacientes que não preencheram os critérios de elegibilidade mantiveram seu acompanhamento nos ambulatórios de origem.

Após o estudo, os pacientes que apresentaram alterações em seus exames clínicos ou laboratoriais foram agendados para consulta de seguimento no ambulatório de pediatria geral. Os pacientes que não possuíram alterações em seus exames permaneceram com as consultas regulares nos ambulatórios de origem.

A avaliação clínica foi realizada pelo pesquisador, nos moldes clássicos de anamnese e exame clínico em Pediatria, com adaptações de acordo com os objetivos específicos (APÊNDICE B). Nesta mesma ocasião foi aplicado o questionário ISAAC, respondido pelos pais/responsáveis e para a avaliação de atopia, os participantes foram submetidos a TCLI para os alérgenos inalantes mais prevalentes.

Toda a sequência das etapas de recrutamento das crianças para o estudo e de coleta de dados está descrita no fluxograma (APÊNDICE C) a seguir:

## Fluxograma com as etapas de realização do estudo



### 3.3.2 Coleta dos dados

A avaliação clínica foi realizada no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da UDA de Endocrinologia e Metabologia e no Ambulatório de Pediatria da Unidade Docente Assistencial de Pediatria e Puericultura do Departamento de Pediatria do HUPE-UERJ. A coleta sanguínea e espirometria foram realizadas, respectivamente, no Laboratório de Hormônios da Endocrinologia e no Serviço de Pneumologia.

## 3.4 **Procedimentos**

### 3.4.1 Medidas antropométricas

A pesagem das crianças foi realizada sem sapatos e com roupas leves, em balança digital calibrada, da marca Filizola (Filizola, São Paulo, SP, Brasil), com resolução do peso de 100g, e suas estaturas foram medidas sem sapatos, em estadiômetro de parede (Tonelli, Criciúma, SC, Brasil), com resolução de 1mm.

A medida da circunferência da cintura foi tomada na altura logo acima das cristas ilíacas, ao final de uma expiração normal, seguindo as recomendações do NHANES III, com fita antropométrica milimetrada<sup>167</sup>.

A aferição da pressão arterial foi tomada no braço direito, com a criança sentada, em repouso, com esfigmomanômetro da marca Tycos (Welch Allyn Company, Arden), usando-se manguitos de tamanhos adequados para a idade. O método empregado foi o auscultatório, com as pressões sistólica e diastólica correspondendo às fases I e V de Korotkoff, seguindo as recomendações de Hoekelman<sup>168</sup>.

### 3.4.2 Procedimentos analíticos

Os seguintes exames laboratoriais foram coletados após 12 horas de jejum: hemograma completo (incluindo a contagem de eosinófilos e neutrófilos), glicemia, colesterol total e frações, triglicerídeos, insulina, leptina, adiponectina, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ . Para os cinco primeiros, foram utilizados métodos laboratoriais automatizados rotineiros, no Laboratório de Análises Clínicas do HUPE-UERJ. Os demais foram realizados no Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular da UERJ, na mesma data, com alíquotas de sangue congeladas e armazenadas em freezer com temperatura - 80° C.

A bioquímica foi realizada no equipamento Konelab, com o kit BT 3000 Winer, que utiliza: para glicose, o método enzimático GOD-PAP (oxidase); para colesterol, o método enzimático CHOP-POD (estearase-oxidase); para triglicerídeos, o método enzimático GPO/PAP (oxidase); e para HDL-colesterol, o método colorimétrico sem precipitação (enzimático colorimétrico) (Winterlab, Rosário, Santa Fé, Argentina).

A insulina foi dosada no soro através de um ensaio do fabricante Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), por eletroquimioluminescência, pela técnica de sandwich, com o equipamento Cobas E411. A variação intra-ensaio é de 1,5 a 2% e o inter-ensaio de 2,1 a 2,8%.

As interleucinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) e adipocinas (leptina e adiponectina) foram dosadas nas amostras de soro obtidas a partir da coleta de sangue em jejum utilizando o equipamento Luminex 200 (Luminex Corporation, Austin, TX, EUA) aplicando-se a metodologia para análise simultânea de múltiplos analitos (*multiplexing*). Todos os exames foram feitos em duplicata. Os kits utilizados para as citocinas foram do fabricante Life Technologies (Ultrasensitive Magnetic Custom Luminex kit, ref LCU0005M) e para as adipocinas kits do fabricante EMD Millipore (Leptina - Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2, cat nº HADK2MAG-61K e Adiponectina - Human Adipokine Panel 1, cat no HADK1MAG-61K). Para a dosagem de leptina as amostras não foram diluídas, os fatores de diluição da adiponectina foi 1:400 e das citocinas 1:2. Os valores de citocinas, adiponectina e leptina foram descritos, respectivamente, em pg/mL,  $\mu$ g/mL e ng/mL. A concentração dos biomarcadores foi determinada fazendo a correlação do valor de fluorescência das amostras com os valores de fluorescência das curvas-padrão gerada através do ajuste logístico de 5 parâmetros e com auxílio de um programa de análise de dados adequado (Milliplex Analyst Software, Vigene Tech, EMD Millipore, Billerica, MA, EUA).

### 3.4.3 Espirometria

Para avaliação funcional pulmonar, foram realizadas espirometrias simples e com teste broncodilatador. As medidas foram obtidas utilizando-se o HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA), seguindo-se as normas de procedimento e interpretação<sup>169</sup>. Os resultados da função pulmonar foram expressos como o percentual dos valores previstos para crianças brasileiras<sup>170</sup>. Todas as avaliações foram realizadas por um único pneumologista.

## 3.5 Definições

### 3.5.1 Antropometria

Os dados antropométricos foram analisados nas curvas de peso, estatura e índice de massa corporal (peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros) da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2007. Para definir eutrofia, o critério estabelecido foi o de IMC por idade e sexo entre -2DP (desvio-padrão) e menor ou igual a +2DP, para definir obesidade, maior que +2DP e obesidade grave maior que +3DP<sup>13</sup>. O cálculo dos Z scores de IMC (ZIMC) foi realizado no programa WHO Anthro versão 1.0.4 (WHO, Geneva, Switzerland). Para definição dos diferentes estados nutricionais, foram utilizados também os padrões da OMS 2007, que os define de acordo com o IMC (ANEXO A).

Para avaliação da circunferência da cintura, os padrões de referência foram os do *National Center of Health and Survey* (NCHS) dos Estados Unidos das Américas, de 2000, considerando como normais as medidas abaixo do percentil 90 para idade e sexo da tabela que combina etnias<sup>167</sup>.

A pressão arterial aumentada foi definida segundo os critérios do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* dos Estados Unidos das Américas e foi considerada alterada quando maior que o percentil 90 para idade e sexo<sup>168</sup> (ANEXO A).

Para avaliação do perfil lipídico, o LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald:

$$\text{LDL} = \text{CT} - (\text{HDL} + \text{TG}/5) \text{ (190)}.$$

Para definirmos dislipidemia, foram usados os critérios da I Diretriz de Prevenção de Aterosclerose na Infância e Adolescência, para crianças de 2 a 19 anos, da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>171</sup>, em que se considera os valores apresentados no ANEXO A.

### 3.5.2 Diagnóstico e classificação de asma

Para o diagnóstico clínico de asma, utilizamos o módulo asma do questionário escrito do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), para a faixa etária de 6-7 anos, padronizado e validado para crianças brasileiras<sup>172</sup>. Este instrumento é composto por oito 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<sup>172,173</sup>. Foram considerados asmáticos aqueles com diagnóstico clínico realizado por alergista pediátrico e cujos responsáveis responderam positivamente à pergunta “Seu filho teve sibilos (chiado no peito) nos últimos 12 meses?”.

A asma foi classificada de acordo com as recomendações do Global Initiative for Asthma 2012 (GINA) conforme segue: 1) controlada: sintomas diurnos/necessidade de resgate  $\leq 2x$ /semana, ausência de limitação de atividades e de sintomas noturnos/despertares e pico de fluxo expiratório (PFE) ou volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) normais; 2) parcialmente controlada: na presença de qualquer uma dessas manifestações: sintomas diurnos e/ou necessidade de resgate  $\geq 2x$ /semana, qualquer limitação de atividades e/ou sintomas noturnos/despertares e PFE ou VEF1  $< 80\%$  do previsto e 3) não controlada: 3 ou mais manifestações da asma parcialmente controlada, considerando-se pelo menos o período das últimas 4 semanas<sup>49</sup>.

O diagnóstico de distúrbio ventilatório obstrutivo foi realizado quando o VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) foi menor que 80% do valor previsto e uma relação CVF/VEF1 menor que 85% do previsto.

### 3.5.3 Diagnóstico de rinite

O diagnóstico clínico de rinite foi realizado a partir da resposta positiva dos responsáveis à pergunta “Nos últimos 12 (doze) meses, seu (sua) filho (a) teve algum problema com espirros ou coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava resfriado ou gripado?” do módulo rinite do ISAAC, validado para nossa cultura<sup>174</sup>.

### 3.5.4 Diagnóstico de atopia e de história familiar de atopia

Na avaliação da atopia, os seguintes extratos alergênicos padronizados (Immunotech®, Rio de Janeiro, Brasil) foram utilizados nos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para aeroalérgenos: ácaros da poeira domiciliar *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*, epitélio de cão e de gato e baratas (*Periplaneta Americana* e *Blatella Germanica*). Os controles positivo e negativo utilizados foram respectivamente cloridrato de histamina (1mg/ml) e solução salina. O teste foi realizado por um único pesquisador, utilizando a técnica de Pepys modificada: os extratos antigênicos serão colocados em forma de gotas sobre a superfície volar do antebraço observando-se distância mínima de 3 cm entre cada extrato. Foram utilizadas lancetas descartáveis e individuais para cada extrato, posicionadas a 90° através de cada gota, de modo a penetrarem apenas 0,1 a 0,2mm na pele. Os resultados foram lidos após 15 minutos da aplicação dos extratos, sendo considerados positivos os que apresentaram pápulas maiores ou iguais a 3 mm, na presença de controle negativo igual a zero e controle positivo maior ou igual a 3 mm<sup>175-180</sup>. Foram adotadas as precauções universais para doenças de transmissão sanguínea, sendo o material descartado em caixas Descarpak®.

A presença de atopia foi determinada pela positividade à pelo menos um TCLI para aeroalérgenos.

A história familiar de atopia foi definida como positiva na presença de parente de primeiro grau com asma, rinite ou dermatite atópica.

### 3.5.5 Classificação atividade física

Foram classificados como: 1) sedentários: muito pouco exercício, como andar ou correr menos que 1 km/dia e que, quando não estavam na escola, gastavam a maior parte do tempo sentado, assistindo à televisão ou lendo; 2) ativos: realização de algum exercício, como andar ou correr pelo menos 1 a 2 km/dia, e quando não estavam na escola, gastavam mais seu tempo em jogos ativos do que em leitura ou televisão<sup>181</sup>.

### 3.5.6 Dados sócio-demográficos

Foram incluídos no questionário dados sócio-demográficos dos pais/responsáveis da criança. Para determinação do perfil sócio-econômico da família do paciente, foram utilizados os critérios da ABEP 2012 – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ANEXO B).

## 3.6 **Análises estatísticas**

As variáveis estudadas foram sexo, classificação da asma, rinite, história familiar de atopia, TCLI, classificação econômica e nível de atividade física (categóricas) e ZIMC, CC, medidas espirométricas, glicose, insulina, interleucinas, leptina, adiponectina, neutrófilos e eosinófilos (contínuas).

As variáveis foram descritas através de suas distribuições de frequência, médias e respectivos DP de acordo com suas características. Para comparação de médias das variáveis contínuas entre os dois grupos de asmáticos e os quatro grupos de estudo foram utilizados respectivamente o teste t-Student e análise de variância através do teste de Tukey. Para comparação da distribuição das variáveis categóricas entre os grupos de asmáticos foram utilizados o teste Qui-quadrado, *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Modelos de regressão logística foram criados para verificação de possíveis fatores confundimento. Correlações entre as variáveis espirométricas, citocinas, Z escore de IMC

(ZIMC) e CC foram avaliadas através da correlação linear de Pearson. As mesmas análises foram conduzidas separadamente para meninos e meninas. As análises foram realizadas através do software estatístico SPSS para Windows, versão 20.0 (IBM, Armonk, NY, EUA). Considerou-se o nível de significância de 0,05 para todos os testes realizados.

### **3.7 Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUPE-UERJ, onde está cadastrado sob o registro CEP/HUPE 173/2007, CAAE 0020.0.228.000-07 como adendo ao projeto “Níveis de insulina, leptina, adiponectina e outros fatores de risco para doença cardiovascular em crianças obesas e com risco para obesidade” (ANEXO C).

#### 4 RESULTADOS

No período entre março de 2013 e agosto de 2015, foram estudadas 79 crianças que foram distribuídas entre os 4 grupos de estudo. A Tabela 1 apresenta a distribuição por sexo e as médias de idade, ZIMC e CC nos grupos estudados. Não ocorreram diferenças significativas entre as médias de ZIMC ( $p=0,46$ ) e CC ( $p=0,32$ ) entre meninos e meninas.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e antropométricas da amostra. Rio de Janeiro, 2013-15

Variáveis	Não Obesos Não Asmáticos (n=16)	Obesos Não Asmáticos (n=21)	Não Obesos Asmáticos (n=22)	Obesos Asmáticos (n=20)	p*
Sexo					
Feminino	7 (56,2%)	10 (47,6%)	5 (22,7%)	9 (45%)	
Masculino	9 (43,8%)	11 (52,4%)	17 (77,3%)	11 (55%)	
Idade (anos)	8,42±1,53	8,94±1,39	7,87±1,73	8,38±1,60	0,19
Z escore de IMC <sup>a</sup>	0,27±0,78	3,04±0,65	-0,14±0,84	2,87±0,64	<0,0001
CC (cm) <sup>b</sup>	59,9±5,55	85,3±15,0	56,6±6,07	79,0±12,7	<0,0001

\*Análise de variância, Teste de Tukey; a: Z escore de índice de massa corporal, b: circunferência de cintura

A Tabela 2 compara as principais características clínicas, socioeconômicas e estilo de vida entre os dois grupos de asmáticos. Não ocorreram diferenças estatísticas em relação à presença de rinite, história familiar de atopia e TCLI, que apresentaram positividade respectivamente de 81,8% e 80% entre ANO e AO.

Por outro lado, a comparação do critério de gravidade clínica entre os grupos de asmáticos revelou que, entre os ANO, apenas 14,3% apresentavam asma parcialmente controlada/não controlada, enquanto que este percentual entre os AO foi de 45% (OR=4,99; IC95% 1,08-22,14;  $p=0,043$ ). Esta associação manteve-se significativa mesmo quando ajustada pelo sexo, idade e as demais variáveis categóricas do estudo (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação das características clínicas e sócio-demográficas entre os dois grupos de asmáticos. Rio de Janeiro 2013-15

Variáveis	Asmáticos		Asmáticos Obesos		OR (IC 95%) <sup>a</sup>	p	ORa (IC 95%) <sup>b</sup>	p
	N 22	%	N 20	%				
Rinite	19	86,4	16	80,0	0,63 (0,12-3,2)	0,44	0,44 (0,04-4,4)	0,48
História Familiar de Atopia	21	95,5	19	95,0	0,90 (0,05-15,4)	0,73	5,3(0,58-47,8)	0,08
TCLI positivo <sup>c</sup>	18	81,8	16	80,0	1,18 (0,23-6,11)	0,58	3,3 (0,31-36,0)	0,31
<b>Atividade física</b>								
Ativo	12	70,6	12	60	0,62 (0,15-2,4)	0,73	1,5(0,2-11,5)	0,67
Sedentário	5	29,4	8	40				
<b>Nível Sócio-Econômico</b>								
Classes C-D-E	13	68,4	11	55	0,56 (0,15-2,0)	0,51	0,3 (0,05-2,0)	0,23
Classes A-B	6	31,6	9	45				
<b>Classificação Asma</b>								
Controlada	18	85,7	11	55	4,9 (1,08-22,1)	0,043	18,3(1,23-271)	0,035
Parcialmente Controlada/Não Controlada	3	14,3	9	45				

<sup>a</sup> Teste Qui-quadrado, OR;Odds Ratio; IC95%:Intervalo de Confiança de 95%; <sup>b</sup> Regressão logística entre as variáveis categóricas ajustadas pelo sexo e idade, ORa:Odds Ratio ajustada;<sup>c</sup> teste cutâneo de leitura imediata positivo

A Tabela 3 demonstra os principais resultados das provas funcionais entre os asmáticos. Não foram observadas diferenças estatísticas na distribuição das médias dos valores espirométricos entre os dois grupos.

Tabela 3 - Comparação das variáveis espirométricas entre os dois grupos de asmáticos. Rio de Janeiro 2013-15

Variáveis	Asmáticos	Asmáticos obesos	p§
CVF(%)	92,8±13,1	89,1±11,8	0,34§
VEF1(%)	89,4±15,6	85,9±13,4	0,45§
VEF1/CVF(%)	95,5±11,1	94,7±10,3	0,82§
FEF2575(%)	94,4±33,1	82,1±24,2	0,18§

§ Teste t-Student. CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; FEF2575: fluxo expiratório forçado entre 25-75%

A Tabela 4 mostra a comparação entre as concentrações séricas de citocinas, celularidade sanguínea e adipocinas nos quatro grupos estudados. Não foram observadas diferenças significativas das médias das citocinas avaliadas. A concentração de adiponectina foi mais elevada entre os NANO e nos ANO em relação aos obesos, asmáticos ou não, porém sem alcançar significância estatística. Por outro lado, os valores médios de leptina foram significativamente maiores nos obesos do que nos demais participantes, independentemente da presença de asma. Estes resultados mantiveram significância quando analisamos separadamente meninos ( $p < 0,001$ ) e meninas ( $p = 0,018$ ).

Tabela 4 – Comparação de citocinas, adipocinas e celularidade sanguínea entre os quatro grupos do estudo . Rio de Janeiro, 2013-15

Variáveis	Não Obesos Não Asmáticos	Obesos Não Asmáticos	Não Obesos Asmáticos	Obesos Asmáticos	p§
TNF- $\alpha$	0,18 $\pm$ 0,42	2,363 $\pm$ 7,02	0,038 $\pm$ 0,08	0,016 $\pm$ 0,05	0,25
IL-6	0,3 $\pm$ 0,39	1,58 $\pm$ 1,97	1,0 $\pm$ 2,0	4,26 $\pm$ 9,28	0,12
IL-4	0,1 $\pm$ 0,21	2,01 $\pm$ 6,57	0,051 $\pm$ 0,14	0,04 $\pm$ 0,14	0,31
IL-5	0,20 $\pm$ 0,45	0,28 $\pm$ 0,51	0,47 $\pm$ 0,75	0,817 $\pm$ 1,53	0,32
IL-8	11,14 $\pm$ 9,05	8,62 $\pm$ 7,36	8,33 $\pm$ 11,5	8,44 $\pm$ 7,07	0,87
Adiponectina	49,9 $\pm$ 33,3	30,2 $\pm$ 41,6	63,1 $\pm$ 46,4	32,5 $\pm$ 23,6	0,074
Leptina	3,12 $\pm$ 3,77	23,5 $\pm$ 15,2	2,93 $\pm$ 2,45	16,57 $\pm$ 13,10	<0,0001
Neutrófilos	3236 $\pm$ 966	3946 $\pm$ 2526	4819 $\pm$ 2634	5175 $\pm$ 2432	0,38
Eosinófilos	489 $\pm$ 333	246 $\pm$ 158	371 $\pm$ 238	439 $\pm$ 183	0,016

§ Análise de variância, Teste de Tukey. TNF: fator de necrose tumoral (sigla do inglês: tumor necrosis factor); IL: interleucina.

Não ocorreram correlações significativas entre as variáveis espirométricas e o ZIMC em todos participantes. O mesmo ocorreu quando utilizamos a CC (resultados não demonstrados). A leptina correlacionou-se positivamente com o ZIMC ( $r=0.706$ ;  $p<0.001$ ) e com a CC ( $r=0.804$ ;  $p<0.001$ ), enquanto a adiponectina correlacionou-se negativamente com o ZIMC ( $r=-0.462$ ;  $p=0.001$ ) e com a CC ( $r=-0.361$ ;  $p=0.013$ ).

Eosinofilia média significativamente mais elevada foi observada entre NANO em relação aos NAO, entretanto não ocorreram diferenças nesta medida entre os dois grupos de asmáticos ( $p=0,31$ ).

## 5 DISCUSSÃO

A relação entre obesidade e asma parece reservar particularidades que vão além da associação epidemiológica. Nosso estudo se propôs a analisar de forma ampla e em diferentes pontos essa associação. Dados antropométricos, clínicos, laboratoriais e funcionais foram analisados e correlacionados em nosso estudo transversal.

A literatura médica atual mostra que a associação entre asma e obesidade continua tema de controvérsia, especialmente em crianças. Deste modo, procuramos avaliar as relações entre estas DCNT de forma ampla, analisando aspectos clínicos, laboratoriais e espirométricos.

Nosso estudo não mostrou diferenças em relação à presença de rinite, história familiar de atopia, eosinofilia e neutrofilia entre os dois grupos de asmáticos. Estes resultados, associados à elevada positividade do TCLI nos dois grupos, considerado um bom marcador de atopia, sugerem que em nossa amostra o padrão fenotípico predominante foi do tipo T helper (Th) 2, mostrando um perfil inflamatório semelhante entre as crianças asmáticas, obesas ou não.

Recentemente têm se questionado se haveriam fenótipos inflamatórios distintos que caracterizam o asmático obeso e o asmático eutrófico. Diferentemente da asma atópica “clássica” da infância caracterizada por um fenótipo Th 2 com níveis elevados de IL-4, IL-5 e IL-13<sup>18</sup>, a asma associada à obesidade teria um padrão linfocitário Th 1, que se associaria com níveis elevados de TNF- $\alpha$ , IFN-  $\gamma$  e IL-6<sup>19</sup>. Estudos realizados em adultos obesos asmáticos mostraram inflamação das vias aéreas com padrão predominantemente Th1, não eosinofílico e com neutrofilia significativa<sup>20</sup>. Os resultados em crianças são mais controversos. Visness e cols mostraram uma associação da asma com obesidade mais forte na ausência de atopia<sup>21</sup>. Por outro lado, Yoo e cols relataram que crianças com excesso de peso eram mais propensas a serem atópicas em comparação com as eutróficas, sugerindo que a atopia mediaría o efeito da adiposidade na asma<sup>22</sup>.

Não foram demonstradas diferenças no padrão inflamatório de citocinas entre os participantes do estudo, independente da presença de obesidade. Do mesmo modo, não houve diferenças nesta distribuição entre os grupos de asmáticos, seja nas citocinas associadas à resposta Th2 (IL-4, IL-5), assim como naquelas associadas à resposta Th1 (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8). Também não houve correlação significativa das citocinas com as medidas antropométricas, como ZIMC e CC. A localização do excesso de adiposidade é um forte

determinante de risco cardiometabólico. Nesse sentido, a deposição central do excesso de peso tem se mostrado um forte preditor de risco de morbi-mortalidade em comparação com a obesidade geral, definida pelo IMC<sup>23</sup>. Resultado semelhante foi observado em estudo realizado por Rastogi e cols que mostrou que não houve aumento da inflamação das vias aéreas ou sistêmica, através das medidas de óxido nítrico exalado, eosinófilos no escarro, proteína C-reativa plasmática e IL-6, em crianças e adolescentes de 8 a 17 anos com asma e obesidade<sup>24</sup>.

Embora não tenha ocorrido diferença significativa nas concentrações de adipocinas entre os dois grupos de asmáticos, as diferenças encontradas nos níveis séricos de leptina e adiponectina entre os obesos em relação aos demais participantes do estudo reforçam a qualidade da seleção da amostra em função de suas medidas antropométricas. Em geral, os níveis séricos de leptina correlacionam-se positivamente com o IMC e refletem a massa de gordura corporal, apresentando-se aumentados nos estados de sobrepeso e obesidade, enquanto a adiponectina está reduzida nos mesmos<sup>7</sup>.

Um importante achado de nosso estudo foi a diferença significativa na avaliação clínica do controle da doença entre os dois grupos de asmáticos. Por outro lado, não houve diferença nos padrões espirométricos entre ANO e AO. Esse achado objetivo, sugere que fatores extra-pulmonares seriam responsáveis pelo perfil mais sintomático dos obesos. Em estudo publicado em 2013, Sah e cols mostraram que, apesar dos obesos não terem um pior controle da asma, apresentavam mais dispneia, mais despertares noturnos, menor qualidade de vida associada à asma e maior utilização dos serviços de saúde<sup>25</sup>. Postulou-se que esse achado seria justificado por alterações na parede torácica encontradas em pacientes obesos. Estudo realizado com participantes do NHANES III mostrou que apesar do relato de asma, dispneia e uso de broncodiladores após exercícios serem mais frequentes em indivíduos obesos, estes apresentaram menor possibilidade de obstrução de fluxo aéreo do que não obesos, sugerindo que um substancial número de obesos que se auto-referem como asmáticos, não o são verdadeiramente, além de serem inapropriadamente tratados<sup>26</sup>. Estudo recente de Carpio e cols mostrou que alguns indivíduos obesos com diagnóstico auto-referido de asma, mas sem evidências atual ou anterior de limitação do fluxo aéreo, reversibilidade brônquica, ou hiper-responsividade das vias respiratórias, podem apresentar um aumento da percepção do grau de dispneia durante o exercício, possivelmente associada à inflamação sistêmica e à ventilação excessiva para demandas metabólicas relacionadas à obesidade<sup>27</sup>.

Não houve diferença no nível de atividade física entre obesos e eutróficos. Esse dado é importante, uma vez que poderia gerar um viés de confusão. Tanto crianças com asma como

crianças obesas podem apresentar intolerância ao exercício ou comportamento sedentário. Estas entidades são muitas vezes difíceis de separar e pode haver confusão entre intolerância ao exercício relacionada à asma e ao mau condicionamento físico<sup>28</sup>. Também não houve diferença na classificação socioeconômica dos dois grupos, evitando-se assim possíveis vieses de informação por parte dos responsáveis.

Importante considerar que a amostra foi de conveniência, portanto não houve pareamento entre os grupos. Entretanto, a distribuição por idade não diferiu entre eles. Estudos longitudinais têm evidenciado um risco crescente para o desenvolvimento de asma na infância em meninos, diferentemente do que ocorre na adolescência, período a partir do qual a doença predomina no sexo feminino<sup>29</sup>, o que pode justificar esta distribuição em relação ao sexo. Estudos anteriormente realizados no Rio de Janeiro apresentaram resultados controversos em relação a este aspecto<sup>30</sup>. Entretanto, não encontramos nenhum efeito modificador do gênero sobre a associação entre asma e obesidade em nossa amostra. Possivelmente nossos resultados em relação a este aspecto refletem em parte o desenvolvimento puberal de nossa amostra, propositadamente selecionada para evitar possíveis influências hormonais sobre as análises laboratoriais.

O presente estudo apresenta algumas limitações que podem influenciar a generalização de seus resultados, como a seleção não aleatória e o tamanho amostral. Além disso, o desenho transversal impede a inferência de causalidade. Entretanto, em função da escassez de estudos brasileiros sobre os diversos aspectos clínicos, funcionais e inflamatórios da associação entre asma e obesidade na faixa etária estudada, torna-se relevante.

## CONCLUSÕES

Em conclusão, a asma associada à obesidade apresentou um perfil inflamatório semelhante ao encontrado na asma em crianças não obesas. Não ocorreram diferenças nos padrões espirométricos entre ANO e AO, embora a gravidade clínica da doença tenha sido significativamente maior nestes últimos. As possíveis implicações clínicas para estes achados sugerem que o tratamento padrão com corticosteroides inalatórios pode ser empregado da forma habitualmente recomendada em crianças asmáticas obesas. Além disso, medidas objetivas como os testes da função pulmonar, devem ser priorizadas para se evitar um possível hipertratamento desse grupo, uma vez que a sintomatologia mais exuberante pode não estar relacionada exclusivamente à asma. Estudos maiores e prospectivos devem ser realizados para confirmar nossos achados.

## REFERÊNCIAS

1. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The "Big Bang" in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015; 45(9): 2446-56.
2. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Centenaro DF, Maldonado M, et al. Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil. *J Asthma* 2006; 43: 57-60.
3. Kuschnir FC, Cunha AJL. Association of Overweight with Asthma Prevalence in Adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Asthma* 2009; 46: 928-32.
4. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthmal children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr.* 2006; 82(5): 341-6.
5. Boechat JL, Rios JL, Sant'Anna C, França AT. Prevalência e gravidade de sintomas relacionados à asma em escolares e adolescentes no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol* 2005; 31: 111-7.
6. Kuschnir FC, Cunha AJL. Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr. Allergy Immunol* 2007; 18: 142-8.
7. 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. [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).
8. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378(9793): 804-14.
9. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377(9765): 557-67.
10. Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005; 352(20): 2100-9.
11. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991; 65: 105-14.
12. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric

- Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 533-43.
13. 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. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85: 660-7.
  14. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450: 76-85.
  15. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr* 2007; 137: 144-8.
  16. Mei Z, Ogden CL, Flegal KM, Grummer-Strawn LM. Comparison of the prevalence of shortness, underweight, and overweight among US children aged 0 to 59 months by using the CDC 2000 and the WHO 2006 growth charts. *J Pediatr* 2008; 153: 622-8.
  17. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384: 766–81.
  18. WHO, World Bank. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF-WHO-World Bank joint child malnutrition estimates. UNICEF, New York; WHO, Geneva; World Bank, Washington DC: 2015.
  19. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 869-73.
  20. Eagle TF, Sheetz A, Gurm R, Woodward AC, Kline-Rogers E, Leibowitz R, et al. Understanding childhood obesity in America: linkages between household income, community resources, and children's behaviors. *Am Heart J* 2012; 163: 836-43.
  21. Pan L, Blanck HM, Sherry B, Dalenius K, Grummer-Strawn LM. Trends in the prevalence of extreme obesity among US preschool-aged children living in low-income families, 1998-2010. *JAMA* 2012; 308: 2563-5.
  22. Dietz WH Jr, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 75: 807-12.
  23. Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Colditz GA, Dietz WH. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 356-62.
  24. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Harris KJ. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J Pediatr* 2003; 143: 506-11.
  25. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Colditz GA. One-year changes in activity and in inactivity among 10- to 15-year-old boys and girls: relationship to change in body mass index. *Pediatrics* 2003; 111: 836-43.

26. Blair NJ, Thompson JM, Black PN, Becroft DM, Clark PM, Han DY, et al. Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child* 2007; 92: 866-71.
27. Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, Beasley R, Murphy R, Mitchell EA. The worldwide association between television viewing and obesity in children and adolescents: cross sectional study. *PLoS One* 2013; 8:e74263.
28. Falbe J, Rosner B, Willett WC, Sonnevile KR, Hu FB, Field AE. Adiposity and different types of screen time. *Pediatrics* 2013; 132: e1497-505.
29. Gilbert-Diamond D, Li Z, Adachi-Mejia AM, McClure AC, Sargent JD. Association of a television in the bedroom with increased adiposity gain in a nationally representative sample of children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 427-34.
30. Plachta-Danielzik S, Kehden B, Landsberg B, Schaffrath Rosario A, Kurth BM, Arnold C, et al. Attributable risks for childhood overweight: evidence for limited effectiveness of prevention. *Pediatrics* 2012; 130: 865-71.
31. Taber DR, Chriqui JF, Powell L, Chaloupka FJ. Association between state laws governing school meal nutrition content and student weight status: implications for new USDA school meal standards. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 513-9.
32. Anderson SE, Whitaker RC. Household routines and obesity in US preschool-aged children. *Pediatrics* 2010; 125: 420-8.
33. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 682-9.
34. Gillman MW, Ludwig DS. How early should obesity prevention start? *N Engl J Med* 2013; 369: 2173-5.
35. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, and the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60.
36. Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 751-8.
37. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96.
38. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138-45

39. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, Siervogel RM. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 810-9.
40. Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1094-101.
41. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 Suppl 8: S1-107.
42. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 748-52.
43. Rudolf M. Predicting babies' risk of obesity. *Arch Dis Child* 2011; 96: 995-7.
44. Whitlock EP, Williams SB, Gold R. Screening and Interventions for Childhood Overweight: A Systematic Review for the US Preventive Services Task Force: Systematic Evidence Review. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2005.
45. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 507-26.
46. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med* 2014; 370: 403-11
47. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-62
48. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-78.
49. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Burden of Asthma Report available online. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
50. 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 TROCAR POR REF 2015
51. 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.
52. National Health Interview Survey (NHIS 2005), National Center for Health Statistics (NCHS), Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville, MD 2005. [www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm](http://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm).

53. Silverstein MD, Mair JE, Katusic SK, Wollan PC, O'Connell EJ, Yunginger JW. School attendance and school performance: a population-based study of children with asthma. *J Pediatr*. 2001;139: 278-83.
54. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Asthma mortality inequalities in Brazil: Tolerating the unbearable. *Scientific World J* 2012 625829
55. Data Sus Óbitos p/Ocorrênc por Capítulo CID-10 segundo Região Causa - CID-BR-10: 076.1 Asma Período: 2011
56. Von Mutius E. The environment predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19
57. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-46.
58. Fagan JK, Scheff PA, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 177-84.
59. Berhaner K, Mc Connell R, Gilliland F. Sex specific effect of asthma on pulmonary function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1723-30.
60. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347 (12): 911-20.
61. Park JH, Gold DR, Spielgeman DL, Burge AH, Milton KD. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Resp Crit Care* 2001; 163: 322-8.
62. Rizzo MC, Arruda KL, Naspitz CK. Endotoxins and asthma in Brazil. *Allergy Clin Immunol Inter* 1999; 11(5): 153-6.
63. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56: 835-8
64. Rios JL, Boechat JL. Poluição intra e extradomiciliar. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2011; 34(2): 83-9.
65. Faganello MM, Sologuren MJJ, Baraúna AM. Avaliação de fatores de risco para o desenvolvimento de asma na infância. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2001; 24(5): 183-8.
66. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult more to control? *Allergy* 2006; 61: 79-84.
67. Shifren A, Witt C, Christie C, Castro M. Mechanisms of Remodeling in Asthmatic Airways. *J Allergy (Cairo)*. 2012; ID 316049

68. Jensen ME, Collins CE, Gibson PG, Wood LG. The Obesity Phenotype in Children with Asthma. *Paediatric Respiratory Reviews* 2011; 12: 152-9.
69. Ford ES. The Epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
70. Shadeen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54: 396-402.
71. Guerra S, Sherril DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002; 122: 1256-63.
72. Guilliand FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman J, Guilliand SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 406-15.
73. Rzehak P, Wijga AH, Keil T, Eller E, Bindslev-Jensen C, Smit HA et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts—a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1528–36.
74. 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; 14: 222–31.
75. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Chondronikola M, et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 77–105.
76. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willet WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582-6.
77. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of the incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 514-21.
78. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 661–6.
79. Stenius-Aarniala, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long terms effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-32.
80. Macgregor AM, Greenberg RA. Effect of surgically induced weight loss on asthma in the morbidly obese. *Obes Surg* 1993; 3: 15-21

81. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma—United States, 1980–1999. *MMWR Surveill Summ.* 2002; 51: 1–13
82. Michelson PH, Williams LW, Benjamin DK, Barnato AE. Obesity, inflammation, and asthma severity in childhood: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 381-5.
83. Black MH, Zhou H, Takayanagi M, Jacobsen SJ, Koebnick C. Increased asthma risk and asthma-related health care complications associated with childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1120-8.
84. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 (Suppl II): ii64-ii74.
85. Hedberg A, Rossner S. Body weight characteristics of subjects on asthma medication. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1217-25.
86. Sood A. Does obesity weigh heavily on the health of the human airway? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 921-4.
87. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011; 38: 594–602.
88. Halder P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–24.
89. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, 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; 47: 822–9.
90. Jensen ME, Wood LG, Gibson PG. Obesity and childhood asthma – mechanisms and manifestations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 186–92.
91. Shore SA. Obesity and asthma: Possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1087-92.
92. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and Obesity: Common early-life influence in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1075-84.
93. Peters JJ, McKinney JM, Smith B, Wood P, Forkner E, Galbreath AD. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106: 30–5
94. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 741–49.

95. Forno E, Acosta-Pérez E, Brehm JM, Han YY, Alvarez M, Colón-Semidey A, et al. Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1308–14.
96. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 959–67
97. Consilvio NP, Di Pillo S, Verini M, de Giorgis T, Cingolani A, Chiavaroli V, et al. The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR, and airway inflammation in prepubertal children. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45:1103–10.
98. Van Leeuwen JC, Hoogstrate M, Duiverman EJ, Thio BJ. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49(12): 1155-61
99. Shore SA. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol* 2010; 108: 735–43.
100. Thomson RJ, Bramley AM, Schellenberg RR. Airway muscle stereology: implications for increased shortening in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 749–57.
101. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993; 103: 1470–6.
102. Pedersen BK. The disease of physical inactivity—and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *J Physiol* 2009; 587: 5559–68.
103. Cooper DM, Nemet D, Galassetti P. Exercise, stress, and inflammation in the growing child: from the bench to the playground. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 286–92.
104. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Sorensen TI, Posthuma D, Skadhauge LR, et al. Association between obesity and asthma in a twin cohort. *Allergy* 2007; 62: 1199–204.
105. Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. *Eur Respir J* 2000; 16: 866–70.
106. Fatuch MOC, Rosário N F. Relação entre obesidade e asma. *Rev.Bras. Alerg. Imunopatol*. 2005; 28(2): 84-8
107. Kauffmann F, Demenais F. Gene-environment interactions in asthma and allergic diseases: challenges and perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1229–40.
108. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 2008; 63: 507–13.

109. Willers SM, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Gerritsen J, Hoekstra MO, et al. Maternal food consumption during pregnancy and the longitudinal development of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 124–31
110. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* 2010; 35: 1228–34.
111. Lumia M, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M, Erkkola M, Uusitalo L, et al. Dietary fatty acid composition during pregnancy and the risk of asthma in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 827–35.
112. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, et al. Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews. *Obes Rev* 2010; 11: 695–708.
113. Ortqvist AK, Lundholm C, Carlstrom E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Almqvist C. Familial factors do not confound the association between birth weight and childhood asthma. *Pediatrics* 2009; 124: 737–43.
114. Zhang Z, Lai HJ, Roberg KA, Gangnon RE, Evans MD, Anderson EL, et al. Early childhood weight status in relation to asthma development in high-risk children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1157–62.
115. Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 398–405.
116. Lefebvre CM, John RM. The effect of breastfeeding on childhood overweight and obesity: a systematic review of the literature. *J Am Assoc Nurse Pract* 2013; 26: 386–401.
117. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 1153–67.
118. McCloud E, Papoutsakis C. A medical nutrition therapy primer for childhood asthma: current and emerging perspectives. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 1052–64.
119. Ellwood P, Asher MI, Garcia-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax* 2013; 68: 351–60.
120. 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; 20: 159–66.
121. Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celdon JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1087–94.

122. Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC, et al. Systematic review of sedentary behavior and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011; 8: 98.
123. Epstein LH, Wu YW, Paluch RA, Cerny FJ, Dorn JP. Asthma and maternal body mass index are related to pediatric body mass index and obesity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Obes Res* 2000; 8: 575–81.
124. Firrincieli V, Keller A, Ehrensberger R, Platts-Mills J, Shufflebarger C, Geldmaker B, et al. Decreased physical activity among Head Start children with a history of wheezing: use of an accelerometer to measure activity. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 57–63.
125. Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, Sugar EA, Cohen RI, Lang JE, Brown ED, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma* 2011; 48: 707–13
126. Murphy A, Tantisira KG, Soto-Quiros ME, Avila L, Klanderma BJ, Lake S, et al. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 87–96.
127. Melen E, Granell R, Kogevinas M, Strachan D, Gonzalez JR, Wjst M, et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 463–74.
128. Tesse R, Schieck M, Kabesch M. Asthma and endocrine disorders: shared mechanisms and genetic pleiotropy. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 333: 103–11
129. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911–9.
130. Kershaw E, Flier J. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548–56.
131. Ziccard P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-9.
132. Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107:14–21.
133. Jarvis D, Cinn JP, Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 831-7.
134. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, et al. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* 2009; 64: 770–7.
135. Mai X-M, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 523-30

136. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 682–9.
137. Rothenbacher D, Weyermann M, Fantuzzi G, Brenner H. Adipokines in cord blood and risk of wheezing disorders within the first two years of life. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1143–9.
138. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: 405–10.
139. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med* 2010; 16: 247–56.
140. Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra M, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005; 31: 55–62.
141. Balagopal P, George D, Yarandi H, Funanage V, Bayne E. Reversal of Obesity-Related Hypoadiponectinemia by Lifestyle Intervention: A Controlled, Randomized Study in Obese Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6192–7.
142. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, Eun SH, Woo CW, Yoon S-Y, et al. Serum Adiponectin, C-Reactive Protein and TNF-alpha levels in Obese Korean Children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 23–9.
143. Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, Mitchell HE, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among innercity adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 584–92.
144. Desai D, Newby C, Symon FA, Haldar P, Shah S, Gupta S, et al. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 657–63.
145. Retnakaren R, Hanley A, Connelly P, Harris S, Zinman B. Elevated C-Reactive protein in Native Canadian children: an ominous early complication of childhood obesity. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 483–91.
146. Schwarzenberg S, Sinaiko A. Obesity and inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 239–46.
147. Brasil A, Norton R, Rossetti M, Leão E, Mendes R. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *Jornal de Pediatria* 2007; 83: 477–80.

148. Reinher T, Stoffel-Wagner B, Roth C, Andler W. High-sensitive C-reactive protein, tumour necrosis factor  $\alpha$ , and cardiovascular risk factors before and after weight loss in obese children. *Metabolism* 2005; 54: 1155–61.
149. Auygun A, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze M, Sen Y. Proinflammatory Cytokines and Leptin Are Increased in Serum of Prepubertal Obese Children. *Mediators Inflamm* 2005; 3: 180–3.
150. Gallistatl S, Sudi K, Aigner R, Borkenstein M. Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program. *Int J Obes* 2001; 25: 1640–3.
151. Shore S, Johnston R. Obesity and Asthma. *Pharmacol Ther* 2006; 110: 83–102.
152. Husemoen LL, Glumer C, Lau C, Pisinger C, Morch LS, Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy* 2008; 63: 575–82.
153. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; 6: 537–9.
154. Guibas GV, Manios Y, Xepapadaki P, Moschonis G, Douladiris N, Mavrogianni C, et al. The obesity-asthma link in different ages and the role of body mass index in its investigation: findings from the Genesis and Healthy Growth Studies. *Allergy* 2013; 68: 1298–305.
155. Willeboordse M, van den Bersselaar DL, van de Kant KD, Muris JW, van Schayck OC, Dompeling E. Sex Differences in the Relationship between Asthma and Overweight in Dutch Children: a Survey Study. *PLoS ONE* 2013; 8: e77574.
156. Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon- $\gamma$  in airway CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(3): 224-30.
157. Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Rev Paul Med* 2001; 119: 122-7.
158. Das UN. Is obesity a inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-66.
159. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of Tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-9.
160. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepień A, kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- $\alpha$  system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4602-6.
161. Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med.* 2007; 262(4): 408-14.

162. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB, Rubinstein A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest*. 2012; 141:895–905.
163. Nakagome K, Matsushita S, Nagata M. Neutrophilic inflammation in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158(Suppl1): 96-102.
164. Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu JH, et al. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 154: 42–8.
165. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, Vinson C, Wess J, Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab* 2013; 17(1): 35-48.
166. Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 269–75.
167. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145: 439-44.
168. Hoekelman RA. Exame físico de lactentes e crianças: pressão arterial. In: Bickley LS, Hoekelman RA, editores. *Bates Propedêutica Médica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Coogan;1999.p.617-20
169. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
170. Malozzi MC. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo. 1995. 124f. Tese (Doutorado em Pediatria) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1995.
171. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85:1-36.
172. 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): 376-82.
173. 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; 8: 483-91.
174. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Sole D. International Study Of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and

- prevalence of rhinitis in schoolchildren in Sao Paulo, Brazil. *Pediat Allergy Immunol*, 2001; 12: 95-101.
175. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the diagnosis and treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 543-625.
  176. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position Paper: Allergen standardization and skin tests; *Allergy* 1993; 48: 48-82.
  177. American Academy of Allergy and Immunology. Allergen skin Testing. Board of Directors. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 636-7.
  178. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975; 14: 412-5.
  179. Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 758-62.
  180. Malling HJ. Reproducibility of skin sensitivity using a quantitative skin prick test. *Allergy* 1985; 40: 400-4.
  181. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children. *JAMA*. 1998; 279(12): 938-42.
  182. Ali O, Cerjak D, Kent JW, James R, Blangero J, Zhang Y. Obesity, Central Adiposity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: a Family-based Study. *Pediatric obesity* 2014; 9(3): 58-62.
  183. Sah PK, Gerald Teague W, Demuth KA, Whitlock DR, Brown SD, Fitzpatrick AM . Poor asthma control in obese children may be overestimated because of enhanced perception of dyspnea. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; (1):39-45.
  184. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477-81.
  185. Carpio C, Villasante C, Galera R, Romero D, de Cos A, Hernanz A, et al. Systemic inflammation and higher perception of dyspnea mimicking asthma in obese subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(3): 718-26
  186. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD009339
  187. Castro-Rodriguez JA, Holberg JC, Morgan JW, Wrigth AL, Martinez FD. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who became overweight or obese during the school years. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 1344-9

**APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
**CENTRO BIOMÉDICO**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA / UDA DE ENDOCRINOLOGIA**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**TRABALHO DE PESQUISA: “Estudo da associação entre asma e obesidade na infância: Padrões inflamatórios, clínicos e funcionais”**

**NOME:****CONTATO:**

Estamos realizando um trabalho de pesquisa sobre a associação entre asma e obesidade em crianças de 6 a 10 anos, matriculadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Para realizar tal tarefa, precisaremos verificar o peso, a estatura, assim como perguntar sobre a presença de sintomas de asma e realizar exame clínico, testes cutâneos para investigação de alergia, testes de função respiratória e coleta de sangue. Os testes cutâneos, testes de função respiratória e a coleta de sangue ocorrerão nas dependências do Hospital Universitário Pedro Ernesto e serão realizados por profissionais treinados e capacitados. Serão utilizados materiais descartáveis e todo o procedimento de assepsia será realizado. Em relação à coleta sanguínea, a área ao redor do local em que for introduzida a agulha poderá ficar vermelha, um pouco inchada e às vezes com pequeno hematoma, sem que isso traga risco à saúde da criança. As informações serão registradas em prontuário e mantidas em sigilo e não serão divulgadas isoladamente, e sim como resultado conjunto, sem possibilidade de identificação daqueles que participaram do estudo.

Esclarecemos que não haverá despesas por parte dos participantes, nem mesmo retorno financeiro. Fica garantido o acompanhamento no ambulatório mesmo que o participante deseje se retirar da pesquisa, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Caso haja dúvidas quanto ao trabalho, os pesquisadores listados abaixo estarão à disposição para esclarecer a qualquer momento.

*Declaro estar ciente das informações deste Termo de Consentimento e concordo voluntariamente em permitir a participação da criança neste estudo e poderei retirar o meu*

*consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido ou no atendimento neste serviço.*

\_\_\_\_\_

*Data:* \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

*Assinatura do responsável pela criança*

*Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do responsável por este paciente para participação no estudo.*

\_\_\_\_\_

*Data:* \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

*Assinatura do Responsável pelo estudo*

**Dr<sup>a</sup> Leticia Nabuco de Oliveira Madeira: Departamento de Pediatria – Tels.: 998597328 ou 28688352 / 88360.**

**Prof Dr Fábio Chigres Kuschnir: Departamento de Pediatria – Tels.: 28688352 / 88360.**

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Isabel Rey Madeira: Departamento de Pediatria – Tels.: 28688352 / 88360.**

**APÊNDICE B** – Protocolo para a coleta de dados

	<p>UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO          HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO          FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS</p> <p><b>AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL E PEDIATRIA</b></p>	
--	--	--

**ALERGIA****1 – IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Sexo ( )F ( )M Idade: \_\_\_\_\_ anos e \_\_\_\_\_ meses Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Nacionalidade ( )Brasileira ( )Outra

Etnia ( )B ( )N ( )A ( )Outras

Endereço completo: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Telefone (s) contato: \_\_\_\_\_

( ) domicílio ( ) recado

Nome do pai: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Responsável/ acompanhante: \_\_\_\_\_ Grau de parentesco: \_\_\_\_\_

**GRUPO****2 – SINTOMAS RESPIRATÓRIOS:****ISAAC****Questionário 1 (ASMA)**

1. Alguma vez no passado seu (sua) filho (a) teve sibilos (chiado no peito)?

( ) Sim ( ) Não

**se você respondeu NÃO na pergunta nº 1, passe para a pergunta 6 (responder a nº 6, 7 e 8).**

2. Nos últimos 12 (doze) meses seu (sua) filho (a) teve sibilos (chiado no peito)?

Sim  Não

**se você respondeu NÃO na pergunta nº 2, passe para a pergunta 6 (responder a nº 6, 7 e 8).**

3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu (sua) filho (a) teve?

Nenhuma crise

1 a 3 crises

4 a 12 crises

mais de 12 crises

4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência seu (sua) filho (a) teve o sono perturbado por chiado no peito ?

Nunca acordou com chiado no peito

Menos de 1 noite por semana

Uma ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 (doze) meses, o chiado no peito foi tão forte a ponto de impedir que seu (sua) filho (a) conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração ?

Sim  Não

6. Alguma vez na vida seu (sua) filho (a) teve asma?

Sim  Não

7. Nos últimos 12 (doze) meses seu (sua) filho (a) teve chiado no peito após exercícios físicos?

Sim  Não

8. Nos últimos 12 meses seu (sua) filho (a) teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

Sim  Não

### **Questionário 2 (RINITE)**

1. Alguma vez na vida seu (sua) filho (a) teve problemas com espirros ou coriza, (corrimento nasal)

quando não estava resfriado ou gripado ?

( ) Sim ( ) Não

**se você respondeu NÃO na pergunta nº 1, passe para a pergunta 6**

2. Nos últimos 12 (doze) meses, seu (sua) filho (a) teve algum problema com espirros ou coriza, (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava resfriado ou gripado ?

( ) Sim ( ) Não

**se você respondeu NÃO na pergunta nº 2, passe para a pergunta 6**

3. Nos últimos 12 meses (doze) esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

( ) Sim ( ) Não

4. Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu)

**Janeiro** ( )

**Mai** ( )

**Setembro** ( )

**Fevereiro** ( )

**Junho** ( )

**Outubro** ( )

**Março** ( )

**Julho** ( )

**Novembro** ( )

**Abril** ( )

**Agosto** ( )

**Dezembro** ( )

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes as atividades diárias do seu (sua) filho (a) foram atrapalhadas por este problema nasal?

Nada ( )

Um pouco ( )

Moderado ( )

Muito ( )

6. Alguma vez na vida seu (sua) filho (a) teve rinite ?

( ) Sim ( ) Não

***RINITE***

Espirros:  Sim  Não

Coriza:  Sim  Não

Obstrução nasal:  Sim  Não

Prurido nasal:  Sim  Não

Sintomas Oculares:  Sim  Não    Se Sim:  Prurido  Hiperemia  Lacrimejamento

**Idade de início da asma:** \_\_\_\_\_

**ASMA**Tosse:  Sim  NãoSibilos:  Sim  NãoDispneia:  Sim  Não

Se aos esforços:

(0) – Exercício Intenso

(1) – Exercício Moderado

(2) – Exercício Leve

(3) – Mínimos Esforços/Atividades Cotidianas

Frequência dos sintomas (dispneia, sibilos e opressão torácica):  diários  contínuos  semanais  mensais  sazonais  somente com atividade físicaDespertar noturno:  Sim  NãoSe SIM, com que frequência:  raro  mensal  semanal  quase diário  diárioNecessidade de  $\beta_2$  de alívio:  rara  eventual  frequente  diáriaExacerbações:  raras  afetam atividades e sono  frequentesLimitação das atividades:  nenhuma  contínua  apenas nas exacerbações**CLASSIFICAÇÃO DA ASMA**

<b>Sintomas</b>	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
<b>Despertares noturnos</b>	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
<b>Necessidade de <math>\beta_2</math> de alívio</b>	Rara	Eventual	Diária	Diária
<b>Limitação das atividades</b>	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
<b>Exacerbações</b>	Raras	Afeta atividades e sono	Afeta atividades e sono	Frequentes
<b>VEF<sub>1</sub> ou PFE</b>	$\geq 80\%$ predito	$\geq 80\%$ predito	60 – 80% predito	$\leq 60\%$ predito
<b>Variação do VEF<sub>1</sub> ou PFE</b>	< 20%	20 – 30%	> 30%	> 30%

- Asma Controlada<sup>1</sup>  
 Asma Parcialmente Controlada<sup>2</sup>  
 Asma Não Controlada<sup>3</sup>

### 3 – HISTÓRIA FAMILIAR DE ATOPIA:

- Sim  Não

Se SIM:

- Asma  pai  mãe  outro \_\_\_\_\_  
 Rinite  pai  mãe  outro \_\_\_\_\_  
 Dermatite atópica  pai  mãe  outro \_\_\_\_\_

### 4 – ATIVIDADE FÍSICA:

Horas de TV + computador + videogames / dia: \_\_\_\_\_

( ) sedentária: realiza muito pouco exercício, por exemplo: anda ou corre menos que 1km/dia; quando não está na escola, gasta a maioria do seu tempo sentado, assistindo TV ou lendo.

( ) moderadamente ativa: realiza algum exercício, por exemplo: anda ou corre de 1 a 2km/dia; quando não está na escola, gasta mais o seu tempo em jogos ativos que em leitura ou em TV.

( ) ativo: está envolvida em exercícios programados de 2 a 3 vezes por semana, por exemplo: futebol, karatê, balé, natação, voleibol, capoeira, dança, anda ou corre 2km ou mais por dia

### 5 -ANTROPOMETRIA:

<b>Peso</b>	kg
<b>Estatura</b>	m
<b>IMC</b>	kg/m <sup>2</sup>
<b>Z score de IMC</b>	
<b>Circunferência cintura</b>	cm

### Classificação (OMS)

**IMC**  eutrofia  sobrepeso  obesidade  obesidade grave

**6 – EXAME FÍSICO:**

---

Sinais Vitais: FC: \_\_\_ bpm FR: \_\_\_ irpm PA: \_\_\_ x \_\_\_ mmHg Tax: \_\_\_°C SatO2: \_\_\_ %

Estado geral: \_\_\_\_\_

Mucosas:  Normocoradas  Hipocoradas

Hidratadas  Secas

Cianóticas  Ictéricas

Sinais de atopia:  Sim  Não

Rinoscopia anterior: Hipertrofia de cornetos  Sim  Não

Se SIM  Leve  Moderada  Grave

Direita  Esquerda  Bilateral

Palidez de mucosa:  Sim  Não Se SIM:  Direita  Esquerda  Bilateral

Presença de secreção:  Sim  Não

Se SIM:  Hialina  Purulenta  Direita  Esquerda  Bilateral

Desvio de septo:  Sim  Não

Orofaringe:

Hipertrofia de amígdalas:  Sim  Não

Palato em ogiva:  Sim  Não

Hiperemia:  Sim  Não

Língua geográfica:  Sim  Não

Morfologia do tórax:  Normal  Hiperinsuflado (tonel)  *Pectus excavatum*

Ausculta pulmonar:  Normal  Anormal

Peak flow:  ≤30%  31-59%  60-79%  ≥80%

## 7 – PRICK TEST:

**Data:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

*Dermatophagoides pteronyssinus*: \_\_\_ mm  Positivo  Negativo

*Dermatophagoides farinae* : \_\_\_ mm  Positivo  Negativo

*Blomia tropicalis*: \_\_\_ mm  Positivo  Negativo

Fungos: \_\_\_ mm  Positivo  Negativo

Epitélio de cão: \_\_\_ mm  Positivo  Negativo

Epitélio de gato: \_\_\_ mm  Positivo  Negativo

*B. germanica*: \_\_\_ mm  Positivo  Negativo

*P. americana*: \_\_\_ mm  Positivo  Negativo

Controle negativo: \_\_\_ mm

Controle positivo: \_\_\_ mm

## 10 - HISTÓRIA SOCIAL / FAMILIAR:

Critério de classificação econômica – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA– ABEP 2012 .

POSSE DE ITENS	Não possui	QUANTIDADE			
		1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar roupas	0	2	2	2	2
Video-cassete e/ou DVD player	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira)	0	2	2	2	2

duplex)					
---------	--	--	--	--	--

Grau de instrução do chefe da família ( ) pai ( ) mãe ( ) outro

GRAU DE ESCOLARIDADE	PONTOS
ANALFABETO / FUNDAMENTAL 1 INCOMPLETO	0
FUNDAMENTAL 1 COMPLETO / FUNDAMENTAL 2 INCOMPLETO	1
FUNDAMENTAL 2 COMPLETO / MÉDIO INCOMPLETO	2
MÉDIO COMPLETO / SUPERIOR INCOMPLETO	4
SUPERIOR COMPLETO	8

Pai trabalha? ( )S ( )N atividade: \_\_\_\_\_

escolaridade: \_\_\_\_\_

Mãe trabalha? ( )S ( )N atividade: \_\_\_\_\_

escolaridade: \_\_\_\_\_

## 11 – CONCLUSÃO:

### CLÍNICO

NÃO ASMA  ASMA CLASSIFICAÇÃO \_\_\_\_\_

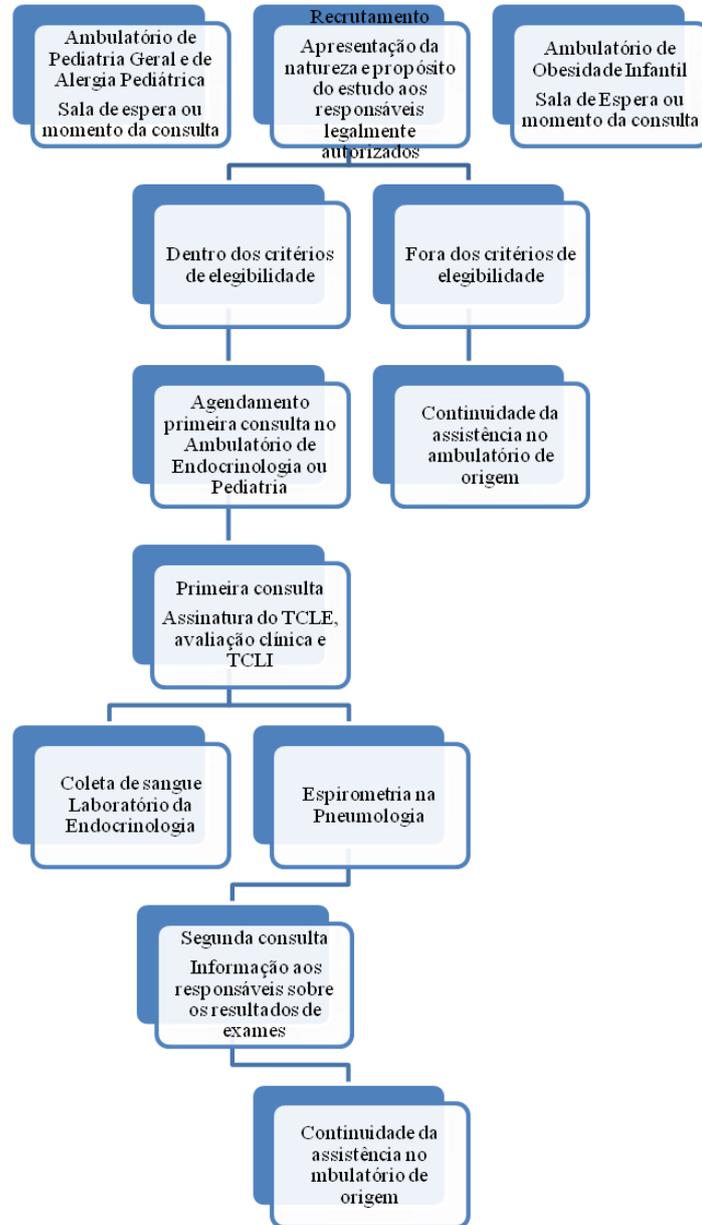
OBESO  EUTRÓFICO

NÃO ATOPIA  ATOPIA

ASSINATURA E CARIMBO

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE C – Fluxograma com as etapas de realização do estudo



**APÊNDICE D** - Artigo submetido para publicação – Jornal de Pediatria

Título: Asma e obesidade na infância: Padrões inflamatórios, clínicos e funcionais

Título abreviado: Asma e obesidade na infância

Nome, titulação mais importante e endereço eletrônico dos autores:

Leticia N. O. Madeira - Médica pediatra do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ) – [lelenabuco@yahoo.com.br](mailto:lelenabuco@yahoo.com.br)

Fábio C. Kuschnir – Doutor, professor adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ (FCM-UERJ) – [fabkuschnir@gmail.com](mailto:fabkuschnir@gmail.com)

Isabel R. Madeira - Doutora, professora adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ (FCM-UERJ) - [isamadeira@oi.com.br](mailto:isamadeira@oi.com.br).

Maria Alice N. Bordallo - Doutora, professora associada da UDA de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Medicina Interna (DMI) da FCM-UERJ - [malicebordallo@terra.com.br](mailto:malicebordallo@terra.com.br).

Agnaldo J. Lopes - Doutor, professor adjunto do Departamento de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ (FCM-UERJ) - [phel.lop@uol.com.br](mailto:phel.lop@uol.com.br)

Marcos A. Borges - Biólogo da UDA de Endocrinologia e Metabologia do HUPE-UERJ - [melloborges@terra.com.br](mailto:melloborges@terra.com.br)

Todos os autores possuem currículo cadastrado na plataforma Lattes do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Todos os autores prestaram contribuições substanciais à concepção do trabalho, bem como participaram da análise e da interpretação dos dados e de sua revisão crítica. O trabalho é parte do projeto de dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da FCM-UERJ da autora principal Leticia Nabuco de Oliveira Madeira, sob orientação dos coautores: Fábio Chigres Kuschnir e Isabel Rey Madeira.

Não há conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade do trabalho científico.

Trabalho realizado nos Ambulatórios de Pediatria e Endocrinologia Pediátrica, como parte de projeto de pesquisa de parceria entre a UDA de Endocrinologia e Metabologia do DMI, o Departamento de Pediatria, ambos da FCM-UERJ, e o Departamento de Nutrição Aplicada do INU-UERJ.

Autor responsável pelos contatos pré-publicação e pela correspondência

Nome: Leticia Nabuco de Oliveira Madeira

Endereço: Av. Vice-Presidente José Alencar, 1455/Bloco 5, apto. 101. Barra da Tijuca. Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. Brasil. CEP: 22775-033. Telefone/FAX: (21) 21796264; (21) 998597328. Endereço eletrônico: [lelenabuco@yahoo.com.br](mailto:lelenabuco@yahoo.com.br)

Fonte financiadora: O projeto de dissertação do qual o trabalho é parte recebeu Auxílio à Pesquisa (APQ1) da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), processo E-26/111.483/201.

Contagem total de palavras do texto: 2942

Contagem total de palavras do resumo: 234 (Português) / 231 (Inglês)

Número de tabelas: 4

Número de figuras: 0

## Resumo

**Objetivo:** Asma associada à obesidade tem sido relacionada ao fenótipo de linfócitos T helper (Th) 1, em contraste com o padrão Th2 clássico da asma atópica na infância, podendo influenciar negativamente na gravidade e controle da doença. Nosso objetivo foi comparar padrões inflamatórios, clínicos e espirométricos entre crianças asmáticas obesas e não obesas.

**Métodos:** Foram selecionadas 79 crianças, entre 5-10 anos, de ambos os sexos, divididas em quatro grupos: asmáticos obesos, asmáticos não obesos, não asmáticos obesos e não asmáticos não obesos. Além da coleta de dados clínicos, sócio-demográficos e antropométricos, todos foram submetidos à espirometria, testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos e coleta sanguínea para dosagem de citocinas e adipocinas.

**Resultados:** Os testes cutâneos de leitura imediata foram positivos em 81,8% e 80% dos asmáticos não obesos e asmáticos obesos, respectivamente. Os asmáticos obesos tiveram controle da asma significativamente pior do que os não obesos (OR=4,9; IC95% 1,08-22,14; p=0.043), independente do sexo, atividade física e atopia. Não foram observadas diferenças nos padrões espirométricos entre asmáticos, assim como no padrão de citocinas Th1 e Th2 e adipocinas entre os quatro grupos. Os níveis de leptina foram significativamente maiores nos obesos, independentemente da presença de asma.

**Conclusões:** A presença de atopia foi elevada nos dois grupos de asmáticos. Entretanto, não ocorreram diferenças nos padrões inflamatórios e funcionais entre asmáticos obesos e não obesos. O grau de controle da doença foi significativamente menor nestes últimos.

**Palavras-chave:** asma, obesidade, infância, adipocinas, interleucinas, espirometria

## Abstract

**Objective:** Asthma associated with obesity has been related to phenotype T helper (Th) 1 in contrast to the classic Th2 pattern of atopic asthma in childhood and may negatively influence the severity and control of the disease. Our aim was to compare inflammatory, clinical and spirometric patterns between obese and non-obese asthmatic children.

**Methods:** 79 children were selected, 5-10 years, of both sexes, divided into four groups: obese asthmatics, nonobese asthmatics, obese nonasthmatics and nonasthmatics nonobese. In addition to collecting clinical data, socio-demographic and anthropometric, all children underwent spirometry and skin prick test for inhalants allergens. It was also collected blood sample for measurement of cytokines and adipokines.

**Results:** The prick test were positive in 81.8% and 80% of nonobese asthmatics and obese asthmatics, respectively. Obese asthmatics had significantly worse control of asthma than nonobese asthmatics (OR = 4.9, 95% CI 1.08 to 22.14;  $p = 0.043$ ), regardless of sex, physical activity and atopy. No differences in spirometry and Th1 and Th2 cytokines and adipokines levels were observed among the four groups. The leptin levels were significantly higher in obese patients as compared to healthy irrespective of the presence of asthma.

**Conclusions:** The presence of atopy was high in both asthmatic groups, however there were no differences in inflammatory and functional patterns between nonobese asthmatics and obese asthmatics. The degree of control of the disease was significantly lower in the latter.

**Keywords:** asthma, obesity, childhood, adipokines, interleukins, spirometry

## 1) Introdução

Asma e obesidade estão entre as principais doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) da infância. Vários estudos mostram que a prevalência da asma aumentou nas últimas décadas em todo o mundo, inclusive no Brasil<sup>1</sup>. Concomitantemente a este fato, a obesidade, considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma epidemia mundial, apresentou crescimento alarmante nos últimos 20 anos. Em 2014, foi estimado que 41 milhões de crianças menores de cinco anos estavam acima do peso no mundo<sup>2</sup>. Dentro desse contexto, a associação dessas duas DCNT tão prevalentes e suas especificidades cada vez mais tem sido estudada.

Asma e obesidade parecem estar conectadas de modo multifatorial; entretanto, os mecanismos intrínsecos e a causalidade dessa associação ainda não foram completamente elucidados. Diferentes hipóteses como alterações na mecânica das vias aéreas e da resposta imune, influências hormonais e fatores genético-ambientais, têm sido propostas a fim de esclarecer a patogênese dessa associação<sup>3</sup>. Estudos longitudinais indicam que a obesidade precede a asma e que o risco relativo de asma aumenta com a obesidade<sup>4</sup>. Esses achados são apoiados por meta-análise recente de Chen et al. em que foi observada relação dose-resposta entre peso corporal e incidência de asma, relatando um risco relativo (RR) de asma de 1,19 (IC 95%: 1,03-1,37) para crianças com sobrepeso e um RR de 2,02 (IC 95%: 1,16-3,50) para as obesas<sup>5</sup>. Em adultos, a redução de peso em pacientes asmáticos obesos resultou em declínio da gravidade e intensidade dos sintomas de asma<sup>6</sup>.

A obesidade, assim como a asma, é considerada um estado pró-inflamatório. A inflamação sistêmica criada pelo excesso de adiposidade está envolvida na fisiopatologia de várias condições e tem sido apontada como possível mecanismo para desenvolvimento da asma em obesos<sup>7</sup>. Na população pediátrica, entretanto, o efeito da inflamação sistêmica associada à obesidade levando à inflamação das vias aéreas ainda é controverso. Assim, o objetivo do nosso estudo foi comparar padrões clínicos, inflamatórios e espirométricos da asma em crianças obesas e eutróficas.

## 2) Métodos

Estudo transversal cuja população foi constituída por crianças de ambos os sexos, entre 5 e 10 anos de idade, pré-púberes, matriculadas e acompanhadas nos Ambulatórios de Pediatria e Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE-UERJ).

A amostra foi selecionada conforme ordem de chegada ao serviço e alocada em quatro grupos distintos: asmáticos obesos (AO), asmáticos não obesos (ANO), não asmáticos obesos (NAO) e não asmáticos não obesos (NANO).

Nenhum paciente recrutado estava em uso crônico de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores, no período de até um mês, antes da entrada no estudo.

Foram excluídas crianças com doenças crônicas cardiovasculares, neurológicas, renais, hepáticas, pulmonares, reumatológicas, endocrinológicas, genéticas, cromossômicas, inflamatórias, infecciosas, oncológicas e portadoras do vírus HIV.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa institucional sob o registro CEP/HUPE 173/2007, CAAE 0020.0.228.000-07. Todos responsáveis pelos participantes assinaram um termo de consentimento que foi escrito em conformidade com a Declaração de Helsinki.

Foram preenchidos questionários contendo perguntas sobre dados demográficos e socioeconômicos, asma, rinite, história familiar de atopia e atividade física. Posteriormente realizou-se avaliação clínica, antropométrica e testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos (TCLI). Coleta de exames laboratoriais e espirometria aconteceram no prazo máximo de uma semana.

Foram considerados asmáticos aqueles com diagnóstico clínico realizado por alergista pediátrico e cujos responsáveis responderam positivamente à pergunta “Seu filho teve sibilos (chiado no peito) nos últimos 12 meses?” segundo o módulo asma do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) validado para crianças brasileiras<sup>8</sup>.

A asma foi classificada de acordo com as recomendações do Global Initiative for Asthma 2012 (GINA) conforme segue: 1) controlada: sintomas diurnos/necessidade de resgate  $\leq 2x$ /semana, ausência de limitação de atividades e de sintomas noturnos/despertares e pico de fluxo expiratório (PFE) ou volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) normais; 2) parcialmente controlada: na presença de qualquer uma dessas manifestações: sintomas

diurnos e/ou necessidade de resgate  $\geq 2x$ /semana, qualquer limitação de atividades e/ou sintomas noturnos/despertares e PFE ou VEF1  $< 80\%$  do previsto e 3) não controlada: 3 ou mais manifestações da asma parcialmente controlada, considerando-se pelo menos o período das últimas 4 semanas<sup>9</sup>.

O diagnóstico clínico de rinite foi realizado a partir da resposta positiva dos responsáveis à pergunta “Nos últimos 12 (doze) meses, seu (sua) filho (a) teve algum problema com espirros ou coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava resfriado ou gripado?” do módulo rinite do ISAAC, validado para nossa cultura<sup>10</sup>.

A história familiar de atopia foi definida como positiva na presença de parente de primeiro grau com asma, rinite ou dermatite atópica. A presença de atopia foi determinada pela positividade à pelo menos um TCLI para aeroalérgenos.

Foram classificados como: 1) sedentários: muito pouco exercício, como andar ou correr menos que 1 km/dia e que, quando não estavam na escola, gastavam a maior parte do tempo sentado, assistindo à televisão ou lendo; 2) ativos: realização de algum exercício, como andar ou correr pelo menos 1 a 2 km/dia, e quando não estavam na escola, gastavam mais seu tempo em jogos ativos do que em leitura ou televisão<sup>11</sup>.

A pesagem das crianças foi realizada sem sapatos e com roupas leves, em balança digital calibrada, da marca Filizola (Filizola, SP, Brasil), com resolução de 100g, e suas estaturas foram medidas sem sapatos, em estadiômetro de parede (Tonelli, SC, Brasil), com resolução de 1mm.

A medida da circunferência da cintura (CC) foi tomada na altura das cristas ilíacas, ao final de uma expiração normal, seguindo as recomendações do NHANES III, com fita antropométrica milimetrada<sup>12</sup>.

Os dados antropométricos foram analisados de acordo com as curvas de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC: peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros) da OMS de 2007. Para definir eutrofia, o critério estabelecido foi o de IMC por idade e sexo entre  $-2DP$  (desvio-padrão) e  $\leq +2DP$ , para definir obesidade,  $\geq +2DP$  e obesidade grave  $> +3DP$ <sup>13</sup>.

Para avaliação da CC, os padrões de referência foram os do National Center of Health and Survey (NCHS) de 2000, considerando como normais as medidas abaixo do percentil 90 para idade e sexo da tabela que combina etnias<sup>12</sup>.

Foram incluídos no questionário dados sócio-demográficos dos responsáveis da criança. Para determinação do perfil socioeconômico da família do paciente, foram utilizados os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) de 2012<sup>14</sup>.

Os seguintes exames laboratoriais foram coletados após 12 horas de jejum: hemograma completo (incluindo a contagem de eosinófilos e neutrófilos), glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, insulina, leptina, adiponectina, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ . Para os cinco primeiros, foram utilizados métodos laboratoriais automatizados rotineiros, no Laboratório de Análises Clínicas do HUPE-UERJ. Os demais foram realizados no Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular da UERJ.

As interleucinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) e adipocinas (leptina e adiponectina) foram dosadas utilizando o equipamento Luminex 200 (Luminex Corporation, Austin, TX, EUA), aplicando-se a metodologia para análise simultânea de múltiplos analitos (*multiplexing*). Todos os exames foram feitos em duplicata. Os *kits* utilizados para as citocinas foram do fabricante Life Technologies (Ultrasensitive Magnetic Custom Luminex kit, ref LCU0005M) e para as adipocinas *kits* do fabricante EMD Millipore (Leptina - Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2, cat n° HADK2MAG-61K e Adiponectina - Human Adipokine Panel 1, cat no HADK1MAG-61K). Os valores de citocinas, adiponectina e leptina foram descritos, respectivamente, em pg/mL,  $\mu$ g/mL e ng/mL.

Na avaliação da atopia, os seguintes extratos alergênicos padronizados (Immunotech®, Rio de Janeiro, Brasil) foram utilizados nos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para aeroalérgenos: ácaros da poeira domiciliar *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*, epitélio de cão e de gato e baratas (*Periplaneta Americana* e *Blatella Germanica*). Os controles positivo e negativo utilizados foram respectivamente cloridrato de histamina (1mg/ml) e solução salina. O teste foi realizado por um único pesquisador, utilizando a técnica de Pepys modificada<sup>15</sup>.

Para avaliação funcional pulmonar, foram realizadas espirometrias simples e com teste broncodilatador. As medidas foram obtidas utilizando-se o HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA), seguindo-se as normas de procedimento e interpretação<sup>16</sup>. Os resultados da função pulmonar foram expressos como o percentual dos valores previstos para crianças brasileiras<sup>17</sup>. Todas as avaliações foram realizadas por um único pneumologista.

As variáveis foram descritas através de suas distribuições de frequência, médias e respectivos DP de acordo com suas características. Para comparação de médias das variáveis contínuas entre os dois grupos de asmáticos e os quatro grupos de estudo foram utilizados respectivamente o teste t-Student e análise de variância através do teste de Tukey. Para comparação da distribuição das variáveis categóricas entre os grupos de asmáticos foram utilizados o teste Qui-quadrado, *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Modelos de regressão logística foram criados para verificação de possíveis fatores confundimento. Correlações entre as variáveis espirométricas, citocinas, Z score de IMC (ZIMC) e CC foram avaliadas através da correlação linear de Pearson. As mesmas análises foram conduzidas separadamente para meninos e meninas. As análises foram realizadas através do software estatístico SPSS para Windows, versão 20.0 (IBM, Armonk, NY, EUA). Considerou-se o nível de significância de 0,05 para todos os testes realizados.

### 3) Resultados

No período entre março de 2013 e agosto de 2015, foram estudadas 79 crianças que foram distribuídas entre os 4 grupos de estudo. A Tabela 1 apresenta a distribuição por sexo e as médias de idade, ZIMC e CC nos grupos estudados. Não ocorreram diferenças significativas entre as médias de ZIMC ( $p=0,46$ ) e CC ( $p=0,32$ ) entre meninos e meninas.

A Tabela 2 compara as principais características clínicas, socioeconômicas e estilo de vida entre os dois grupos de asmáticos. Não ocorreram diferenças estatísticas em relação à presença de rinite, história familiar de atopia e TCLI, que apresentaram positividade respectivamente de 81,8% e 80% entre ANO e AO.

Por outro lado, a comparação do critério de gravidade clínica entre os grupos de asmáticos revelou que, entre os ANO, apenas 14,3% apresentavam asma parcialmente controlada/não controlada, enquanto que este percentual entre os AO foi de 45% (OR=4,99; IC95% 1,08-22,14;  $p=0,043$ ). Esta associação manteve-se significativa mesmo quando ajustada pelo sexo, idade e as demais variáveis categóricas do estudo (Tabela 2). A Tabela 3 demonstra os principais resultados das provas funcionais entre os asmáticos. Não foram observadas diferenças estatísticas na distribuição das médias dos valores espirométricos entre os dois grupos.

A Tabela 4 mostra a comparação entre as concentrações séricas de citocinas, celularidade sanguínea e adipocinas nos quatro grupos estudados. Não foram observadas diferenças significativas das médias das citocinas avaliadas. A concentração de adiponectina foi mais elevada entre os NANO e nos ANO em relação aos obesos, asmáticos ou não, porém sem alcançar significância estatística. Por outro lado, os valores médios de leptina foram significativamente maiores nos obesos do que nos demais participantes, independentemente da presença de asma. Estes resultados mantiveram significância quando analisamos separadamente meninos ( $p < 0,001$ ) e meninas ( $p = 0,018$ ).

Não ocorreram correlações significativas entre as variáveis espirométricas e o ZIMC em todos participantes. O mesmo ocorreu quando utilizamos a CC (resultados não demonstrados). A leptina correlacionou-se positivamente com o ZIMC ( $r = 0.706$ ;  $p < 0.001$ ) e com a CC ( $r = 0.804$ ;  $p < 0.001$ ), enquanto a adiponectina correlacionou-se negativamente com o ZIMC ( $r = -0.462$ ;  $p = 0.001$ ) e com a CC ( $r = -0.361$ ;  $p = 0.013$ ).

Eosinofilia média significativamente mais elevada foi observada entre NANO em relação aos NAO, entretanto não ocorreram diferenças nesta medida entre os dois grupos de asmáticos ( $p = 0,31$ ).

#### **4) Discussão**

A literatura médica atual mostra que a associação entre asma e obesidade continua tema de controvérsia, especialmente em crianças. Deste modo, procuramos avaliar as relações entre estas DCNT de forma ampla, analisando aspectos clínicos, laboratoriais e espirométricos.

Nosso estudo não mostrou diferenças em relação à presença de rinite, história familiar de atopia, eosinofilia e neutrofilia entre os dois grupos de asmáticos. Estes resultados, associados à elevada positividade do TCLI nos dois grupos, considerado um bom marcador de atopia, sugerem que em nossa amostra o padrão fenotípico predominante foi do tipo T helper (Th) 2, mostrando um perfil inflamatório semelhante entre as crianças asmáticas, obesas ou não.

Recentemente têm se questionado se haveriam fenótipos inflamatórios distintos que caracterizam o asmático obeso e o asmático eutrófico. Diferentemente da asma atópica

“clássica” da infância caracterizada por um fenótipo Th 2 com níveis elevados de IL-4, IL-5 e IL-13<sup>156</sup>, a asma associada à obesidade teria um padrão linfocitário Th 1, que se associaria com níveis elevados de TNF- $\alpha$ , IFN-  $\gamma$  e IL-6<sup>161</sup>. Estudos realizados em adultos obesos asmáticos mostraram inflamação das vias aéreas com padrão predominantemente Th1, não eosinofílico e com neutrofilia significativa<sup>87</sup>. Os resultados em crianças são mais controversos. Visness e cols mostraram uma associação da asma com obesidade mais forte na ausência de atopia<sup>89</sup>. Por outro lado, Yoo e cols relataram que crianças com excesso de peso eram mais propensas a serem atópicas em comparação com as eutróficas, sugerindo que a atopia mediaria o efeito da adiposidade na asma<sup>164</sup>.

Não foram demonstradas diferenças no padrão inflamatório de citocinas entre os participantes do estudo, independente da presença de obesidade. Do mesmo modo, não houve diferenças nesta distribuição entre os grupos de asmáticos, seja nas citocinas associadas à resposta Th2 (IL-4, IL-5), assim como naquelas associadas à resposta Th1 (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8). Também não houve correlação significativa das citocinas com as medidas antropométricas, como ZIMC e CC. A localização do excesso de adiposidade é um forte determinante de risco cardiometabólico. Nesse sentido, a deposição central do excesso de peso tem se mostrado um forte preditor de risco de morbi-mortalidade em comparação com a obesidade geral, definida pelo IMC<sup>182</sup>. Resultado semelhante foi observado em estudo realizado por Rastogi e cols que mostrou que não houve aumento da inflamação das vias aéreas ou sistêmica, através das medidas de óxido nítrico exalado, eosinófilos no escarro, proteína C-reativa plasmática e IL-6, em crianças e adolescentes de 8 a 17 anos com asma e obesidade<sup>162</sup>.

Embora não tenha ocorrido diferença significativa nas concentrações de adipocinas entre os dois grupos de asmáticos, as diferenças encontradas nos níveis séricos de leptina e adiponectina entre os obesos em relação aos demais participantes do estudo reforçam a qualidade da seleção da amostra em função de suas medidas antropométricas. Em geral, os níveis séricos de leptina correlacionam-se positivamente com o IMC e refletem a massa de gordura corporal, apresentando-se aumentados nos estados de sobrepeso e obesidade, enquanto a adiponectina está reduzida nos mesmos<sup>129</sup>.

Um importante achado de nosso estudo foi a diferença significativa na avaliação clínica do controle da doença entre os dois grupos de asmáticos. Por outro lado, não houve diferença nos padrões espirométricos entre ANO e AO. Esse achado objetivo, sugere que

fatores extra-pulmonares seriam responsáveis pelo perfil mais sintomático dos obesos. Em estudo publicado em 2013, Sah e cols mostraram que, apesar dos obesos não terem um pior controle da asma, apresentavam mais dispneia, mais despertares noturnos, menor qualidade de vida associada à asma e maior utilização dos serviços de saúde<sup>183</sup>. Postulou-se que esse achado seria justificado por alterações na parede torácica encontradas em pacientes obesos. Estudo realizado com participantes do NHANES III mostrou que apesar do relato de asma, dispneia e uso de broncodiladores após exercícios serem mais frequentes em indivíduos obesos, estes apresentaram menor possibilidade de obstrução de fluxo aéreo do que não obesos, sugerindo que um substancial número de obesos que se auto-referem como asmáticos, não o são verdadeiramente, além de serem inapropriadamente tratados<sup>184</sup>. Estudo recente de Carpio e cols mostrou que alguns indivíduos obesos com diagnóstico auto-referido de asma, mas sem evidências atual ou anterior de limitação do fluxo aéreo, reversibilidade brônquica, ou hiper-responsividade das vias respiratórias, podem apresentar um aumento da percepção do grau de dispneia durante o exercício, possivelmente associada à inflamação sistêmica e à ventilação excessiva para demandas metabólicas relacionadas à obesidade<sup>185</sup>.

Não houve diferença no nível de atividade física entre obesos e eutróficos. Esse dado é importante, uma vez que poderia gerar um viés de confusão. Tanto crianças com asma como crianças obesas podem apresentar intolerância ao exercício ou comportamento sedentário. Estas entidades são muitas vezes difíceis de separar e pode haver confusão entre intolerância ao exercício relacionada à asma e ao mau condicionamento físico<sup>186</sup>. Também não houve diferença na classificação socioeconômica dos dois grupos, evitando-se assim possíveis vieses de informação por parte dos responsáveis.

Estudos longitudinais têm evidenciado um risco crescente para o desenvolvimento de asma na infância em meninos, diferentemente do que ocorre na adolescência, período a partir do qual a doença predomina no sexo feminino<sup>187</sup>. Estudos anteriormente realizados no Rio de Janeiro apresentaram resultados controversos em relação a este aspecto<sup>3</sup>. Entretanto, não encontramos nenhum efeito modificador do gênero sobre a associação entre asma e obesidade em nossa amostra. Possivelmente nossos resultados em relação a este aspecto refletem em parte o desenvolvimento puberal de nossa amostra, propositadamente selecionada para evitar possíveis influências hormonais sobre as análises laboratoriais.

O presente estudo apresenta algumas limitações que podem influenciar a generalização de seus resultados, como a seleção não aleatória e o tamanho amostral. Além disso, o desenho

transversal impede a inferência de causalidade. Entretanto, em função da escassez de estudos brasileiros sobre os diversos aspectos clínicos, funcionais e inflamatórios da associação entre asma e obesidade na faixa etária estudada, torna-se relevante.

## **5) Conclusões**

Em conclusão, a asma associada à obesidade apresentou um perfil inflamatório semelhante ao encontrado na asma em crianças não obesas. Não ocorreram diferenças nos padrões espirométricos entre ANO e AO, embora a gravidade clínica da doença tenha sido significativamente maior nestes últimos. As possíveis implicações clínicas para estes achados sugerem que o tratamento padrão com corticosteroides inalatórios pode ser empregado da forma habitualmente recomendada em crianças asmáticas obesas. Além disso, medidas objetivas como os testes da função pulmonar, devem ser priorizadas para se evitar um possível hipertratamento desse grupo, uma vez que a sintomatologia mais exuberante pode não estar relacionada exclusivamente à asma. Estudos maiores e prospectivos devem ser realizados para confirmar nossos achados.

## **Agradecimentos**

O projeto recebeu Auxílio à Pesquisa (APQ1) da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), processo E-26/111.483/201.

Agradeço à MSc., PhD. Maria das Graças Coelho de Souza, pela colaboração pronta e generosa na realização das dosagens das citocinas.

## Referências bibliográficas

- 1- Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91:30-5
- 2- UNICEF, WHO, World Bank. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF-WHO-World Bank joint child malnutrition estimates. UNICEF, New York; WHO, Geneva; World Bank, Washington DC: 2015.
- 3- Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 (Suppl II): ii64-ii74.
- 4- Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Chondronikola M et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:77–105.
- 5- 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;14:222–31.
- 6- Stenius-Aarniala, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long terms effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-32.
- 7- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911–9.
- 8- 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. *Investig Allergol Clin Immunology* 1998; 8(6):376-82.
- 9- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma (GINA) 2015*. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- 10- Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Sole D. International Study Of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*, 2001; 12:95-101.

- 11- Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children. *JAMA*. 1998; 279(12): 938-42.
- 12- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145:439-44.
- 13- de Onis M, Onyango AW, Borghi E. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:660-7.
- 14- ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - 2012. Dados com base no Levantamento Sócio Econômico 2010 - IBOPE. Disponível em: <http://www.abep.org/>.
- 15- Allergen skin Testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 636-7.
- 16- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
- 17- Malozzi MC. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo. 1995. 124f. Tese (Doutorado em Pediatria) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1995.
- 18- Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-  $\gamma$  in airway CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(3): 224-30.
- 19- Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med*. 2007; 262(4): 408-14.
- 20- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J*. 2011; 38:594–602.
- 21- Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, 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; 47:822–829.

- 22- Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu JH, et al. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 154:42–48.
- 23- Ali O, Cerjak D, Kent JW, James R, Blangero J, Zhang Y. Obesity, Central Adiposity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: a Family-based Study. *Pediatric obesity* 2014; 9(3): 58-62.
- 24- Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB, Rubinstein A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest*. 2012; 141:895–905.
- 25- Sah PK, Gerald Teague W, Demuth KA, Whitlock DR, Brown SD, Fitzpatrick AM . Poor asthma control in obese children may be overestimated because of enhanced perception of dyspnea. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; (1):39-45.
- 26- Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477-81.
- 27- Carpio C, Villasante C, Galera R, Romero D, de Cos A, Hernanz A, et al. Systemic inflammation and higher perception of dyspnea mimicking asthma in obese subjects. *J Allergy ClinImmunol*. 2016; 137(3):718-726
- 28- Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012
- 29- Castro-Rodriguez JA, Holberg JC, Morgan JW, Wrigth AL, Martinez FD. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who became overweight or obese during the school years. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163:1344-9
- 30- Kuschnir FC, Cunha AJL. Association of Overweight with Asthma Prevalence in Adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *J Asthma* 2009; 46:928-32.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e antropométricas da amostra. Rio de Janeiro, 2013-15

<b>Variáveis</b>	<b>Não Obesos Não Asmáticos (n=16)</b>	<b>Obesos Não Asmáticos (n=21)</b>	<b>Não Obesos Asmáticos (n=22)</b>	<b>Obesos Asmáticos (n=20)</b>	<b>p*</b>
Sexo					
Feminino	7 (56,2%)	10 (47,6%)	5 (22,7%)	9 (45%)	
Masculino	9 (43,8%)	11(52,4%)	17 (77,3%)	11 (55%)	
Idade (anos)	8,42±1,53	8,94±1,39	7,87±1,73	8,38±1,60	0,19
Z escore de IMC <sup>a</sup>	0,27±0,78	3,04±0,65	-0,14±0,84	2,87±0,64	<0,0001
CC (cm) <sup>b</sup>	59,9±5,55	85,3±15,0	56,6±6,07	79,0±12,7	<0,0001

\*Análise de variância, Teste de Tukey; a: Z escore de índice de massa corporal, b: circunferência de cintura

Tabela 2 - Comparação das características clínicas e sócio-demográficas entre os dois grupos de asmáticos. Rio de Janeiro 2013-15

Variáveis	Asmáticos		Asmáticos Obesos		OR (IC 95%) <sup>a</sup>	p	ORa (IC 95%) <sup>b</sup>	p
	N 22	%	N 20	%				
Rinite	19	86,4	16	80,0	0,63 (0,12-3,2)	0,44	0,44 (0,04-4,4)	0,48
História Familiar de Atopia	21	95,5	19	95,0	0,90 (0,05-15,4)	0,73	5,3(0,58-47,8)	0,08
TCLI positivo <sup>c</sup>	18	81,8	16	80,0	1,18 (0,23-6,11)	0,58	3,3 (0,31-36,0)	0,31
<b>Atividade física</b>								
Ativo	12	70,6	12	60	0,62 (0,15-2,4)	0,73	1,5(0,2-11,5)	0,67
Sedentário	5	29,4	8	40				
<b>Nível Sócio-Econômico</b>								
Classes C-D-E	13	68,4	11	55	0,56 (0,15-2,0)	0,51	0,3 (0,05-2,0)	0,23
Classes A-B	6	31,6	9	45				
<b>Classificação Asma</b>								
Controlada	18	85,7	11	55	4,9 (1,08-22,1)	0,043	18,3(1,23-271)	0,035
Parcialmente Controlada/Não Controlada	3	14,3	9	45				

<sup>a</sup> Teste Qui-quadrado, OR;Odds Ratio; IC95%:Intervalo de Confiança de 95%; <sup>b</sup> Regressão logística entre as variáveis categóricas ajustadas pelo sexo e idade, ORa:Odds Ratio ajustada;<sup>c</sup> teste cutâneo de leitura imediata positivo

Tabela 3 - Comparação das variáveis espirométricas entre os dois grupos de asmáticos. Rio de Janeiro 2013-15

<b>Variáveis</b>	<b>Asmáticos</b>	<b>Asmáticos obesos</b>	<b>p§</b>
CVF(%)	92,8±13,1	89,1±11,8	0,34§
VEF1(%)	89,4±15,6	85,9±13,4	0,45§
VEF1/CVF(%)	95,5±11,1	94,7±10,3	0,82§
FEF2575(%)	94,4±33,1	82,1±24,2	0,18§

§ Teste t-Student. CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; FEF2575: fluxo expiratório forçado entre 25-75%

Tabela 4 – Comparação de citocinas, adipocinas e celularidade sanguínea entre os quatro grupos do estudo . Rio de Janeiro, 2013-15

<b>Variáveis</b>	<b>Não Obesos Não Asmáticos</b>	<b>Obesos Não Asmáticos</b>	<b>Não Obesos Asmáticos</b>	<b>Obesos Asmáticos</b>	<b>p§</b>
TNF- $\alpha$	0,18 $\pm$ 0,42	2,363 $\pm$ 7,02	0,038 $\pm$ 0,08	0,016 $\pm$ 0,05	0,25
IL-6	0,3 $\pm$ 0,39	1,58 $\pm$ 1,97	1,0 $\pm$ 2,0	4,26 $\pm$ 9,28	0,12
IL-4	0,1 $\pm$ 0,21	2,01 $\pm$ 6,57	0,051 $\pm$ 0,14	0,04 $\pm$ 0,14	0,31
IL-5	0,20 $\pm$ 0,45	0,28 $\pm$ 0,51	0,47 $\pm$ 0,75	0,817 $\pm$ 1,53	0,32
IL-8	11,14 $\pm$ 9,05	8,62 $\pm$ 7,36	8,33 $\pm$ 11,5	8,44 $\pm$ 7,07	0,87
Adiponectina	49,9 $\pm$ 33,3	30,2 $\pm$ 41,6	63,1 $\pm$ 46,4	32,5 $\pm$ 23,6	0,074
Leptina	3,12 $\pm$ 3,77	23,5 $\pm$ 15,2	2,93 $\pm$ 2,45	16,57 $\pm$ 13,10	<0,0001
Neutrófilos	3236 $\pm$ 966	3946 $\pm$ 2526	4819 $\pm$ 2634	5175 $\pm$ 2432	0,38
Eosinófilos	489 $\pm$ 333	246 $\pm$ 158	371 $\pm$ 238	439 $\pm$ 183	0,016

§ Análise de variância, Teste de Tukey. TNF: fator de necrose tumoral (sigla do inglês: tumor necrosis factor); IL: interleucina.

**ANEXO A** – Definições para classificação do Z score de IMC, pressão arterial e perfil lipídico

Definição de magreza, eutrofia, sobrepeso e obesidade de crianças de 0 a 5 anos e maiores que 5 anos

	Crianças de 0-5 anos	Crianças maiores de 5 anos
Magreza	IMC <sup>a</sup> menor que percentil 3 ou ZIMC <sup>b</sup> menor que - 2	IMC menor que percentil 3 ou ZIMC menor que - 2
Eutróficos	IMC entre os percentis 3 e 85 ou ZIMC entre -2 e +1	IMC entre os percentis 3 e 85 ou ZIMC entre -2 e +1
Risco de sobrepeso	IMC entre percentis 85 e 97 ou ZIMC entre +1 e +2	-
Sobrepeso	IMC entre os percentis 97 e 99,9 ou ZIMC entre +2 e +3	IMC entre os percentis 85 e 97 ou ZIMC entre +1 e +2
Obesidade	IMC percentil maior que 99,9 ou ZIMC maior que +3	IMC entre os percentis 97 e 99,9 ou ZIMC entre +2 e +3
Obesidade grave	-	IMC acima do percentil 99,9 ou Z-IMC maior que +3
a: índice de massa corporal, b: Z score de índice de massa corporal		

Classificação da pressão arterial em crianças e adolescentes

Pressão arterial normal	PAS <sup>a</sup> e PAD <sup>b</sup> < percentil 90 para altura
Pré-hipertensão	PAS e/ou PAD ≥ percentil 90 e < percentil 95; ou sempre que PA estiver > 120x80mmHg
Hipertensão estágio 1	PAS e/ou PAD em percentis entre 95 e 99 acrescido de 5mmHg

Hipertensão estágio 2	PAS e/ou PAD em percentis maior que 99 e acrescido de 5mmHg
a: pressão arterial sistólica, b: pressão arterial diastólica	

Valores de referência lipídica propostos para a faixa etária de 2 a 19 anos

	Desejável	Limítrofe	Alterado
Colesterol Total	< 150 mg/dL	150-169 mg/dL	≥ 170 mg/dL
LDL <sup>a</sup>	< 100mg/dL	100 a 129 mg/dL	≥ 130 mg/dL
HDL <sup>b</sup>	HDL ≥ 45 mg/dL	-	< 45mg/dL
Triglicerídeos	< 100mg/dL	100 a 129 mg/dL	≥ 130 mg/dL
a: lipoproteína de baixa densidade, b: lipoproteína de alta densidade			

## ANEXO B – Definição para classificação econômica

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”. A divisão de mercado definida abaixo é de **classes econômicas**.

### SISTEMA DE PONTOS

#### Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

#### Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Fundamental 1 Incompleto	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Fundamental 1 Completo / Fundamental 2 Incompleto	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental 2 Completo/ Médio Incompleto	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio Completo/ Superior Incompleto	4
Superior completo	Superior Completo	8

### CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – 2012 – www.abep.org – abep@abep.org  
Dados com base no Levantamento Sócio Econômico 2010 - IBOPE

1

### RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (Valor Bruto em R\$)
		2010
A1	42 a 46	12.926
A2	35 a 41	8.418
B1	29 a 34	4.418
B2	23 a 28	2.565
C1	18 a 22	1.541
C2	14 a 17	1.024
D	8 a 13	714
E	0 a 7	477

## ANEXO C – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em pesquisa



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Rio de Janeiro, 22 de agosto de 2012

Do: Comitê de Ética em Pesquisa  
Prof. Wille Oigman  
Para: Aut. Isabel Rey Madeira  
Registro CEP/HUPE: 1732/2007 (este número deverá ser citado nas correspondências referentes ao projeto)  
CAAE: 0020.0.228.000-07

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto após avaliação aprovou o novo projeto "ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE NA INFÂNCIA: PADRÃO INFLAMATÓRIO, CLÍNICO E FUNCIONAL" como adendo ao projeto " NÍVEIS DE INSULINA, LEPTINA, ADIPONECTINA E OUTROS FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS OBESAS E COM RISCO PARA OBESIDADE".

Atenciosamente,

Prof. Wille Oigman  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
HUPE/UERJ

**ANEXO D** – Confirmação da submissão do artigo

Em 14 de março de 2016:

Ms. Ref. No.: JPED-D-16-00143

Title: Asma e obesidade na infância: Padrões inflamatórios, clínicos e funcionais

Jornal de Pediatria

Dear Dr. Leticia Nabuco de Oliveira Madeira,

Your submission "Asma e obesidade na infância: Padrões inflamatórios, clínicos e funcionais" has been assigned manuscript number JPED-D-16-00143.

Thank you for submitting your work to Jornal de Pediatria.

Kind regards,

Cristine Henderson Severo

Receiving Ed/Office

Jornal de Pediatria