

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNANBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA
E DO ADOLESCENTE



FABIANA CAVALCANTI VIEIRA

RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM
OBESOS ASMÁTICOS: ESTUDO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES

RECIFE, 2018

FABIANA CAVALCANTI VIEIRA

RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM OBESOS
ASMÁTICOS: ESTUDO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Tese apresentada para defesa do
Doutorado do Programa de Pós-graduação em
Saúde da Criança e do Adolescente do Centro
de Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Pernambuco, como requisito para obtenção
do título de Doutor em Saúde da Criança e do
Adolescente.

Área de concentração: Abordagens Quantitativas em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Co-orientador: Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto

Colaboradora: Dra. Virgínia Maria Barros de Lorena

RECIFE, 2018

Catálogo na Fonte

Bibliotecária: Mônica Uchôa- CRB4-1010

V658r	<p>Vieira, Fabiana Cavalcanti. Resistência de vias aéreas e inflamação em obesos asmáticos: estudo em crianças e adolescentes / Fabiana Cavalcanti Vieira. – 2018. 98 f.: il.; tab.; 30 cm.</p> <p>Orientador: Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Recife, 2018.</p> <p>Inclui referências, apêndices e anexos.</p> <p>1. Obesidade. 2. Asma. 3. Mecânica respiratória. 4. Oscilometria. 5. Inflamação. I. Sarinho, Emanuel Sávio Cavalcanti (Orientador). II. Título.</p>	
618.92	CDD (23.ed.)	UFPE (CCS2018-187)

FABIANA CAVALCANTI VIEIRA

Resistência de vias aéreas e inflamação em obesos-asmáticos: estudo em crianças a adolescentes

Tese aprovada em: 21/02/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof
. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof
a. Dra. Daniella Cunha Brandão (Examinadora externa)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof
. Dr. José Ângelo Rizzo (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof.
Prof. Dra. Lívia Barboza de Andrade (Examinadora Externa)
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP

Prof
a. Dra. Patrícia Gomes de Matos Bezerra (Examinadora externa)
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP

Recife, 2018

Aos meus pais, que mesmo com toda dificuldade não mediram esforços para me proporcionar uma boa educação e preparo para a vida. Não teria conseguido sem vocês.

Ao meu marido que esteve comigo em todos os momentos para que eu pudesse concluir mais essa etapa. Espero agora me dedicar com muito amor a nossa nova família.

Ao meu filho Arthur, tão esperado e planejado. Todo o esforço dedicado foi pensando em seu futuro, meu amor. E a você dedico o meu amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me fazer acreditar que esse sonho seria realizado e por me dar forças para mesmo nas muitas dificuldades, eu conseguisse continuar.

Aos meus pais, Heriberto (*in memoriam*) e Teresa, os verdadeiros responsáveis pela minha educação, principalmente pela minha vida, nunca terei como agradecer todo incentivo que foi dado durante todos esses anos.

Às minhas irmãs, Isabela e Erika, pelo incentivo sempre dado em todas as etapas da minha vida.

Ao meu marido, Edgar, companheiro de todas as horas, obrigada pela compreensão durante toda essa trajetória e desculpa pela minha ausência muitas vezes. Te amo.

Ao meu filho, Arthur, obrigada por surgir justamente neste momento, no qual precisava de paz e serenidade. E desculpas pelos poucos momentos de angústia, mas que foram imediatamente cessados quando sentia os seus chutinhos.

Ao meu orientador, Dr. Emanuel Sarinho, obrigada pelos momentos de aprendizado, pelo tempo gasto e pelo tempo investido, só tenho a agradecer.

Ao meu co-orientador, Dr. Décio Medeiros pela ajuda dada no laboratório de função pulmonar, pelo tempo dedicado e pelas produtivas discussões, o meu muito obrigada.

À minha colaboradora Dra. Virgínia Lorena e aos colegas do laboratório de Imunopatologia do Ageu Magalhães, Ana Karine e Mineu, vocês foram parte muito importante desta tese, obrigada pelo investimento, incentivo, pelos aprendizados durante esse tempo.

À Patricia Areias, pela disponibilidade em realizar as coletas de sangue dos pacientes.

À Dr. Ângelo Rizzo, pelas contribuições dadas ao longo deste processo, certamente foram muito construtivas.

Ao meu colega Luís Henrique, minha dupla de todas as horas, como sempre dizíamos não teríamos conseguido se não fossemos dois, muito obrigada pelo convívio.

Aos meus colegas de trabalho do PROCAPE especialmente a Carol, pelas trocas de plantões muitas vezes cansativas para você.

À minha chefe, Andrea Granjeiro, pela ajuda dada ao longo desta trajetória.

À Dra. Patrícia Bezerra e Dr. Murilo Britto e Dra Ana Carla do ambulatório de pneumologia e endocrinologia do IMIP e Dra Bárbara do ambulatório de endocrinologia e aos residentes de medicina no ambulatório de alergologia infantil do HC, pelas portas abertas, pelos incentivos e pela enorme vontade a ajudar.

Ao quinteto de uma vida toda, Andrea, Juliana, Paula, Renata e Isaura, pelo incentivo, conversas e desabafos ao longo desta jornada. Pelas alegrias compartilhadas e as tristezas amenizadas.

Às amigas Gisele, Fabianne e Daniella Cunha, vocês são meu espelho, e se estou aqui agora, sintam-se responsáveis por isso.

Às crianças, adolescentes e seus pais, vocês foram essenciais para essa pesquisa, obrigada pela disponibilidade em poder ajudar e espero que possa ter contribuído para esclarecer um pouco mais sobre as patologias investigadas.

Aos colegas do doutorado, pela harmonia nestes anos e incentivos incansáveis quando alguém de nós fraquejava.

Aos professores, pela dedicação, inspiração e ensinamentos, certamente serão para toda a vida.

Aos funcionários, Paulo e Juliene, da Pós-graduação em saúde da criança e adolescente

O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.

Cora Coralina

RESUMO

A obesidade infantil é motivo de preocupação na esfera mundial, assim como a asma associada a essa condição e suas principais características são os efeitos mecânicos e inflamatórios que possam causar na função pulmonar. É possível que o fenótipo obeso-asmático seja caracterizado por possuir efeitos mecânicos e inflamatórios da obesidade e da asma. Desta forma, parece que esse fenótipo apresenta função pulmonar mais comprometida e mecanismo inflamatório mais exacerbado que os indivíduos obesos e asmáticos. Considerando que as pesquisas neste tema são contraditórias e escassas, torna-se relevante investigar a mecânica pulmonar de crianças e adolescentes obesos-asmáticos e correlacionar com desfechos funcionais pulmonares e inflamatórios. Crianças e adolescentes obesos-asmáticos, obesos sem asma, asmáticos peso normal e eutróficos, de ambos os sexos, faixa etária de 12 a 24 anos, acompanhadas em ambulatório especializado, recrutadas por conveniência, foram submetidas à entrevista para coleta de dados: sócio-demográficos (sexo, idade, peso ao nascimento, comorbidades, medicamentos, nível de atividade física) e antropométricos (peso, altura, IMC, circunferência abdominal, percentual de gordura, índice cintura quadril, massa magra e gorda). Além de dados da função pulmonar (sistema de oscilometria de impulso (IOS) e espirometria), força muscular respiratória (manovuometria), Imunoglobulinas E (IgE) total e específica, citocinas inflamatórias (interleucina (IL) 2, IL4, IL6, IL10, TNF- α , INF- γ) e leptina através de coleta de sangue. Foram avaliados 76 crianças e adolescentes, 19 eram obesos-asmáticos. A antropometria diferiu entre os grupos, exceto a altura. O grupo obeso-asmático e obeso apresentou maiores medidas antropométricas, porém, sem diferença estatística entre eles. As medidas espirométricas (CVF, VEF1 e PEF, % predito) e de força muscular respiratória não mostraram diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$). A variável ventilação voluntária máxima (VVM) % pred apresentou valores menores nos grupos obeso com asmático ($p < 0,0001$). Ao realizar subanálise entre os grupos obesos e não-obesos, asmáticos e não-asmático VVM%pred mostrou-se reduzida em ambos os grupos e o PEF%pred no grupo asmático. As variáveis oscilométricas (Resistência (R) 5, R20, R5-R20, frequência de ressonância (Fres) e área de reatância (AX) estavam aumentadas e a elastância (Xrs5) reduzida quando comparadas nos grupos obesos com asma, obeso e asmáticos ($p < 0,007$). Ao realizar subanálise R5, R20, R5-R20, Ax e Fres ($p < 0,001$) foram maiores e Xrs5 ($p < 0,001$) menor nos grupos obesos e asmáticos. Os níveis de citocinas não diferiu estatisticamente entre os grupos. Porém houve uma tendência a níveis elevados de IL-4 no grupo asma. Na subanálise IL-4 mostrou-se aumentada ($p < 0,017$) e TNF- α DPT diminuída ($p < 0,029$) no subgrupo asma e TNF- α ($p < 0,013$) e IFN- γ DPT ($p < 0,047$) reduzidas no subgrupo obeso. A leptina mostrou-se elevada nos grupos obeso-asmático e obeso ($p < 0,0001$). Resistência de via aérea (VA) periférica estava relacionado com o aumento da circunferência abdominal no grupo obeso-asmático. Não houve associação entre parâmetros de IOS e citocinas e leptina. Crianças e adolescentes obesos-asmáticos atópicas apresentam função pulmonar semelhante a indivíduos obesos e asmáticos. A resistência de VA não é a condição predominante desta população, visto que X5Hz, estimada pela reatância do sistema respiratório, foi o único parâmetro com valores acima da normalidade no grupo obeso com asma em relação aos obesos e asmáticos. Fatores inflamatórios não parecem estar envolvidos no mecanismo de obstrução de VA e a leptina está relacionada exclusivamente no mecanismo da obesidade e não na asma.

Palavras-chave: Obesidade. Asma. Resistência de vias aéreas. Oscilometria. Inflamação.

ABSTRACT

Childhood obesity is a cause of concern worldwide, as well as the asthma associated with this condition and its main characteristics are the mechanical and inflammatory effects that may cause lung function. It is possible that the obese-asthmatic phenotype is characterized by the mechanical and inflammatory effects of obesity and asthma. In this way, it seems that this phenotype presents more compromised pulmonary function and more exacerbated inflammatory mechanism than obese and asthmatic individuals. Considering that the researches on this subject are contradictory and scarce, it is pertinent to investigate the pulmonary mechanics of obese-asthmatic children and adolescents and to correlate with functional pulmonary and inflammatory outcomes. Obese-asthmatic children, obese children without asthma, normal weight asthmatics and eutrofigs, of both sexes, aged between 12 and 24 years, accompanied in a specialized clinic, recruited for convenience, were submitted to the interview for data collection: (weight, height, BMI, waist circumference, percentage of fat, hip waist index, lean and fat mass), and socio-demographic variables (sex, age, birth weight, comorbidities, medications, level of physical activity). In addition to pulmonary function data (IOS and spirometry), respiratory muscle strength (manovacuometry), total and specific immunoglobulins E (IgE), inflammatory cytokines (interleukin (IL) 2, IL4, IL6, IL10, TNF- α , INF- γ) and leptin through blood collection. Seventy-six children and adolescents were evaluated, 19 were obese-asthmatics. Anthropometry differed between groups except height. The obese-asthmatic and obese group presented greater anthropometric measurements, however, without statistical difference between them. Spirometric measurements (FVC, FEV1 and PEF,% predicted) and respiratory muscle strength didn't show statistical difference between the groups ($p > 0.05$). The variable maximum voluntary ventilation (MVV)% pred presented lower values in the obese and asthmatic groups ($p < 0.0001$). When performing subanalysis between the obese and non-obese groups, asthmatics and non-asthmatic MVV% pred was reduced in both groups and the PFD% pred in the asthmatic group. The oscillometric variables (Resistance (R) 5, R20, R5- R 20, R 5, R 5, resonance frequency (Fres), and reactance area (AX) were increased and the elastance (Xrs5) reduced when compared in the obese-asthmatic, obese and asthmatic groups ($p: 0.007$) R20, Ax and Fres ($p < 0.001$) were higher and Xrs5 ($p < 0.001$) were lower in the obese and asthmatic groups. ($p: 0.017$) and reduced TNF- α DPT ($p: 0.029$) in the asthmatic subgroup and reduced TNF- α ($p: 0.013$) and IFN- γ DPT ($p: 0.047$) in the obese subgroup, and leptin was elevated in the obese-asthmatic and obese groups ($p < 0.0001$). with an increase in abdominal circumference in the obese-asthmatic group. There was no association between IOS parameters and cytokines and leptin. Children with obese-asthmatic atopic adolescents present pulmonary function similar to obese and asthmatic individuals. Airway resistance (AR) is not the predominant condition of this population, since X5Hz, estimated by the reactance of the respiratory system, was the only parameter with values above normal in the obese group with asthma in relation to the obese and asthmatics. Inflammatory factors do not appear to be involved in the mechanism of AR obstruction and leptin is exclusively related to the mechanism of obesity and not asthma.

Keywords: Obesity. Asthma. Airways resistance. Oscillometry. Inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág.
Figura 1 - Obesidade com alteração do volume pulmonar devido alteração na estrutura do músculo	25
Figura 2 – Modelo teórico: Obesidade x Fatores Mecânicos x Asma.	26
Figura 3 – Modelo teórico: Obesidade x Fatores Inflamatórios x Asma	30
Figura 4 - Representação gráfica das onda mecânicas sobreposta às ondas de fluxo e pressão durante uma respiração basal na oscilometria de impulso	32
Figura 5 – Sistema de oscilometria de impulso	32
Figura 6 - Valores de reatância em indivíduos normais que mostra a capacitância “C” e a inertância “I” da reatância, área de reatância e (AX) e frequência de ressonância (Fres). Figura 6 - Representação gráfica dos padrões de interpretação do IOS.	34
Figura 7– Representação gráfica dos padrões de interpretação do IOS	36
Figura 8 - Modelo Teórico Inicial da Tese	37
Figura 9 – Fluxograma de coleta de dados	47
Figura 10 - Comparação dos níveis da citocina IL-2, IL-4 nos grupos obeso com asma, asma, obeso sem asma e eutróficos	57
Figura 11 - Comparação dos níveis da citocina IL-6, 10 nos grupos obeso com asma, asma, obeso sem asma e eutróficos.	58
Figura 12 - Comparação dos níveis da citocina TNF – α e IFN - γ , intergrupos obeso-asmático, obeso, asmático e controle	59
Figura 13 – Correlação entre a variável R5-R20 e IMC, circunferência abdominal e índice cintura-quadril com toda a população do estudo.	61
Figura 14 – Correlação entre a variável Fres e percentual de gordura, circunferência abdominal e índice cintura-quadril com toda a população do estudo.	61
Figura 15 - Correlação entre a variável Xrs5 percentual do predito e índice cintura-quadril com toda a população do estudo.	62
Figura 16 – Correlação entre a variável R5-R20 e circunferência abdominal no grupo obeso com asma.	62
Figura 17 – Correlação entre a variável Xrs5 percentual do predito e TNF- α sem estímulo no grupo obeso-asmático.	63
Figura 18 – Modelo teórico final da tese	81
Quadro 1 – Descrição das variáveis	40

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 – Resultados do ImmunoCAP®	47
Tabela 2. Características sócio-demográficas dos grupos obeso-asmático, obeso, asmático e saudável.	49
Tabela 3. Características antropométricas dos grupos obeso-asmático, obeso, asmático e saudável	50
Tabela 4. Variáveis de função pulmonar avaliada pela espirometria e manovacuometria nos grupos obeso-asmático, obeso, asmático e saudável	52
Tabela 5. Variáveis de função pulmonar avaliada pela oscilometria de impulso nos grupos obeso-asmático, obeso, asmático e controle	53
Tabela 6. Número e percentual de crianças e adolescentes que apresentaram resposta positiva após administração do broncodilatador nas variáveis oscilométricas e espirométricas.	54
Tabela 7. Número e percentual de crianças e adolescentes que se encontram acima dos valores de normalidade para as variáveis oscilométricas e abaixo dos valores de normalidade para as variáveis espirométricas.	55
Tabela 8. Níveis de leptina nos grupos obeso com asma, obeso sem asma, asma e eutróficos.	60
Tabela 10. Correlação leptina com grupo obeso com asma e toda população do estudo	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS – Organização mundial de saúde
IMC – índice de massa corpórea
Th2 – *T helper 2*
IL – interleucina
TNF- α – fator de necrose tumoral alfa
IFN- γ – interferon gama
Pimáx – pressão inspiratória máxima
Pemáx. – pressão expiratória máxima
IgE – Imunoglobulina E
VAS – vias aéreas superiores
CD4+T – *cluster of differentiation 4*
Th1 – *T helper 1*
CVF – capacidade vital forçada
VRE – volume de reserva expiratório
CRF – capacidade residual funcional
VEF1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo
CPT – capacidade pulmonar total
VR – volume de reserva
VEF1/CVF – índice de tiffaneu
O₂ – oxigênio
RVA – resistência de via aérea
PCR – proteína C reativa
TNFR1 – fator de necrose tumoral receptor 1
TNFR2 – fator de necrose tumoral receptor 2
TOF – técnica de oscilação forçada
IOS – impulse oscillometry system
Zrs – impedância do sistema respiratório
Rsr – resistência de vias aéreas
Xrs – reatância do sistema respiratório
Fres – frequência de ressonância
AX – área de reatância
LSN – limite superior do normal

IMIP – Instituto de medicina integral Prof. Fernando Figueira
ONU – Organização das nações unidas
HC-UFPE – Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
VVM – ventilação voluntária máxima
% pred – percentual do predito
CN – controle normal
HAS – hipertensão arterial sistêmica
DLP – dislipidemia
DM – diabetes mellitus
GINA – *Global Initiative for Asthma*
IPAQ – *International Physical Activity Questionary*
FEF25-25% - fluxo expiratório forçado 25-75%
PHA – Fitohemaglutinina
DPT – *Dermatofagoides pteronyssinus*
CBA – *cytometric bead assay*
FL – fluorescencia
ELISA – *enzyme lynked immunoabsorbent assay*
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido
TALE – termo de assentimento livre e esclarecido
DP – desvio padrão
OB – grupo obeso com asma + obeso
A – grupo asmático
AO – grupo obeso com asma + asma
O grupo obeso
Q1 – quartil 25%
Q3 – quartil 75%
CV – capacidade vital
PEF – pico de fluxo expiratório
R5 – resistência de via aérea total
R5-R20 – resistência de via aérea periférica
R20 – resistência de via aérea central
dRs/df – frequência dependente da resistência
CA – circunferência abdominal
ICQ – índice cintura-quadril

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	INTRODUÇÃO	19
2.2	CARACTERÍSTICAS DOS FENÓTIPOS OBESO-ASMÁTICO.....	20
2.3	FISIOPATOLOGIA DO FENÓTIPO OBESO-ASMÁTICO COM INÍCIO TARDIO	21
2.3.1	FATORES DA MECÂNICA PULMONAR RELACIONADOS COM O FENÓTIPO OBESO-ASMÁTICO.....	22
2.3.2	FATORES INFLAMATÓRIOS: CITOCINAS X ADIPOCINAS.....	26
2.3.3	OSCILOMETRIA DE IMPULSO X ESPIROMETRIA.....	29
3	MÉTODOS.....	37
3.1	LOCAL DE ESTUDO.....	37
3.2	DEFINIÇÃO DOS SUJEITOS.....	37
3.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	37
3.3.0	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	37
3.3.1	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	37
3.4.0	AMOSTRA	38
3.5.0	VARIÁVEIS DO ESTUDO	38
3.6.0	OPERACIONALIZAÇÃO	40
3.6.1	RECRUTAMENTO	40
3.6.2	COLETA DE DADOS.....	40
3.6.3	IDENTIFICAÇÃO.....	40
3.6.4	COLETA DE INFORMAÇÕES.....	41
3.6.4.1	FORMULÁRIO	41
3.6.4.2	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	41
3.6.4.3	NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA	42
3.6.4.4	AVALIAÇÃO DA IMPEDÂNCIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO	42
3.6.4.5	AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA	43
3.6.4.6	AVALIAÇÃO DA ESPIROMETRIA	43
3.6.4.7	CITOCINAS E ADIPOCINAS	44
3.7.0	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	46
3.8.0	ASPECTOS ÉTICOS CONFORME A RESOLUÇÃO 466/12 DO CNS	47
4	RESULTADOS.....	47
5	DISCUSSÃO.....	62
6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	77
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	77
	REFERÊNCIAS	80
	APÊNDICE A – Instrumento de avaliação	89
	APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	91
	APÊNDICE C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.....	95
	ANEXO A - Questionário Internacional de atividade física - Versão curta	97

1. APRESENTAÇÃO

A obesidade na infância vem aumentando em diversos países e em diferentes faixas etárias. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2014 cerca de 41 milhões de crianças estiveram com excesso de peso ou obesidade (WHO, 2016). No Brasil, essa prevalência varia entre 10,8% e 33,8% em diferentes regiões (IBGE, 2014).² Uma das características da obesidade é o seu efeito mecânico e inflamatório sistêmico no sistema respiratório. Alguns estudos vêm mostrando que indivíduos obesos apresentam declínio da função pulmonar, porém ainda é conflitante o que poderia estar causando essa alteração (JENSEN et al., 2011; ALI Z, ULRİK, CS, 2013).

Concomitante ao crescente número de obesos, observa-se também o aumento da prevalência de asma (LEIRIA LOS, MARTINS MA, SAAD MJA, 2015). A asma é uma doença pulmonar crônica inflamatória que tem como característica obstrução ao fluxo aéreo e estar associada ao aumento de citocinas e eosinofilia. Esse caráter inflamatório leva a alterações na musculatura lisa dos brônquios causando aumento da reatividade brônquica. (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017). Alguns estudos (CONSILVIO et al. 2010; CASSOL et al. 2006) apontaram uma associação entre obesidade e asma tanto em crianças como em adolescentes asmáticos que apresentaram um aumento no índice de massa corpórea (IMC). Sugere-se que indivíduos obesos que desenvolvem a asma apresentam fenótipo diferente daquele indivíduo asmático e que se tornou obeso (GIBEON et al., 2013; WENZEL et al., 2012; JENSEN et al., 2011; GOMEZ-LLORENTE et al., 2017).

Diante de um novo fenótipo para a asma, obeso-asmático, o curso da doença e suas repercussões, torna-se diferenciadas. Acredita-se que esse fenótipo apresente uma potencialização dos sintomas respiratórios e inflamatórios por se tratar de duas condições que levam ao declínio da função do sistema respiratório e por ambos possuírem caráter inflamatório (SIDELEVA & DIXON, 2014). Essas duas situações levariam a uma exacerbação da resistência do sistema respiratório imposta pela obstrução de vias aéreas.

O diagnóstico da asma é realizado de forma clínica e os exames de função pulmonar, como a espirometria vem para complementar esse diagnóstico, sendo considerada a técnica mais frequentemente utilizada (GINA, 2017). Porém, esse exame apresenta alguns entraves, como dificuldade na realização da técnica, esforço excessivo e desconforto. Como alternativa para análise da função pulmonar existe a técnica de oscilometria de impulso que pode ser mais adequada para crianças incapazes de realizar com precisão a espirometria (BEYDON et al., 2007). Essa técnica consegue avaliar a resistência de vias aéreas através de ondas mecânicas

sonoras, gerando oscilações transmitidas ao sistema respiratório. Alguns estudos sugerem que essa técnica pode ser precisa e confiável no diagnóstico de obstrução em relação a espirometria (SONG et al., 2008, KOMAROW, H.D. *et al.*, 2012).

Outra questão que ancora essa pesquisa é o fato da inflamação que acomete ambos os asmáticos e obesos. O perfil Th2 é o mais comum entre os asmáticos, porém é inconclusivo qual o perfil inflamatório do fenótipo obeso-asma em crianças e adolescentes. Alguns estudos vêm mostrando a importância da dosagem de leptina nestes indivíduos, podendo esse mediador metabólico ser responsável pela inflamação.

As principais hipóteses nos dias atuais é que esse fenótipo pode ser influenciado por causas mecânicas e inflamatórias. Contudo, muitos estudos são necessários para tentar elucidar a complexa relação entre a asma e a obesidade. Por isso é importante realizar pesquisas que possam contribuir para aumentar o entendimento sobre esse fenótipo e suas consequências.

Em 2014 foi quando iniciei no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, nível Doutorado, com o projeto sobre obesidade-asma e suas repercussões na função pulmonar foi inserido na área de concentração Abordagens Quantitativas em Saúde, e na linha de pesquisa: Clínica e Epidemiológica das afecções imuno-alérgicas e infecciosas, sob orientação do Prof.º Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho.

Essa pesquisa foi elaborada para responder a seguinte **pergunta condutora**: Os indivíduos com o fenótipo obesidade-asma apresentam maiores alterações na resistência de vias aéreas avaliadas através da oscilometria de impulso do que indivíduos só obesos e só asmáticos?

A **hipótese** formulada é que o fenótipo obesidade-asma contribui para o aumento da resistência de via aérea avaliada pela oscilometria de impulso e que citocinas e leptina possam estar associadas com diminuição na função pulmonar.

Para responder a pergunta condutora e avaliar a hipótese formulada foi estipulado como **objetivo geral**: Avaliar a mecânica pulmonar de crianças e adolescentes obesos-asmáticos e correlacionar com desfechos funcionais pulmonares e inflamatórios. Para contribuir com o objetivo geral, foram construídos os seguintes **objetivos específicos**:

- 1) Comparar os parâmetros de mecânica pulmonar através da oscilometria de impulso em quatro grupos de crianças e adolescentes: obesos, obesos-asmáticos, asmáticos e controle;

2) Avaliar o componente inflamatório através da mensuração de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) e adipocina (leptina), nos quatro grupos estudados.

3) Correlacionar parâmetros do IOS com parâmetros antropométricos (peso, altura, IMC, percentual de gordura, circunferência abdominal, massa magra, massa gorda e ICQ), força muscular respiratória (P_{máx.} e P_{emáx.}), citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) e adipocina (leptina) no grupo obeso-asmático e com toda a população do estudo.

A tese intitulada “*Resistência de vias aéreas e inflamação em obesos asmáticos: estudo em crianças e adolescentes*” está estruturada em capítulos. O primeiro capítulo contempla a **revisão da literatura**, construído para ancorar a fundamentação teórica e empírica deste trabalho, abordando as apresentações fenotípicas, mecanismos fisiopatológicos e instrumentos de avaliação diagnóstica para função pulmonar. Também são abordados a relação entre o fenótipo obesidade-asma com fatores inflamatórios e dados de função pulmonar.

O segundo capítulo descreve os **métodos** utilizados para elaboração desta pesquisa, contemplando o seu planejamento, operacionalização e análise dos dados encontrados.

O terceiro capítulo retrata os **resultados** da tese, composto em:

- 1) Caracterização da amostra;
- 2) Variáveis de função pulmonar pela oscilometria de impulso e espirometria;
- 3) Citocinas e adipocina
- 4) Correlações funcionais e inflamatórias.

O quarto capítulo contempla a **discussão** dos resultados encontrados, confrontando com outras pesquisas científicas acerca do tema.

O quinto capítulo descreve a **conclusão** da tese e as **considerações finais**.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Introdução

O aumento da prevalência da obesidade infantil é um problema recorrente de saúde pública. Cada vez mais, jovens principalmente de idade pré-escolar apresentam um alto índice de massa corpórea (FITZGERALD, DA, 2017; GOMEZ-LIORENTE, MA et al., 2017).

Na população pediátrica, a obesidade é caracterizada para um percentil ≥ 97 , com um Escore $z \geq +2$ e $\leq +3$, enquanto o excesso de peso é refletido para um percentil ≥ 85 e <97 e um Escore $z \geq +1$ e $<+2$ de acordo com a OMS (OMS, 2007).

Alguns fatores podem estar associados a essa morbidade como fatores genéticos, estilo de vida, supernutrição e baixa aderência a atividade física. Além disso, predispõe a criança e adolescente a desenvolver diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e esteatose hepática (GOMEZ-LIORENTE MA et al., 2017).

Um alto índice de massa corpórea (IMC) pode estar relacionado a inflamação (SCOTT HA, WOOD LG, GIBSON PG, 2017) e sintomas respiratórios como dispneia excessiva associada ao baixo condicionamento cardiovascular, restrição de caixa torácica, redução de expansibilidade por acúmulo de gordura na caixa torácica, compressão abdominal (ROBINSON PD., 2014), apneia do sono e refluxo gastroesofágico (SCOTT HA, WOOD LG, GIBSON PG, 2017). As co-morbidades relacionadas a obesidade podem levar a um falso diagnóstico, muitas vezes, excessivamente interpretados como asma. Quando a obesidade está associada com os sintomas de asma podem aumentar sua gravidade (FITZGERALD DA, 2017; SCOTT HA, WOOD LG, GIBSON PG, 2017).

A asma geralmente começa na infância e afeta aproximadamente 1-18% da população em todo o mundo; é uma doença heterogênea, caracterizada por um distúrbio ventilatório obstrutivo crônico de caráter inflamatório (GINA, 2017). Caracteriza-se por episódios recorrentes de sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse, muitas vezes associados a limitação de fluxo aéreo que pode ser revertido ou não com medicação (GINA, 2017; LOCKSLEY, R.M. 2010). A inflamação da asma tem predomínio de células Th2 e citocinas relacionadas a eosinofilia, que são responsáveis pela inflamação alérgica. Esse perfil de inflamação modula algumas interleucinas que irão aumentar a reatividade brônquica (LOCKSLEY, R.M. 2010).

Muitos estudos vêm relatando a associação entre a obesidade e asma, porém essa relação é bastante complexa, pode variar de acordo com a faixa etária, sexo, entre indivíduos e os estudos ainda são controversos quando avalia crianças e adolescentes (FITZGERALD DA, 2017;

GOMEZ-LIORENTE MA et al., 2017; SCOTT HA, WOOD LG, GIBSON PG, 2017; SIDELEVE & DIXON, 2014). Foram propostos fenótipos obeso-asmático para tentar entender melhor as características clínicas, suas etiologias e tentar elucidar essa relação ainda muito complexa.

2.2. Características dos fenótipos obeso-asmático em crianças e adolescentes

Estudos recentes investigaram o aparecimento de fenótipos de asma relacionada com a obesidade. Indivíduos asmáticos que se tornam obesos e aqueles obesos que desenvolvem a asma parecem ter fenótipos diferentes. Desta forma, surgem o fenótipo obeso-asmático de início precoce e fenótipo obeso-asmático de início tardio. Esses dois fenótipos parecem estar mais definidos em adultos do que em crianças. (GOMEZ-LIORENTE MA. et al., 2017; JENSEN et al., 2011; RASMUSSEN F., HANCOX, RJ., 2014)

O fenótipo obeso-asmático de início precoce é caracterizado pela asma de início precoce com subsequente desenvolvimento da obesidade. Esse fenótipo tem uma prevalência maior em pacientes mais jovens, história de atopia e redução da função pulmonar com resposta favorável ao broncodilatador. Também apresenta um perfil Th2 de inflamação caracterizado por níveis elevados de IgE, eosinofilia das VAS, mastócitos, linfócitos CD4+T e remodelamento das VAS (SIDELEVA & DIXON, 2014; WENZEL et al., 2012).

O outro fenótipo é o obeso-asmático tardio quando o desenvolvimento da asma ocorre de tardiamente decorrente da obesidade (SIDELEVA & DIXON, 2014). Este fenótipo do obeso que se torna asmático, apresenta particularidades como baixa prevalência de doenças alérgicas, predominância do sexo feminino, baixo grau de marcadores eosinofílicos de VAS e inflamação Th2 e baixo nível sérico de IgE total e específica, apesar de apresentarem asma mais grave, maior uso de medicações e pior função pulmonar. Uma das características deste grupo é a melhora da função pulmonar, redução dos sintomas de asma, medicações e hospitalizações apenas com a redução de peso (GIBEON et al., 2013; WENZEL et al., 2012; JENSEN et al., 2011).

A asma entre crianças obesas tem sido de difícil caracterização devido a heterogeneidade de ambas as condições e de muitos fatores modificadores. Devido a esses aspectos torna-se difícil classificar essa população entre os fenótipos encontrados (LANG JE., 2014). Os estudos são conflitantes quanto a caracterização desta população.

O aumento da inflamação sistêmica e de VA em obesos-asmáticos adultos é evidente, porém em crianças ainda é controverso. Crianças com obesidade a longo prazo tiveram

aumento da prevalência de asma na ausência de inflamação eosinofílica, no entanto, quando o aumento de peso ocorria de forma abrupta a inflamação aumentava. Assim, de acordo com CHEN et al., 2017 a obesidade a longo prazo predispõe a asma infantil com baixo grau de inflamação associada a redução da função pulmonar, enquanto o ganho de peso em curto período de tempo pode predispor doença atópica e inflamação com polarização Th2.

Segundo PERIYALIL, HA et al., 2014 crianças obesas-asmáticas apresentam uma ativação de macrófagos específica para o sexo, o que pode contribuir para uma piora da função pulmonar maior em meninas do que meninos, sugerindo que o sexo pode ser um fator influenciador quanto ao tipo de fenótipo. Em outros estudos a função pulmonar não estava prejudicada (LANG JE., HOSSAIN MJ., LIMA JJ., 2015; JENSEN ME. et al., 2013) e havia uma menor inflamação Th2 com predomínio de Th1 (LANG JE., HOSSAIN MJ., LIMA JJ., 2015; LANG JE., 2014; JENSEN ME. et al., 2013).

Em estudos epidemiológicos, a prevalência de asma foi associada com o aumento do IMC mas só em obesos e obesos mórbidos, além de altos níveis de triglicérides, resistência á insulina, controle da asma e aumento da capacidade vital forçada (CVF) com a redução de peso, porém sem alteração inflamatória da VA (GOMEZ-LIORENTE et al., 2017).

Uma outra característica encontrada foi a diminuição da resposta aos corticóides inalados (FORNO et al., 2011; LANG JE., 2014) e capacidade de resposta a broncoconstrictor em crianças com sobrepeso/obesidade (LANG JE., HOSSAIN MJ., LIMA JJ., 2015).

Diante de tantas características torna-se difícil a classificação de crianças e adolescentes dentro dos fenótipos já estabelecidos. Sugerindo-se que possa haver um sub-tipo de fenótipo para a população pediátrica.

2.3. Fisiopatologia do fenótipo obeso-asmático

Várias teorias foram propostas para tentar relacionar obesidade e o risco de desenvolver asma em crianças e adolescentes, entre as quais estão: estresse oxidativo, mecanismo de epigenética, influência genética, sexo, comorbidades, impacto do ambiente e comportamental, além de mecanismos pulmonares, fatores mediadores da inflamação e desequilíbrio entre as adipocinas (JENSEN, ME. *et al.*, 2011; ALI Z., ULRİK CS., 2013).

Apesar de todos esses fatores envolvidos na associação entre obesidade e asma sendo as mais discutidas são: fatores da mecânica pulmonar e fatores inflamatórios.

2.3.1. Fatores da mecânica pulmonar relacionados com fenótipo obeso-asmático

A obesidade promove anormalidades na fisiologia respiratória a qual pode causar alterações funcionais pulmonares (MAFORT, TT. et al., 2016; CASSOL et al. 2006). O tecido adiposo que se acumula sobre a cavidade torácica pode promover a redução de volumes e capacidades pulmonares apresentando um efeito mecânico direto, ou seja, restrição de caixa torácica (MAFORT, TT. et al., 2016; CASSOL et al. 2006; SIDELEVA & DIXON, 2014; RASMUSSEN F., HANCOX RJ., 2014; MAHADEV, S. *et al*, 2013) levando a sintomas de dispneia independente de alterações inflamatórias de vias aéreas, comumente observada na asma (SÖZENER, Z.C. *et al.*, 2016; SUTHERLAND, E.R. et al., 2014).

O aumento da adiposidade está associado com redução da função pulmonar (MAFORT, TT. et al., 2016), representada por variáveis espirométricas, principalmente volume de reserva expiratório (VRE), capacidade residual funcional (CRF) (LITTLENTON, S.W, 2012), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e CVF (ALI Z, ULRIK, CS 2013). Essas reduções são resultado do desequilíbrio entre as pressões de insuflação e desinsuflação do pulmão, ou seja o indivíduo obeso respira com um pequeno volume e isso ocorre devido à sobrecarga imposta pelo tecido adiposo em torno da caixa torácica e abdômen (SALOME, C.M.; KING, G.G.; BEREND, N, 2010). A elevação da pressão intra-abdominal é transmitida ao tórax, induzindo a reduções de CRF e VER, o que determina uma respiração na parte menos eficiente de sua curva pressão -volume, que leva ao aumento do trabalho respiratório (STEIER, J. *et al.*, 2014).

Em um estudo com indivíduos obesos-asmáticos verificou-se uma diminuição significativa do VRE, CRF, capacidade pulmonar total (CPT) e volume residual (VR) em comparação com os não obesos (SUTHERLAND, T.J. *et al.*, 2008). Outro estudo não encontrou diferença entre a relação VEF₁/CVF em indivíduos asmáticos persistentes leve/moderados obesos e não obesos (DIXON, E.A. *et al.*, 2006). Parece que a obesidade apresenta uma influência no favorecimento de um padrão espirométrico restritivo (MAFORT, TT. et al., 2016; CASSOL et al. 2006), no entanto esses dados ainda são conflitantes, pois de acordo com JONES, R.L.; NZEKWU, M.M., 2006, a redução nas variáveis CRF e VRE ocorreram mesmo quando os indivíduos apresentam valores de IMC menores do que 30, excluindo o efeito mecânico da obesidade sobre o sistema respiratório.

Essas alterações nas variáveis espirométricas em decorrência do acúmulo de gordura na região torácica e abdominal podem determinar redução de complacência, (CASSOL et al. 2006; SÖZENER, Z.C. *et al.*, 2016) aumento de resistência elástica e redução da distensibilidade das

estruturas extrapulmonares (CASSOL et al. 2006; SÖZENER, Z.C. *et al.*, 2016; LITTLENTON, S.W, 2012), além da diminuição da excursão diafragmática e ineficácia dos músculos respiratórios podendo aumentar o consumo de oxigênio (O₂) durante a respiração (MAFORT, TT. et al., 2016; CASSOL et al. 2006; RASSLAN, Z. *et al.*, 2009).

Durante uma inspiração normal, o diafragma contrai e empurra o conteúdo abdominal para baixo e para frente, concomitantemente os músculos intercostais externos puxam as costelas para cima e para frente (KOO, P. *et al.*, 2015). No obeso esse mecanismo é deficitário, pois o excesso de gordura ocupa o abdômen e limita a ação dos músculos respiratórios. Mudanças na região tóraco-abdominal causa restrição na mobilidade diafragmática e na movimentação das costelas promovendo mudanças na dinâmica do sistema respiratório e comprometendo a força muscular respiratória (KOO, P. *et al.*, 2015; CHLIF, M. *et al.*, 2009).

Com a distensão dos músculos abdominais, aumento do esforço respiratório, biomecânica muscular ineficaz causada pela desvantagem biomecânica gerada pelo acúmulo de gordura, o diafragma apresenta uma contração muscular ineficaz, fadiga precoce indicando uma redução na força muscular inspiratória (CHLIF, M. *et al.*, 2009).

A força muscular respiratória deficiente também pode ocorrer pelo baixo volume corrente gerado por indivíduos obesos. Essa menor tensão gerada nos músculos respiratórios, causa maior rigidez e esta diminui a tensão do músculo liso a cada respiração basal. Alterações na musculatura lisa dos brônquios pode ser causada pelo o aumento das ligações cruzadas entre actina e miosina no músculo liso (GUMP, A.; HAUGHNEY, L.; FREDBERG, J, 2001; FREDBERG, J.J., 2000). A ligação cruzada de actina e miosina aumenta a rigidez do músculo liso brônquico, dificultando o seu alongamento. Ou seja, isto resulta em maior contração e encurtamento do músculo liso e estreitamento de via aérea contribuindo para o aumento da resistência de VAS (GUMP, A.; HAUGHNEY, L.; FREDBERG, J, 2011; SKLOOT, G.; PERMUTT, S.; TOGIAS, A., 1995).

O calibre de VA também pode sofrer influência pelo aumento da pressão transmural na parede dos brônquios (RASSLAN, Z. *et al.*, 2009). Este fenômeno pode potencialmente aumentar a obstrução de VA, característica semelhante à asma (SUTHERLAND, E.R. et al., 2014).

Outro fator relacionado é que na obesidade mórbida, a respiração normal ocorre geralmente em torno do volume de fechamento das pequenas vias aéreas. Esse volume de fechamento das pequenas vias aéreas é caracterizado por uma redução no volume pulmonar durante a expiração, o qual diminui a força de retração elástica do parênquima. Com essa diminuição da retração elástica, as VAS começam a se fechar principalmente nas bases

(MAHADEV, S. *et al*, 2013). Então essa abertura e fechamento repetitivo das VAS periféricas, pode levar a desorganização de ligações alveolares, gerando uma redução nas forças de retração do parênquima pulmonar e conduzir a deterioração da limitação do fluxo de ar (HaAKALA, K. *et al*, 1995). As alterações na estrutura e função do músculo liso em decorrência do baixo volume pulmonar na obesidade encontra-se de forma ilustrativa na Figura 1. E na Figura 2 mostra o modelo teórico de como a obesidade pode estar relacionada com o aumento da RVA e o aparecimento da asma.

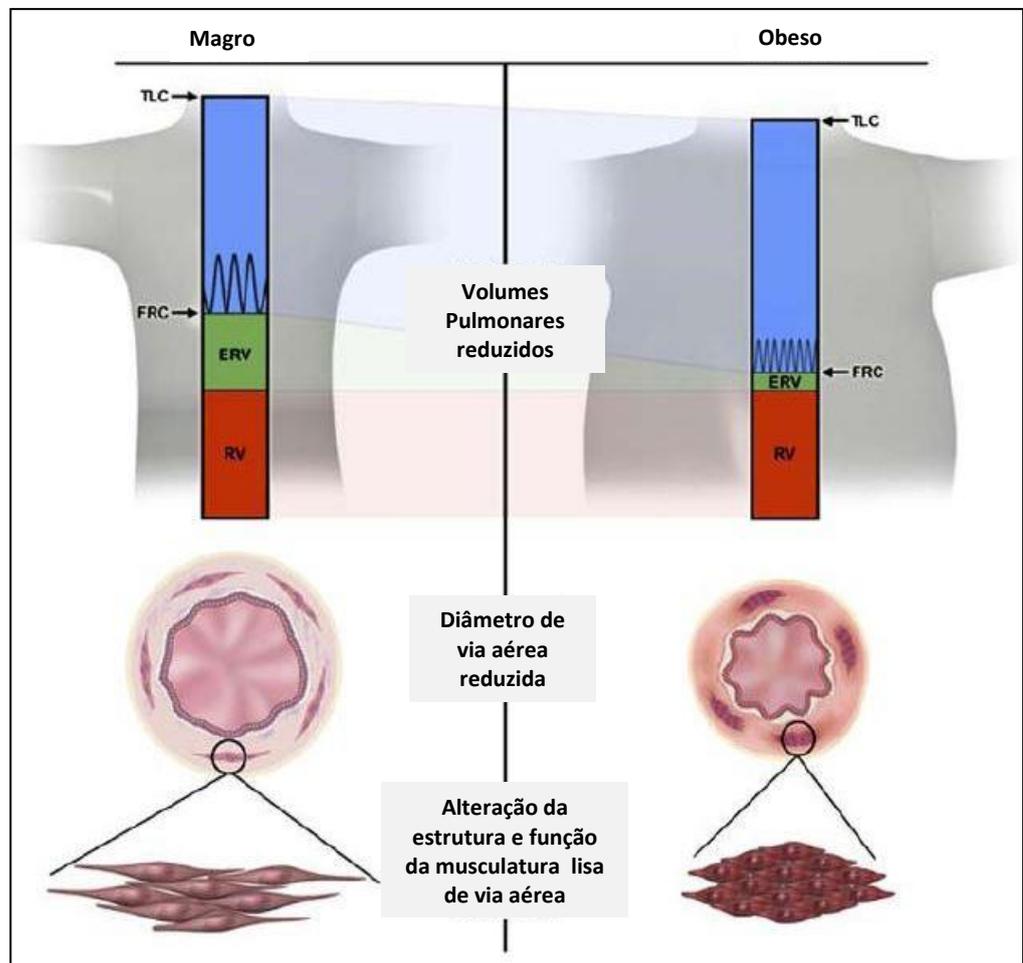


Figura 1. Alteração do volume pulmonar devido modificações na estrutura do músculo liso. TLC-Total Lung Capacity; FRC-Functional Residual Capacity; ERV- Expiratory Reserve Volume; RV-Residual Volume(Figura modificada, Fonte: BEUTHER,DA., SUTHERLAND, ER.2005)

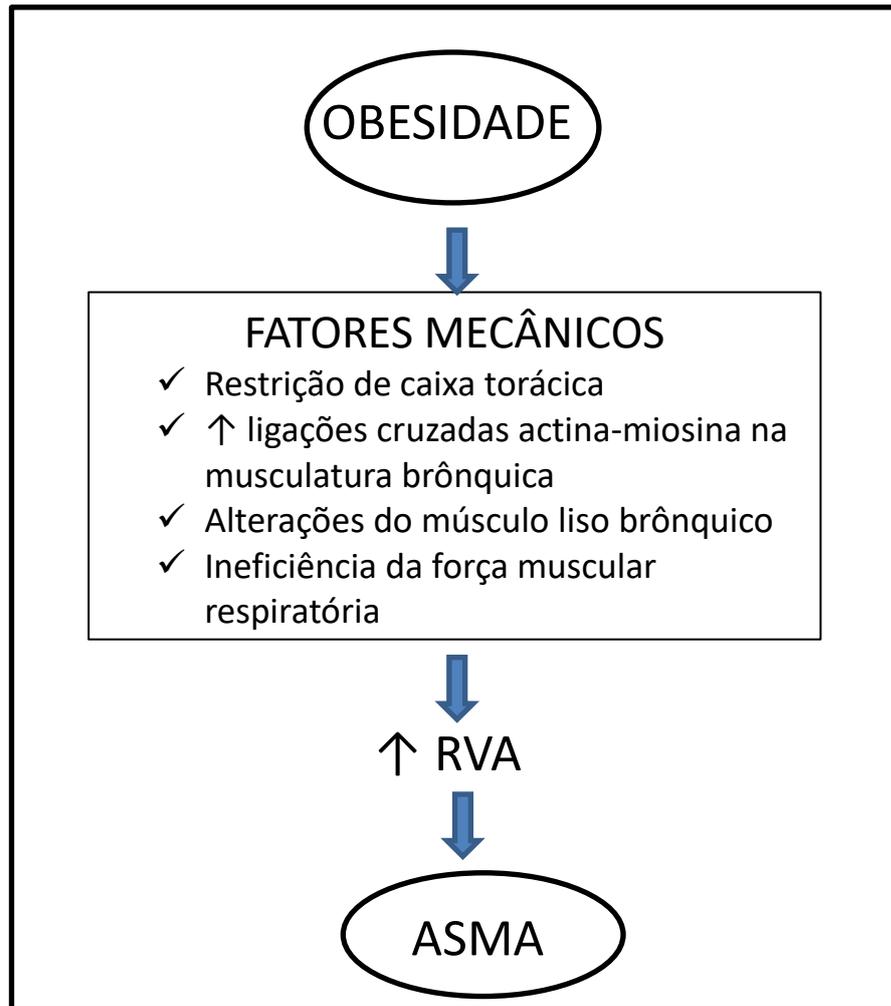


Figura 2 – Modelo teórico: Obesidade x Fatores Mecânicos x Asma. RVA – resistência de vias aéreas.

ZERAH, F, 1993 e JANI, M. *et al.*, 2012, sugerem que a obesidade pode comprometer a função pulmonar, conseqüentemente reduzir a complacência da caixa torácica e pulmão, além de aumentar a resistência de VA. No entanto, os estudos apresentam dados conflitantes quando estudam a população de adolescentes.

JANI, M. *et al.*, 2012, avaliaram 30 adolescentes, obesos do sexo masculino e detectaram que o aumento da obesidade deteriorava de forma importante a função pulmonar desta população. No entanto, não foi encontrada nenhuma anormalidade clínica nestes adolescentes. SPOSATO, B. *et al.*, 2013 detectaram que adolescentes do sexo feminino que apresentam IMC elevado desenvolviam reatividade brônquica e redução no VEF₁, não sendo encontrado diferença no sexo masculino.

Desta forma, considerando a mecânica pulmonar, o adolescente obeso-asmático pode apresentar além de um padrão restritivo ocasionado pelo aumento da adiposidade na região da caixa torácica, um padrão obstrutivo decorrente de alterações da musculatura lisa dos brônquios (GUMP, A.; HAUGHNEY, L.; FREDBERG, J, 2001) e/ou fatores inflamatórios associados à obesidade (GIBEON et al., 2013; WENZEL et al., 2012).

A hipótese de que o indivíduo obeso apresenta aumento da RVA em consequência de um padrão espirométrico restritivo vem sendo questionada pelo fato da obesidade apresentar um componente inflamatório sistêmico e este pode estar envolvido na associação entre asma e obesidade (MAFORT, TT. et al., 2016; CASSOL et al. 2006), podendo o indivíduo obeso desenvolver também um padrão obstrutivo, semelhante com a condição de asma.

2.3.2. Fatores inflamatórios: Citocinas e Adipocinas

A obesidade está associada com um grau de inflamação crônica sistêmica persistente e é considerada como estado pró-inflamatório. Esse aumento da inflamação encontrada em obesos atua nas vias do sistema imune e modela a inflamação de VAS (SHORE, A.S., 2008), podendo ser responsável por um padrão obstrutivo e estar implicado na ligação entre indivíduo obeso que desenvolve a asma (JENSEN et al., 2011).

Várias substâncias químicas desempenham papel importante no sistema imune sendo encontradas em concentrações altas em indivíduos obesos como a proteína reativa – C (PCR), fator de necrose tumoral – α (TNF – α) e interleucina (IL) – 6. SCHWARZENBERG, S.J.; SINAIKO, A.R., 2006 demonstraram que o IMC está relacionado com a PCR e a adiposidade visceral com o IL-6.

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos, macrófagos e linfócitos e no tecido adiposo e tem papel central em doenças inflamatórias como a obesidade e asma (OUCHI, N. *et al.*, 2011; ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A., 2010). Esta citocina foi encontrada elevada no tecido adiposo e plasma, promovendo a hipótese de que obesidade e inflamação poderiam ter alguma ligação, (OUCHI, N. *et al.*, 2011) além de que, poderiam causar alterações inflamatórias endoteliais nas células do músculo liso brônquico (ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A., 2010).

O TNF- α também se encontra elevado na asma grave e aumenta a produção de citocinas Th2, tais como IL-4 e IL-5 no epitélio brônquico e está envolvido no recrutamento de neutrófilos e eosinófilos, além de aumentar a produção de IL-6 (BRADDING, P. *et al.*, 1994). Então, a via inflamatória TNF- α é comum tanto na obesidade quanto na asma.

Os receptores de TNF- α (TNFR1 e TNFR2) encontrados nas células da musculatura lisa de VA podem promover sua contratilidade exacerbando a hiperresponsividade brônquica (SHIN, J.H. *et al.*, 2008). Observou-se também que esta citocina, quando em altos valores, era indicador de um VEF₁ baixo (HALASZ, A. *et al.*, 2002). No entanto, VAN VEEN, I.H. *et al.*, 2008 não demonstraram associação entre obesidade e aumento da inflamação das VAS na asma, além dessa relação ser mediada através da não eosinofilia, ou seja, não apresentava caráter de atopia.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória e multifuncional que pode estar envolvida na inflamação e lesão de tecidos. Ela é produzida por diversas células, inclusive as do tecido adiposo (OUCHI, N. *et al.*, 2011; ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A., 2010), contribuindo com 15 a 30% de IL-6 circulante na ausência de inflamação aguda (MOHAMED-ALI, V. *et al.*, 1997). Essa citocina também é encontrada na fase aguda e tardia da resposta asmática correlacionando-se com a doença asma. CANOZ, M. *et al.*, 2008 encontraram níveis elevados de IL-6 em asmáticos obesos adultos.

Em contrapartida, SCOTT, HA. *et al.*, 2011 encontraram baixas taxas de IL-6 circulantes no plasma associado com piora dos desfechos clínicos como VEF₁, CVF e controle da asma. Este estudo sugere que o aumento da inflamação sistêmica afeta as vias aéreas mesmo com níveis baixos dessa citocina.

A IL-2 é produzida por células CD4+T e CD8+e e é considerada uma potente citocina proinflamatória, com importantes efeitos na homeostase da resposta imune. Níveis aumentados desta citocina em estágios iniciais da inflamação da obesidade parecem não ser importante, no entanto, baixos níveis de IL-2 podem auxiliar na persistência desse estágio inflamatório (VARGAS, R. *et al.*, 2016).

A IL-10 é uma citocina produzida pelos macrófagos e pelos linfócitos Th2. O estado de obesidade faz com que os níveis desta citocina reduzam e aumentem a suscetibilidade de resistência à insulina, instabilidade da placa aterosclerótica e isquemia coronariana aguda. É considerada antagonista do TNF- α e IL-6, ou seja, apresenta propriedades protetoras contra a resistência à insulina, anti-inflamatórias e endoteliais (ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A., 2010).

Além dos mediadores inflamatórios TNF- α e IL-6, IL-10 a obesidade é caracterizada por apresentar um desequilíbrio entre adipocinas, mediadores metabólicos pró e anti-inflamatórios, tais como leptina e adiponectina, respectivamente (SHERES, PE, 2006). Esse desequilíbrio das adipocinas poderia ser responsável por um padrão obstrutivo levando há um efeito direto na inflamação de VA de indivíduos obesos.

A leptina é um mediador metabólico importante encontrado no tecido adiposo visceral de indivíduos obesos estando relacionada com a reatividade de VA (SOOD, A. , 2010). Apresenta vários efeitos sobre o desenvolvimento do pulmão, diminui a proliferação do epitélio traqueal, aumentando a ativação alveolar dos macrófagos e atuando no remodelamento das VA, além do efeito imuno modulador como pró-inflamatório. Ela aumenta a produção de Th1, suprime a via Th2 e estimula a produção de mediadores inflamatórios como TNF- α e IL-6 criando um mecanismo de *feedback* positivo (SIDELEVA & DIXON, 2014).

Em relação à associação entre obesidade e função pulmonar, a leptina foi considerada um fator preditivo para explicar as mudanças na função pulmonar (JARTTI, T. et al., 2009). O aumento dos níveis de leptina pode agravar a inflamação pulmonar e comprometer diretamente na patofisiologia da asma (JENSEN et al., 2011; LEÃO DA SILVA, P. *et al.*, 2012). Isto pode ocorrer pela liberação do fator de crescimento endotelial (VEGF) das células do músculo liso na via aérea humana induzida pelo remodelamento de VA e angiogênese (SHIN, J.H. *et al.*, 2008).

Em humanos foi avaliada a associação entre leptina, asma e índice de massa corpórea (IMC) e não foi encontrada associação entre leptina e asma nas idades entre 3-18 anos e 9-24 anos. No entanto, encontrou níveis mais elevados de leptina em asmáticos obesos comparado aos asmáticos não-obesos na população adulto (GRUCHATA-NIEDOSZYTKO M. *et al.*, 2013). Outro estudo mostra que os níveis elevados de leptina estavam presentes em indivíduos asmáticos independente dos valores de IMC (SHORE, S.A.; FREDBERG, J.J., 2005).

No estudo de NEWSON, R.B. *et al.*, 2013, foi encontrado uma associação entre o aumento dos níveis de leptina em crianças e adultos e a asma. Porém não foi possível excluir a associação secundária de ambos com medidas de gordura. A leptina aumenta as citocinas inflamatórias e pode estar associada a um fator de Th2, induzindo a uma inflamação alérgica pela ativação de eosinófilos em modelos animais (JEANG, K.Y.; LEE, J.; LI, C, 2015).

Embora as evidências apontem que a leptina aumenta a inflamação sistêmica em adultos obesos-asmáticos, nas crianças e adolescentes essas evidências são contraditórias (PERIYALIL, HA et al.,2014).

Na revisão de TAM, CS. *et al.*,2010 foram reunidos 12 estudos com crianças a adolescentes no qual foi avaliado os níveis de mediadores inflamatórios circulantes. Os estudos se mostraram heterogêneos quanto aos níveis desses mediadores, pois os fatores gênero, estado puberal e sensibilidade dos ensaios poderiam ter influenciado. A relação obesidade, asma e inflamação de VA precisa ser melhor investigada.

A Figura 3 mostra o modelo teórico de como a obesidade pode estar relacionada com processo inflamatório e o aparecimento da asma.

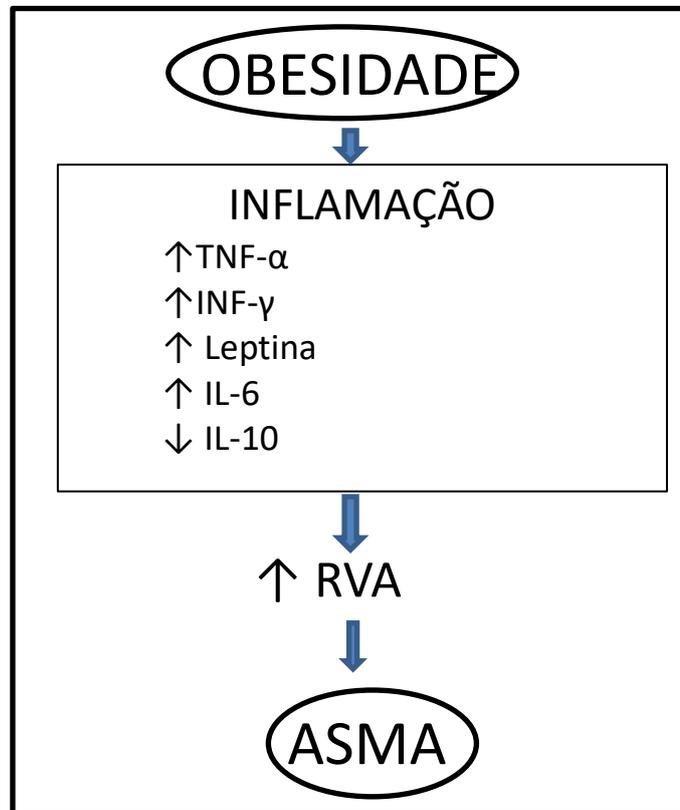


Figura 3 – Modelo teórico: Obesidade x Fatores Inflamatórios x Asma. RVA: resistência de vias aéreas; PCR: proteína C reativa; IL: interleucina; TNF: Fator de necrose tumoral x Asma. RVA: resistência de vias aéreas; PCR: proteína C reativa; IL: interleucina; TNF: Fator de necrose tumoral

2.3.3. Oscilometria de Impulso x Espirometria

Os testes de função pulmonar desempenham um papel primordial no diagnóstico e acompanhamento de doenças pulmonares. A espirometria é o teste mais amplamente utilizada na prática clínica para avaliar a obstrução das vias aéreas, diagnosticar e monitorar várias doenças respiratórias (ATS/ERS, 2007). Porém essa técnica apresenta algumas limitações como o esforço necessário para realizar as manobras forçadas inspiratória e expiratória de forma eficaz, exigindo cooperação e capacidade física do paciente (JENSEN et al., 2011). Outro teste de função pulmonar que pode ser utilizado para minimizar as limitações da espirometria é a técnica de oscilação forçada (TOF).

O TOF é um método alternativo que vem sendo introduzido na prática clínica para diagnóstico de obstrução de vias aéreas. Essa técnica é capaz de produzir pequenas ondas sonoras, geradas por um auto-falante, e transmitidas as vias aéreas dos pacientes. As ondas sonoras, que são ondas mecânicas de pressão, causam mudanças na pressão e no fluxo de ar dos pacientes. Ao medir essa mudança na pressão e fluxo do paciente é possível determinar as propriedades mecânicas dos pulmões (DUBOIS, A.B. *et al.* 1956; OOSTVEEN, E. *et al.*, 2003). As ondas de pressão geram frequências que percorrem os pulmões até os alvéolos (ondas de baixa frequência) e as vias aéreas maiores (ondas de alta frequência), contudo os parâmetros em diferentes frequências podem determinar medidas de diferentes regiões do pulmão (DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016).

O *Impulse Oscillometry System (IOS)* é um tipo de TOF, e a principal diferença entre eles é que no TOF as ondas sonoras são transmitidas sequencialmente, um somatório de oscilações senoidais ou ruídos, enquanto que no *IOS* o impulso contém todas as frequências e apresenta uma onda retangular. Isso contribui a reduzir o tempo de teste e também fornece alta resolução de sinal e ruído (DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016).

O *IOS* é um dispositivo externo responsável pela geração de pressões oscilatórias (ondas mecânicas) que são aplicadas através de um bocal em indivíduos respirando espontaneamente. As ondas mecânicas se sobrepõem às ondas de fluxo e pressão da respiração do paciente (Figura 4) e a reflexão destas ondas é captada e medida por um medidor de pressão e um pneumotacógrafo (Figura 5). As frequências de onda geradas pelo *IOS* variam de 5 a 30Hz. A análise e a comparação das oscilações enviadas pelo dispositivo (alto-falante) com aquelas captadas pelo pneumotacógrafo e sua integração com as medidas de fluxo (transdutor de fluxo) e de pressão (transdutor de pressão) ao nível da boca, fornecem dados que possibilitam o cálculo da impedância do sistema respiratório (DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016; MOCHIZUKI, H.; HIRAI, K.; TABATA, H., 2012).

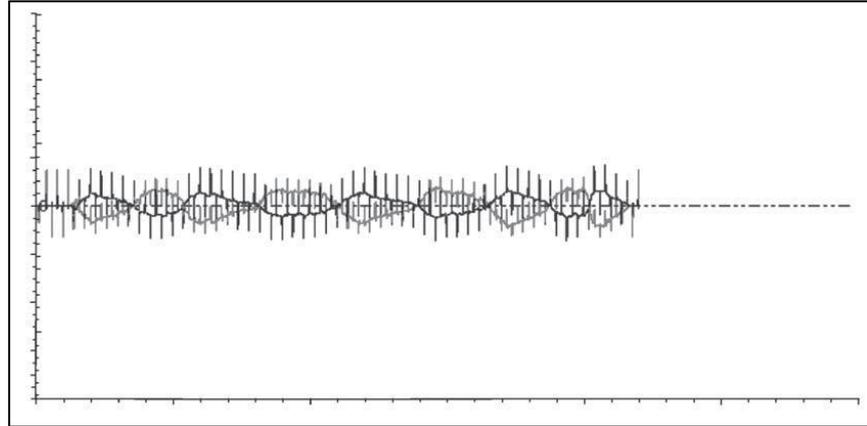


Figura 4 :representação gráfica das onda mecânicas sobreposta às ondas de fluxo e pressão durante uma respiração basal. Fonte: GOCHICORANGEL, L. *et al.*, 2014

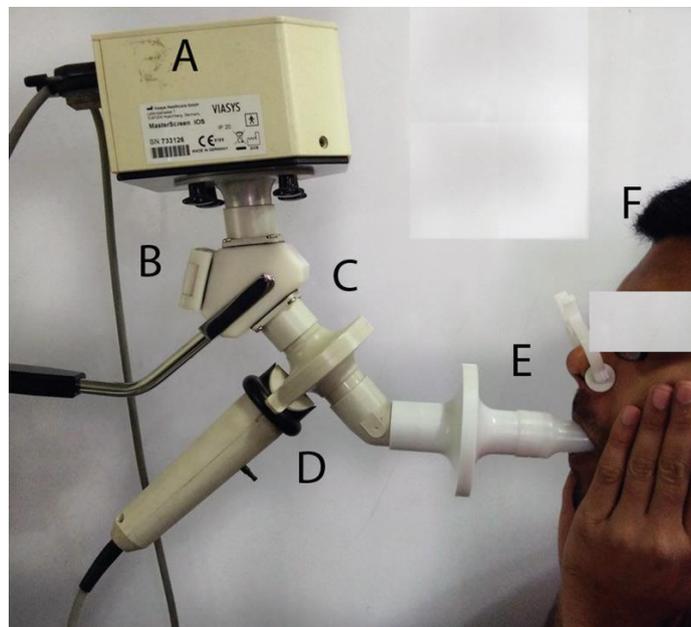


Figura 5: Sistema de oscilometria de impulso que mostra alto-falante alto (A), aba de tela (B), adaptador Y (C), pneumocmatografia (D), bocal (E) e clip de nariz e bochechas com apoio de mãos (F). Fonte: DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016.

A impedância do sistema respiratório (Z_{rs}) consiste em todas as forças que se opõem ao impulso de pressão gerado. É medida em qualquer frequência então dependendo da região onde a pressão é medida, seus valores serão diferentes. A impedância é composta por uma fase real que é o componente resistivo, no qual há dissipação de energia e uma fase imaginária que é o componente reativo que armazena energia (DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016; OOSTVEEN, E. *et al.*, 2003).

A resistência (R_{sr}) advinda da Z_{rs} inclui a resistência a níveis de vias aéreas central e periférica, tecido pulmonar, e parede torácica, porém os dois últimos geralmente são insignificantes (SHIRAI, T; KUROSAWA, H., 2016; DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016). Em adultos 80% da resistência é atribuída as vias aéreas centrais e 20% a periférica, já em crianças a contribuição maior é das vias aéreas periféricas (DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016). O cálculo da R_{rs} pode ser regionalizado e quantificado dependendo da frequência de oscilação emitida pelo alto-falante. A resistência total das vias aéreas é medida com a frequência de 5Hz (R_{5Hz}) e a frequência de 20Hz (R_{20Hz}) representa a resistência de vias aéreas centrais. A diferença entre as duas ($R_{5Hz}-R_{20Hz}$) é interpretada por alguns pesquisadores como resistência de vias aéreas periféricas (MOCHIZUKI, H.; HIRAI, K.; TABATA, H., 2012; GOCHICOA-RANGEL, L. *et al.*, 2014; BRASHIEL, B.; SALVI, S., 2015) no entanto não existe nenhuma diretriz oficial que ancore essa base fisiológica e R_5-R_{20} talvez não poderá ser atribuída à resistência periférica das VAS (SHIRAI, T; KUROSAWA, H., 2016).

A reatância do sistema respiratória (X_{rs}) é composta pela capacitância que pode refletir as propriedades elásticas do sistema respiratório e é localizada principalmente na periferia pulmonar e a inertância caracterizada pela força inercial das VA de condução. X_{rs} reflete o combinação da elastância e inércia do tecido, porém em frequências mais baixas, o efeito da elastância dominaria. X_{rs5} , portanto eleva o recuo elástico das vias aéreas periféricas (KOMAROW, HD. *et al.*, 2011). A capacitância é uma variável negativa enquanto a inertância positiva e oposta a resistência e dependente da frequência de oscilação (DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016; BRASHIEL, B.; SALVI, S., 2015).

A frequência de ressonância (F_{res}) é um ponto em que a reatância capacitiva e inertiva são iguais com valores de zero a diferentes frequências. Em baixas frequências existe a dominância capacitiva enquanto em altas frequências a dominância inertiva. Este parâmetro estima alterações brônquicas em pacientes com obstrução de vias aéreas de pequeno calibre (MOCHIZUKI, H.; HIRAI, K.; TABATA, H., 2012; GOCHICOA-RANGEL, L. *et al.*, 2014). Em adultos seu valor de normalidade varia entre 7-12Hz, e em crianças é maior e aumenta com a redução da idade, como também em doenças obstrutivas e restritivas (BRASHIEL, B.; SALVI, S., 2015).

Outra variável medida é a área de reatância (A_X) que é a área sob a curva de reatância da menor frequência para a F_{res} , inclui a área total dominada pela capacitância. Reflete as propriedades elásticas do pulmão e encontra aumentada em qualquer doença da periferia

pulmonar (DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016; BRASHIEL, B.; SALVI, S., 2015). A figura 6 mostra as variáveis da impedância do sistema respiratório.

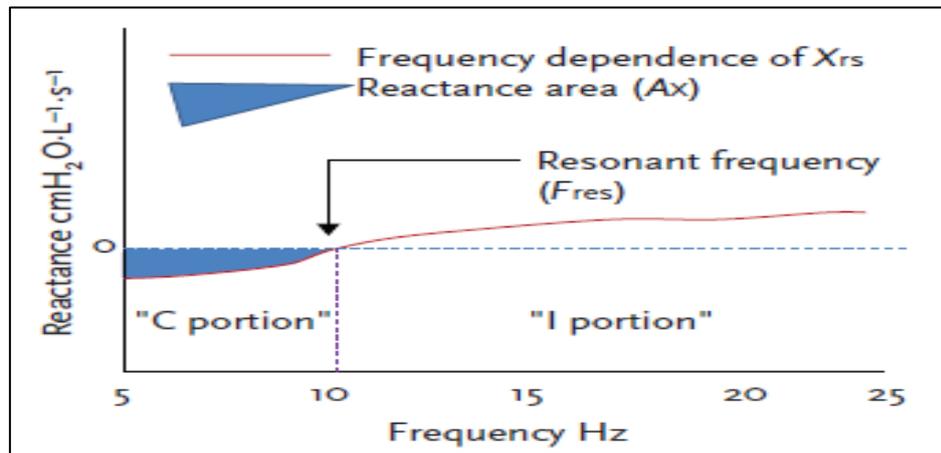


Figura 6: Valores de reatância em indivíduos normais que mostra a capacitância “C” e a inertância “I” da reatância, área de reatância e (AX) e frequência de ressonância (Fres). Fonte: BRASHIEL, B.; SALVI, S. 2015)

O *IOS* é uma técnica não-invasiva, esforço-dependente que requer cooperação mínima do paciente, realizada em uma respiração basal sem esforço, adequada para medição da mecânica pulmonar em indivíduos indispostos ou incapazes de cooperar com as manobras de expiração forçada, como crianças, idosos, pacientes neurológicos ou aqueles que voluntariamente não aderem às manobras (MOCHIZUKI, H.; HIRAI, K.; TABATA, H., 2012; BRASHIEL, B.; SALVI, S., 2015). Além de que, mede resistência e reatância em diferentes frequências no pulmão e desta forma fornece importantes informações a respeito da falta de homogeneidade regional e periferia pulmonar (SMITH, H.; REINHOLD, P., 2005; BICKEL, S et al., 2014).

Outra vantagem do *IOS* é que pode detectar alterações sutis nas pequenas vias aéreas que não são observadas pela espirometria e proporcionar informações para diagnóstico precoce e monitoramento de doenças de vias aéreas (DESIRAJU, K, AGRAWAL, A., 2016; BRASHIEL, B.; SALVI, S., 2015). Como é uma técnica de mínima cooperação o paciente não deve realizar movimentos e evitar a mastigação, vocalização, engolir, colocar a língua no bocal durante o exame e respirar sem o fechamento da glote. Estas regras podem ser difíceis para alguns pacientes (OOSTVEEN, E. et al., 2003).

Para operacionalização da técnica o paciente deve estar sentado, com a cabeça em posição neutra ou ligeiramente estendida com um clip de nariz. Com os impulsos gerados na

via aérea haverá oscilação das bochechas podendo modificar os valores de impedância, com isso é indicado que o próprio paciente deva apoiar firmemente as bochechas durante a medição. Os indivíduos deverão respirar de forma tranquila, em sua respiração basal por pelo menos 30-45 segundos e respirações muito lentas ou rápidas alteram os valores de Rrs e Xrs. As medidas deverão ser realizadas entre 3 a 5 repetições tecnicamente aceitáveis (SHIRAI, T; KUROSAWA, H., 2016).

Após a execução do teste e este seja aceitável, a etapa seguinte é a interpretação dos dados mensurados. Os valores de *IOS* medidos por R5Hz, R20Hz e AX são considerados normais quando estão abaixo do limite superior do normal (LSN), ou seja abaixo de 150% do valor predito. O diagnóstico de obstrução distal ocorre quando o valor de R5Hz foi acima do LSN, com R20Hz e AX normais. Essa interpretação é comum em pacientes asmáticos, no qual o R5Hz é aumentado. Para obstrução central ou proximal os valores de R5Hz e R20Hz estão acima do LSN e o AX é normal. E o padrão restritivo é sugerido quando R5Hz e R20Hz são normais com um AX maior que LSN. Os valores de normalidade de Xrs ainda estão sendo estudados devido a sua grande variabilidade (GOCHICOA-RANGEL, L. *et al.*, 2014), no entanto alguns autores sugerem que são considerados normais valores $>$ valor predito $-0,15$. E para resposta broncodilatadora é necessário uma diminuição de R5Hz de mais de 20% (BEYDON *et al.*, 2007; OOSTVEEN *et al.*, 2003; SMITH, H.; REINHOLD, P., 2005). A figura 7 mostra os padrões de interpretação do *IOS*.

Poucos estudos foram encontrados na literatura que utilizaram o *IOS* para avaliar a resistência de vias aéreas em crianças e adolescentes obesas (ASSUNÇÃO, MS. *et al.*, 2017; LAUHKONEN, E. *et al.*, 2015 KALHOFF, H. *et al.*, 2011). Dois estudo mostraram que os parâmetros oscilométricos estavam modificados em crianças obesas caracterizando obstrução de via aérea o que não pode ser observado quando avaliado pela espirometria. (ASSUNÇÃO, MS. *et al.*, 2017; LAUHKONEN, E. *et al.*, 2015). Já KALHOFF, H. *et al.*, 2011 ao avaliar a função respiratória através da oscilometria de impulso mostraram que as medidas anormais de oscilometria não estavam associadas ao aumento do IMC.

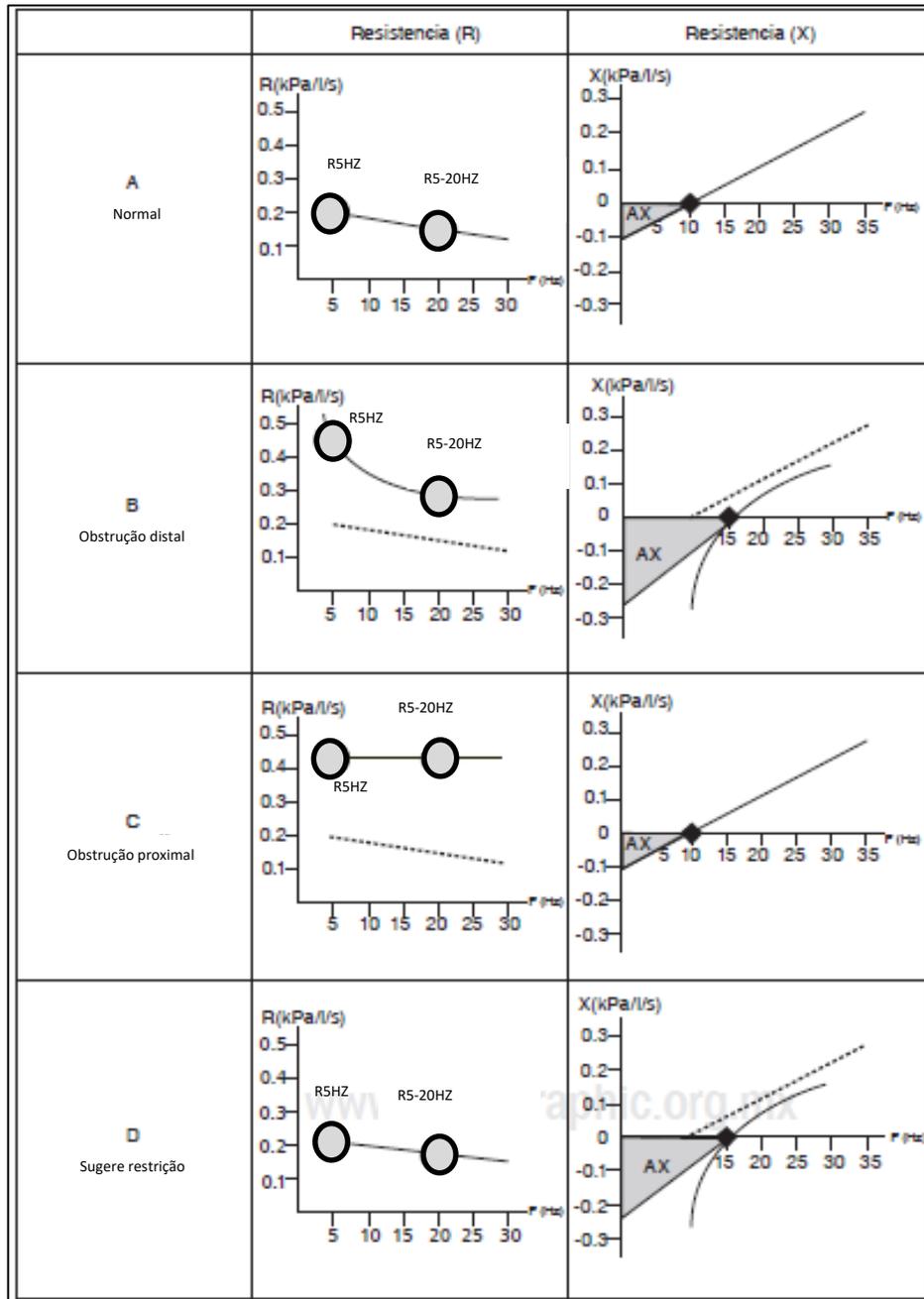


Figura 7: Representação gráfica dos padrões de interpretação do IOS.

Fonte: GOCHICOA-RANGEL, L. *et al.*, 2014)

PERÁK, F.; CZÖVEK, D.; NOVÁK, Z., 2012 compararam a técnica de *IOS* com o padrão ouro de teste de função pulmonar, a espirometria, para avaliar a reatividade brônquica de VA em crianças e adolescentes asmáticos com idade entre 5 e 18 anos. Eles concluíram que o *IOS* tem sensibilidade semelhante a espirometria para avaliar hiperreatividade brônquica e contribuir para o diagnóstico de asma.

SHI, Y. *et al.*, 2013 estudaram as repercussões da VA periférica avaliada pelo IOS para determinar o prognóstico de asma. Neste estudo, eles concluíram que parâmetros aumentados de *IOS* preveem a perda de controle da asma em crianças com asma leve a moderada.

KOMAROW, H.D. *et al.*, 2012 em um estudo transversal com 117 crianças e adolescentes investigaram a utilização do *IOS* para o diagnóstico de asma comparado com a espirometria e determinaram que o *IOS* apresentava alta sensibilidade e especificidade.

A Figura 8 mostra o modelo teórico da tese. O fenótipo obeso-asmático sofre influencia de fatores mecânicos e inflamatórios, que leva há um aumento de resistência de VAS.

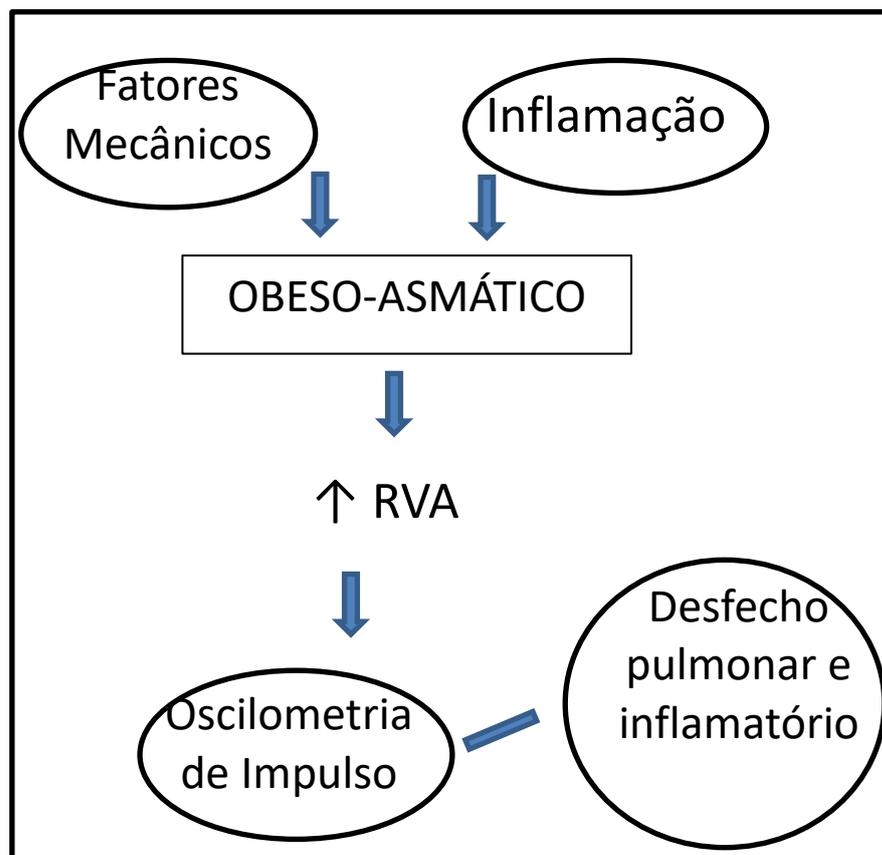


Figura 8 - Modelo Teórico da Tese

3. MÉTODOS

3.1. Tipo e Local de estudo

É um estudo clínico transversal. A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Obesidade e de Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), instituição federal pública referência no atendimento de crianças e adolescentes obesos e asmáticos e no ambulatório de pneumologia e endocrinologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, instituição filantrópica, referência no atendimento de crianças e adolescentes asmáticos, localizados no município de Recife, Pernambuco Brasil.

3.2. Definição dos sujeitos

Os sujeitos do estudo foram compostos por crianças e adolescentes obesos com asma, obesos, asmáticos e eutróficos, triados de hospital público e filantrópico do Recife, no período do estudo.

3.3. Critérios de Elegibilidade

3.3.0. Critérios de inclusão

- **Criança:** na faixa etária de 12 a 14 anos;
- **Adolescente:** na faixa etária de 15 a 24 anos de acordo com Organização das Nações Unidas (ONU);
- **Obeso:** índice de massa corpórea (IMC) igual ou superior ao percentil 97, sem história de asma;
- **Asmático:** asmáticos persistente, moderado/grave em intercrise e controlados. O diagnóstico médico de asma foi clínico.
- **Obesos e/ou sobrepeso asmático:** obesos e sobrepesos que apresentem obesidade (\geq percentil 97) ou sobrepeso (\geq percentil 85 e $<$ percentil 97) e posterior aparecimento da sintomatologia de asma
- **Eutrófico:** criança e adolescente sem diagnóstico de asma ou obesidade

3.3.1. Critérios de exclusão

- Pacientes que não conseguiram: realizar as manobras para a avaliação da função pulmonar através da oscilometria de impulso e espirometria; força muscular respiratória através da manovacuometria;
- Infecção de vias respiratórias há pelo menos 30 dias, crise de asma ou qualquer outra afecção crônica de vias aéreas;
- História de outras doenças pulmonares, portadores de cardiopatia, doenças neuromuscular e nível de consciência alterado;
- Fumantes.

3.4.0. Amostra

Para o cálculo da amostra, foi realizado um estudo piloto com 10 pacientes por grupo já que não foi encontrado estudo com a população alvo. Foi utilizada a média e desvio-padrão da variável R5Hz para cálculo da amostra no grupo de obeso-asmático e controle, uma vez que se trata da variável clínica mais importante. Foi considerado um $\alpha = 0,05$ e um poder de 0,95, bicaudal. Para esta variável foram necessários 15 pacientes para cada grupo. Para o cálculo da amostra foi utilizado o programa G*Power, Alemanha, 3.1.2.

3.5.0. Variáveis do estudo

As crianças e adolescentes foram caracterizados pelas variáveis dependentes e independentes:

Quadro 1 – Descrição das variáveis

	Nome	Definição	Categorização	Resultados
Variáveis Independentes	Asmático	Doença inflamatória da via aérea	Qualitativa Nominal Dicotômica	Sim (1) Não (0)
	Obeso	Percentil >97		
	Obeso-asmático	Percentil >97 e inflamação de via aérea		
	Eutrófico	Não apresentam asma nem obesidade		
	Sexo	Autoexplicativo		Masculino (0) Feminino (1)
	Idade	Medida cronológica	Quantitativa Discretas	Medida em anos
	Peso ao nascer	Autoexplicativo	Quantitativa contínua	Medida em quilos
	Peso	Autoexplicativo		Medida em quilos

Variáveis Dependentes	Altura	Autoexplicativo	Quantitativo Contínua	Medida em cm
	Índice de massa corpórea	Relação entre peso e altura		Medida pelo peso sobre a altura ao quadrado
	Circunferência abdominal	Medida ao redor do abdômen		Medida em centímetros
	Percentual de gordura	Quantidade de gordura no corpo medida pelas pregas cutâneas		Medida em percentagem
	Índice Cintura Quadril	Relação entre as medidas de circunferência da cintura e do quadril		-
	Massa Magra	Quantitativo de massa muscular corporal		Medida em quilos
	Massa Gordo	Quantitativo de gordura corporal		Medida em quilos
	VEF1 (%pred)	Percentual do valor predito volume expiratório forçado no 1ºsegundo		Percentual
	CVF (%pred)	Percentual do valor predito da capacidade vital forçada		Percentual
	PEF (%pred)	Percentual do predito do pico expiratório forçado		Percentual
	MVV(%pred)	Percentual do predito da ventilação voluntária máxima		Percentual
	Pimáx	Pressão inspiratória máxima		Medido em cmH ₂ O
	Pemáx	Pressão expiratória máxima		Medido em cmH ₂ O
	R5	Resistência de via aérea total		kPa/L/s
	R20	Resistência de via aérea central		kPa/L/s
	R5-R20	Resistência de via aérea periférica		kPa/L/s
	Fres	Frequência de ressonância		l/s
	Xrs5	Capacitância do sistema respiratório		Percentual
	AX	Área de reatância		kPa/L
	Leptina	Adipocina		Medido em ng/mL
Citocinas	Interleucinas	Medido em pg/mL		
IgE	Marcador de alergia	kU/L		

3.6.0. Operacionalização

3.6.1. Recrutamento

As crianças e adolescentes após realizarem as consultas nos ambulatórios de Pneumologia e Endocrinologia do HC-UFPE e IMIP foram convidadas para a realização da pesquisa, juntamente com seus pais ou responsáveis.

3.6.2. Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora responsável e por outro aluno do programa de doutorado da Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Durante a coleta, os pesquisadores explicaram previamente os procedimentos realizados para os pais ou responsáveis e para as crianças e adolescentes. Após a explicação os exames foram realizados e os tubos de ensaio com as amostras de sangue foram identificadas.

A coleta de sangue foi realizada em laboratório colaborador, por profissional colaborador da unidade, sendo coletadas duas amostras de sangue para a pesquisa. Uma amostra foi para a cultura de células que foi realizada no Laboratório de Imunoparasitologia do Ageu Magalhães e a segunda amostra de sangue foi centrifugada e armazenada. As duas amostras foram estocadas para posterior análise.

3.6.3. Identificação

Os pacientes eram identificados com números de dois dígitos e os termos “Pcte” pertencentes aos grupos de asma, obeso e obeso-asmático e “CN” pertencentes ao grupo eutrófico na ordem que foram participando da pesquisa. Esse número e termos de identificação, assim como as iniciais dos pacientes foram utilizados no formulário da pesquisa, banco de dados, e nos tubos de ensaio para a coleta do material biológico.

3.6.4. Coleta de informações

3.6.4.1. Formulário

A pesquisa foi composta por uma entrevista, utilizando instrumento próprio (vide apêndice A), realizada por dois pesquisadores. Foram coletados: dados sócio-demográficos da criança ou adolescente (sexo, idade, peso ao nascimento, prematuridade e co-morbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), Dislipidemia (DLP), diabetes mellitus (DM) e Triglicerídeos e dados antropométricos (peso, altura, IMC, circunferência abdominal, percentual de gordura através das pregas cutâneas, índice cintura quadril, massa magra e massa gorda). Além de dados da função pulmonar, força muscular respiratória, citocinas inflamatórias, adipocina (leptina) e IgE total e específica. A avaliação da função pulmonar seguiu a seguinte ordem: pré-broncodilatador (oscilometria, espirometria e manovacuometria) e pós-broncodilatador (oscilometria e espirometria, respectivamente). Figura 9

O diagnóstico de asma bem como as suas classificações foram dados pelo médico assistente. A gravidade da asma foi classificada de acordo com os critérios da Iniciativa Global para a Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*) em intermitente, persistente leve, persistente moderada e grave (GINA, 2010) realizada na admissão do paciente no serviço e pacientes com controle clínico (GINA, 2017) .

3.6.4.2. Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica seguiu o protocolo do *Anthropometric Standardization Reference Manual*, segundo Lohman (LOHMAN, T.G. , 1986). O peso foi mensurado através de balança digital, marca Filizola; para a estatura, utilizou um estadiômetro fixado em parede e a circunferência abdominal através da utilização de uma fita métrica utilizando como ponto de referência acima da cicatriz umbilical foi classificada de acordo com o percentil 97, segundo OMS. O IMC foi calculado pela razão entre o peso e o quadrado da estatura (peso/estatura²), seguindo gráfico de controle pondo-estatural para criança pela OMS, 2007.

A avaliação do percentual (%) de gordura foi realizada pela medida das 7 dobras cutâneas (subescapular, axilar média, tríceps braquial, coxa, suprailíaca, abdômen e peitoral) mensuradas através de um plicômetro digital DGI (Prime Med, Holanda). Realizou três medidas e após, calculada a média aritmética entre elas. A classificação utilizada para indivíduos do sexo feminino abaixo de 18 anos foi: muito baixo (7 e 11%); baixo (14%); ideal

(18 e 25%); moderadamente alto (29%); alto (32 e 38%); muito alto (39 e 43%). Para indivíduos do sexo masculino abaixo de 18 anos: muito baixo (8%); baixo (10%); ideal (13 e 20%); moderadamente alto (20 e 24%); alto (28 e 31%); muito alto (31 e 42%). Para mulheres e homens da faixa etária de 18 a 29 anos foi de 19% e 14%, respectivamente (LOHMAN, T.G. , 1986).

3.6.4.3. Nível de atividade física

O *International Physical Activity Questionnaire - IPAQ* é um questionário que tem como finalidade estimar o nível de prática habitual de atividade física, pode ser aplicada na versão longa e curta. Na versão curta estima o tempo gasto semanalmente em atividades físicas de intensidade moderada e vigoroso em diferentes contextos: transporte, tarefas domésticas e lazer. As categorias conceituadas segundo o *IPAQ* são: sedentário, insuficientemente ativo, ativo e muito ativo (MATSUDO, S. *et al.*, 2001). Anexo A

3.6.4.4. Avaliação da resistência e impedância do sistema respiratório

A avaliação de impedância do sistema respiratório através do *IOS* foi realizada pelo oscilômetro (*Masterscreen IOS*, *VIASYS Healthcare GmbH*, Alemanha) antes e após uso de broncodilatador (Salbutamol 4 jatos 100mcg). Os indivíduos estavam sentados confortavelmente em uma cadeira com encosto, com os dois braços apoiados e foram instruídos a colocar a boca bem ajustada em torno do bocal e respirar normalmente por 40 segundos, utilizando um clipe nasal e pressionando as mãos contra as bochechas para evitar sua movimentação e reduzir o shunt de vias aéreas superiores. Os equipamentos foram calibrados diariamente, antes do início da coleta de dados, através do método de fluxos variáveis, utilizando-se uma seringa de 3 litros (Jaeger[®], Wurzburg, Alemanha).

Foi avaliada a resistência total (R5Hz), resistência central (R20Hz), a resistência periférica (R5-R20Hz) e a frequência de ressonância (Fres). Os valores foram comparados aos absolutos para a população europeia (OOSTVEEN *et al.*, 2003). A capacitância (Xrs5) e a área de reatância (ΔX) também foram avaliados. As medidas também foram comparadas aos valores de referência para normalidade de R5Hz (< 150% do valor predito) e X5Hz (< valor predito - 0,15) obtidos em alguns estudos. E como resposta broncodilatadora foi utilizado um percentual acima de 20% para resposta positiva para as variáveis R5, R20, R5-R20 e X5. A confiabilidade dos dados foi assegurada por medidas repetidas até que se obtivesse uma coerência a 5 Hz e a

20 Hz maior que 0,8, respectivamente, ou até que fossem realizadas um máximo de 5 manobras e o coeficiente de variação menor que 0,1 entre as medidas. O exame que não alcançou a confiabilidade do teste foi descartado. Este teste foi realizado de acordo com as recomendações internacionais (BEYDON et al., 2007, OOSTVEEN et al., 2003; SMITH, H.; REINHOLD, P., 2005)

3.6.4.5. Avaliação da força muscular respiratória

A avaliação da força muscular respiratória foi realizada pela medição da pressão inspiratória máxima (Pimáx.) e pressão expiratória máxima (Pemáx.). Essas medidas foram realizadas com o paciente sentado, com os cotovelos fletidos, as mãos segurando firmemente o bocal próximo à boca e pés apoiados a 90°.

Para a mensuração da Pimáx., o indivíduo foi orientado a expirar profundamente até o volume residual (VR), seguida de um esforço inspiratório máximo e sustentado no manovacúmetro digital MVD-300 (Globalmed, Brasil), devidamente calibrado e conectado à uma boquilha. Para a mensuração da Pemáx., o indivíduo foi orientado a inspirar profundamente, até a capacidade pulmonar total (CPT), seguida de um esforço expiratório máximo e sustentado. As manobras foram realizadas três vezes, com um intervalo de 2 minutos entre cada manobra. O equipamento estava adequadamente posicionado na boca do paciente e durante as manobras de aferição foi adicionada uma presilha nasal para evitar escape aéreo.

O manovacúmetro conta com um orifício de fuga de 2 mm diâmetro, para prevenir o fechamento da glote durante a manobra de inspiração máxima e reduzir o uso do músculo bucinador durante a manobra de expiração máxima, evitando a influência das pressões geradas pelos músculos faciais e faríngeos. Registrou apenas, as manobras tecnicamente aceitáveis e reprodutíveis, ou seja, aquelas mantidas por pelo menos 2 segundos e sem vazamento de ar com variação $\leq 10\%$ (NEDER, J.A. *et al.*, 1999).

3.6.4.6. Avaliação da espirometria

A espirometria seguiu as recomendações da ATS/ERS (BEYDON et al., 2007) e foi realizada através do espirômetro portátil funcional (Spirobank – MIR; Rome, Italy). Avaliou-se a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁),

pico de fluxo expiratório (PFE) antes e após uso de broncodilatador (Salbutamol 4 jatos 100mcg). Foi selecionado o maior valor da CVF e do VEF₁ entre as três manobras aceitáveis, enquanto os valores do PFE foram retirados da manobra com maior soma entre a CVF e o VEF₁. Os valores de referência foram interpretados de acordo com as equações de referência para crianças e adolescentes do *software* do equipamento recomendado pelo fabricante. As medidas também foram comparadas aos valores de referência para normalidade de CVF e VEF (> 80% do valor predito) E como resposta broncodilatadora foi utilizado um percentual acima de 7% do predito para resposta positiva (RODRIGUES, J. et al., 2002).

3.6.4.7. Citocinas e Adipocina

As amostras de sangue foram coletadas por um técnico especializado e qualificado no Laboratório de análise clínicas do HC-UFPE. O material colhido foi conservado adequadamente em um recipiente e levado para o Laboratório de Imunoparasitologia do Ageu Magalhães onde foi congelado a -20°C para posteriormente realizar as análises.

Os níveis de citocinas foram quantificados após cultura de células. Cinco mililitros de sangue foram coletados em tubos contendo heparina sódica para realização do cultivo celular. As células do sangue periférico foram cultivadas por um dia segundo padronização realizada por (LORENA, V.M. *et al.*, 2010). As culturas foram estimuladas com Fitohemaglutinina (PHA) (5µg/mL), *Dermatophagoides pteronyssinus* (DPT) (5µg/mL) e culturas sem estímulo foram utilizadas como controle negativo. O sangue foi cultivado em tubos específicos para cultura na proporção de 1mL de sangue total para 1mL de meio RPMI 1640 suplementado com Soro Bovino Fetal a 10% e cultivados a 37°C a 5% de CO₂. Após o tempo de cultivo, alíquotas de sobrenadante de cultura foram estocadas a -20° C.

As citocinas coletadas do sobrenadante de cultura de células dos respectivos grupos foram quantificadas pela citometria de fluxo, utilizando 'kits' de *Cytometric Bead Array* (CBA), seguindo a metodologia sugerida pelo fabricante. O sistema CBA faz uso de um amplo espectro de detecção de fluorescência pelo citômetro e as "beads", recobertas por anticorpos específicos, pode quantificar múltiplas citocinas numa mesma amostra simultaneamente. Isto foi possível devido a fluorescência intrínseca de cada "bead", o que permite que elas possam ser misturadas na amostra e diferenciadas ao serem adquiridas pelo citômetro. Este método foi utilizado por permitir o doseamento de todas as citocinas desejadas na mesma amostra, o que reduz significativamente o volume de amostra necessária e o tempo para análise.

Primeiramente, 50 µl da mistura de beads de captura, marcadas com anticorpos monoclonais (anti-IL-2, anti-IL-4, anti-IL-6, anti-IL-10, TNF- α , IFN- γ) com diferentes intensidades de fluorescências (FL3) foram transferidos para tubos destinados às amostras a serem testadas e ao controle negativo. Em seguida, 50 µl das amostras de cultura de células foram adicionados aos seus respectivos tubos. Subsequentemente foram adicionados às esferas de captura, 50 µl de um coquetel de anticorpos anti-citocinas humanas conjugadas com Ficoeritrina (PE) (FL2). As misturas foram incubadas por 180 minutos a temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Após a incubação, as esferas de captura foram lavadas com 1 ml de solução de lavagem e centrifugadas a 200g por 5 minutos. Cuidadosamente, o sobrenadante foi aspirado e descartado, restando aproximadamente 100 µl em cada tubo, onde serão adicionados 300 µl de solução tampão para ressuspender as esferas e posterior leitura das amostras. Os dados foram adquiridos no citômetro de fluxo FACScalibur e as análises foram realizadas através do Software BD CBA (Beckton Dickson). Esse procedimento foi realizada por uma biomédica do Laboratório de Imunoparasitologia do Ageu Magalhães.

Os marcadores de alergia analisados foram as IgEs total e específica (*Dermatophagoides Pteronyssinus* e *Blomia Tropicalis*). Após a coleta, o sangue foi centrifugado durante 10 minutos a 5000 rpm e armazenados a -20°C. Os materiais utilizados para a coleta eram descartáveis e adequadamente rotulados. Os níveis séricos das IgEs específicas foram quantificados pelo método ImmunoCAP® e IgE total pelo método eletroquimioluminescência, de acordo com as instruções do fabricante e a análise realizada em laboratório privado. O teste foi considerado positivo quando foram encontrados valores maiores que 3,5kU/L, conforme tabela 1.

Tabela 1 – Resultados do ImmunoCAP®

Classe	Faixa (kU/L)	Resultado	Interpretação
0	< 0,35	Indetectável	Negativo
1	0,35 - 0,7	Fraco	Correlação
2	0,7 - 3,5	Moderado	Duvidosa
3	3,5 - 17,5	Forte	
4	17,5 - 50	Muito forte	Positivo
5	50 - 100	Muito forte	Conclusivo
6	> 100	Muito forte	

O marcador de obesidade analisado foi a leptina. Após a coleta, o sangue foi centrifugado durante 10 minutos a 5000 rpm e armazenados a -20°C. Os materiais utilizados

para a coleta eram descartáveis e adequadamente rotulados. Os níveis séricos de leptina (Phoenix Pharmaceuticals®, Burlingame, Estados Unidos) foram quantificados pelo método ELISA (*Enzyme Lynked Immunoabsorbent Assay*) de acordo com as instruções do fabricante. Os valores de referência utilizados como valores acima da normalidade foram: > 11 para meninas e > 5,6 para meninos.

A figura 9 mostra o fluxograma de como ocorreu a sequencia do estudo.

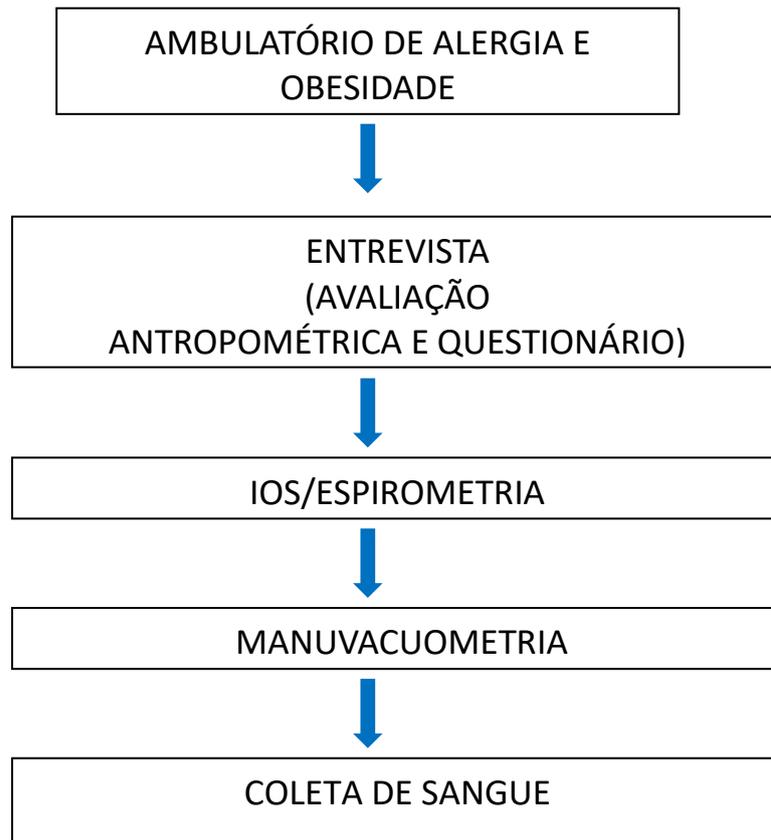


Figura 9 – Fluxograma do estudo

3.7.0. Análise Estatística

Os dados coletados de cada grupo de pacientes foram registrados no banco de dados em uma planilha do Excel 2010 e sua validação foi por dupla entrada. Em seguida realizou as análises sendo utilizado o software PRISMA, versão 5.01 para a obtenção dos cálculos estatísticos.

Para testar a suposição de normalidade e homogeneidade das variáveis quantitativas envolvidas no estudo foi aplicado o teste de Shapiro-Wilks. Para comparação das variáveis quantitativas e normais entre os quatro grupos utilizou o teste paramétrico *one-way* ANOVA e *Post-hoc Tukey*. Quando as variáveis quantitativas não apresentaram normalidade utilizou o

teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e *Post-hoc Dum* para comparação dos quatro grupos e para correlação o coeficiente de Spearman. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas utilizou o Teste Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher. As variáveis numéricas foram apresentadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Todas as conclusões foram tomadas a um nível de significância de 5%.

3.8.0. Aspectos Éticos

Foi explicado aos pais, responsável ou ao paciente o objetivo da pesquisa, materiais e métodos a serem administrados e utilizados. Os pais ou responsáveis e as crianças e os adolescentes receberam o termo de consentimento livre e esclarecido e o termo de assentimento livre e esclarecido e só após o consentimento iniciou a pesquisa. As crianças e adolescentes foram abordados após a consulta de rotina.

Foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (vide apêndice B) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (vide apêndice C) e solicitado a assinatura do responsável e do adolescente, como prova do consentimento em aceitarem participar da pesquisa.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Comitê de Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE. Processo número: 098037/2016. E foram adotados os princípios éticos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que normatiza as pesquisas em seres humanos.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

Foram avaliadas 76 indivíduos dos quais 54% eram crianças e 35% adolescentes, 52,63% eram do sexo masculino, 19 eram obesos-asmáticos, com média de idade $15,1 \pm 3,6$ ($p=0,000$). Não foram observados tendência a co-morbidades como HAS, DLP, DM ou triglicerídeo elevado. Faziam uso de medicações como corticóides e broncodilatador apenas os grupos obeso-asmático (66,66%, $p<0,0001$) e asmáticos (63,63% e 81,81%, respectivamente, $p<0,0001$), o nível de atividade física insuficientemente ativo e ativo ($p:0,018$) foram os mais predominantes. Os níveis de IgE total foram maiores no grupo obeso com asma ($p<0002$) e asmáticos ($p<0002$), IgE DPT estava aumentado nos grupos obeso com asma em relação ao grupo eutrófico e obeso ($p<0002$) e asma versus eutrófico

($p < 0002$) e a IgE *blomia* maior no grupo obeso com asma e asma versus eutrófico ($p < 0002$) e asma versus obeso ($p < 0002$) Na tabela 2 encontra a caracterização da amostra.

Tabela 2. Características sócio-demográficas dos grupos obeso-asmático, obeso, asmático e saudável.

Variáveis	Obeso com asma (n=19)	Obeso sem Asma (n=19)	Asma peso normal (n=22)	Eutróficos (n=16)	p-valor'
Idade (anos)	15,1 ± 3,6**	14,6 ± 2,7*	13,9 ± 2,0#	19,3 ± 3,5	∩'
Peso ao nascer (Kg)	3,1 ± 0,628	3,3 ± 0,361,3	3,1 ± 0,869,4	2,9 ± 0,605,5	NS'
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo					
Masculino	10(52,63)	7(36,84)	9(40,9)	7(43,7)	NS
Feminino	9(50)	12(60)	13(59,0)	9(56,2)	
Nível de atividade física					
Sedentário	2(10,52)	5(26,31)	5(22,7)	4(25)	
Insuficientemente ativo	11(61,1)	2(10)	12(54,5)	9(56,2)	‡
Ativo	4(22,2)	11(55)	3(13,6)	3(18,7)	
Muito ativo	2(11,1)	1(5)	2(9,0)	0(0,0)	
	n=12 (DP)	n=21 (DP)	n=21 (DP)	n=11 (DP)	
Níveis de IgE					
IgE total (UI/ml)	1167(1008)**	382,2(469,7)	1150(982,4) †#	149(204,5)	∩''
IgE (DPT) (KU/L)	44(41,8)**ϕ	14(30,8)	35,8(42,6)#	4,4(12,6)	§''
IgE (<i>Blomia</i>) (KU/L)	24,0(31,2)**	13,3(24,9)†	30,2(33,8)#	3,4(7,3)	∩''

n: número absoluto; DP: desvio padrão; NS: sem significância; DPT: *Dermatophagoides Pteronyssinus*. *comparação entre eutrófico x obeso; **comparação entre eutrófico x obeso-asmático; #comparação entre eutrófico x asma; †comparação entre obeso x asma; ϕcomparação obeso x obeso-asmático; ∩ $p < 0002$; ‡ $p:0,018$. § $p:0,0009$

Os dados foram apresentados em média(DP) ou número (%). ' Teste Anova com post hoc de Tukey, o teste Qui-quadrado e Fisher para comparar as variáveis categóricas entre os quatro grupos e '' Teste de Kruskal-Wallis com post hoc de Dunn's.

Na tabela 3 podemos observar que todas as medidas antropométricas foram diferentes entre os grupos exceto a altura. Os grupos obeso-asmático e obeso apresentavam as maiores medidas antropométricas. No entanto, não houve diferença quando comparado o grupo obeso-asmático e obeso.

Tabela 3. Características antropométricas dos grupos obeso-asmático, obeso, asmático e saudável

Variáveis	Obeso com asma n=19	Obeso sem Asma n=19	Asma peso normal n=22	Eutróficos n=16	p-valor'
Peso (Kg)	76,5 ± 21,5**€	83,3 ± 15,5*†	47,6 ± 10,4	54,2 ± 5,5	Δ

Altura (cm)	157,0 ±8,6	160,0 ±6,8	157,0 ±10,6	164,0 ±5,7	NS
IMC	30,3±7,4**€	33,7 ±5,7*†	19,1±2,3	20,3±2,0	Δ
Circunferência Abdominal (cm)	95,1±17,5**€	100,8±10,8*†	66,2±13,4	72,6±4,1	Δ
Massa magra (Kg)	54,2±12,5**€	55,5±8,0*†	40,8±9,1	45,7±5,1	Δ
Massa Gorda (Kg)	22,3±14,4**€	28,8±10,9*†	6,8±4,4	8,4±3,9	Δ
% de gordura	27,0±9,8**€	33,8±8,0*†	14,0±7,7	15,4±6,8	Δ
Índice cintura-quadril	0,80±0,06	0,83±0,08*	0,78±0,06	0,74±0,06	Ψ

IMC: índice de massa corpórea; DP: desvio padrão; NS: sem significância. *comparação entre eutrófico x obeso; ** comparação entre eutrófico x obeso-asmático; † comparação entre obeso x asma, € comparação entre obeso-asmático x asma. Δ p<0,0001; Ψ 0,0026. Os dados foram apresentados em média (DP). ' Teste Anova com post hoc de Tukey.

4.2. Função Pulmonar

A tabela 4 mostra as variáveis de função pulmonar, força e resistência avaliada pela espirometria e manovacuometria nos grupos estudados. Podemos observar que as variáveis pré-broncodilatador em relação ao percentual do predito não apresentaram diferença entre os grupos, exceto o percentual do predito da VVM que encontrou-se diminuída nos grupos obeso com asma e asma com peso normal comparado com os eutróficos (p<0,0004). Não foi encontrado diferença significativa na força muscular respiratória (Pimáx e Pemáx). Na tentativa de avaliar a influência da obesidade e da asma nas variáveis espirométricas pré-broncodiladoras foram realizadas subanálises entre os grupos obesos e não obesos (obeso com asma + obeso (OB) x asma (A) x eutrófico) e grupos asmáticos e não asmáticos (obeso com asma + asma (OA) x obeso (O) x eutrófico), excluindo os pacientes com sobrepeso. Nesta subanálise encontramos que o grupo OB e o grupo A (p<0,0009) apresentaram um percentual menor do predito da VVM em relação ao grupo eutrófico. E o grupo OA apresentaram um percentual do predito da VVM menor em relação ao grupo eutrófico e obeso (p<0,0001) e um percentual do predito do PEF menor no grupo OA versus O (p< 0,0244). Não foi encontrada diferença estatística entre entre os valores após administração do broncodilatador das medidas espirométricas, expressas como a diferença em percentual do predito.

A tabela 5 mostra as variáveis de função pulmonar avaliadas pelo IOS nos grupos estudados. Observa-se que todas as variáveis pré-broncodilatador: R5Hz, R20Hz, R5-20Hz, Fres, AX e Xrs5 no grupo obeso com asma e asma estavam aumentadas em relação ao grupo eutrófico. Já no grupo obeso R20, R5-R20, Fres e AX foram menores em relação ao grupo eutrófico. Na tentativa de avaliar a

influência da obesidade e da asma nas variáveis oscilométricas pré-broncodilatador foram realizadas subanálises entre os grupos obesos e não obesos (obeso com asma + obeso (OB) x asma (A) x eutrófico) e asmáticos e não asmáticos (obeso com asma + asma (AO) x obeso (O) x eutrófico) excluindo o grupo sobrepeso. Nesta subanálise as variáveis R5 ($p < 0,0001$); R20 ($p: 0,0032$), R5-R20 ($< 0,0001$), AX ($p < 0,0001$), Fres ($p < 0,0001$) mostrou-se aumentada e Xrs5 diminuída no grupo OB e A em relação ao eutrófico. No grupo AO e O, R5 ($p < 0,0001$), R20 ($p < 0,0001$), R5-R20, ($p < 0,0001$) Ax ($p < 0,0001$) e Fres ($p < 0,0001$) mostrou-se maior em relação ao grupo eutrófico; R20 também foi aumentado, só que em relação ao grupo O e Xrs5 diminuído no grupo AO e O em relação ao eutrófico. ($p < 0,0001$). Não foi observada diferença estatística entre os grupos após administração do broncodilatador das medidas oscilométricas, expressas como variação do percentual absoluto.

Tabela 4. Variáveis de função pulmonar avaliada pela espirometria e manovacuometria nos grupos obeso-asmático, obeso, asmático e saudável.

<i>Variáveis</i>	<i>Obeso com Asma (n=19)</i>	<i>Obeso sem Asma (n=19)</i>	<i>Asma peso Normal (n=22)</i>	<i>Eutróficos (n=16)</i>	<i>p-valor</i>
Pré					
Broncodilatador					
CVF %Pred (L)	95,0 (84,0; 114,0)	98,0 (87,0; 115,0)	102,5 (80,5; 113,3)	94,0 (89,7; 100,0)	NS
VEF ₁ %Pred (L)	89,0 (81,0; 105,0)	102,0 (88,0; 113,0)	91,0 (75,5; 103,0)	98,5 (91,2; 101,0)	NS
PFE %Pred (L/s)	81,0 (71,0; 93,0)	86,0 (71,0; 106,0)	75,5 (65,5; 85,5)	87,0 (72,5; 94,7)	NS
VVM%Pred (L/min.)	72,0 (59,0; 87,0) **	85,0 (72,0; 85,0)	68,5 (59,0; 82,0) #	101,5 (78,5; 128,5)	Δ
Pimáx.(cmH ₂ O)	81,0 (54,0; 95,0)	76,0 (64,0; 91,0)	71,0 (60,0; 89,7)	68,0 (55,7; 77,2)	NS
Pemáx(cmH ₂ O)	79,0 (65,0; 112,0)	87,0 (71,0; 98,0)	77,0 (50,0; 87,2)	90,5 (57,2; 103,0)	NS
Pós					
broncodilatador Δ%pred					
VEF ₁ %Pred (L)	3,4 (0,4;11,7)	2,5 (-1,0; 4,5)	5,0 (1,0; 12,4)	1,8 (0,3; 4,0)	NS
CVF%Pred (L)	0,0 (-3,2; 4,2)	-1,6 (-4,0; 1,6)	-0,08 (-3,4; 4,3)	-0,7 (-1,5; 1,1)	NS
PEF%Pred (L/s)	3,4 (0,4;11,7)	2,5 (-1,0; 4,5)	5,0 (1,0; 12,4)	1,8 (0,3; 4,0)	NS

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado em 1 segundo; PEF: pico de fluxo expiratório; VVM: ventilação voluntária máxima; Pimáx: pressão inspiratória máxima; Pemáx.: pressão expiratória máxima; %Pred: percentual do predito; P: desvio padrão; NS: sem significância, **comparação controle x obeso-asmático; #comparação entre controle x asma; Δ p<0,0004. Os dados foram apresentados em mediana (quartis25%,75%) O Teste de Kruskal-Wallis com post hoc de Dunn's foi utilizado para comparar os quatro grupos.

Tabela 5. Variáveis de função pulmonar avaliada pela oscilometria de impulso nos grupos obeso-asmático, obeso, asmático e controle.

<i>IOS</i>	<i>Obeso com asma (n=19)</i>	<i>Obeso sem Asma (n=19)</i>	<i>Asma peso Normal (n=22)</i>	<i>Eutróficos (n=16)</i>	<i>p- valor'</i>
Pré					
Broncodilatador					
R5Hz kPa/L/s	1,1(0,5; 4,7) **	0,5 (0,4;0,6)	0,6(0,5; 3,9)#	0,4(0,3;0,4)	Δ
R20Hz kPa/L/s	0,7 (0,3; 3,2) **	0,3 (0,3-0,4) *	0,5(0,4;3,3) #	0,3(0,2-0,4)	Δ
R5-20Hz kPa//L/s	0,4 (0,1;1,6) **	0,1 (0,1; 0,2) *	0,2 (0,1; 0,5) #	0,05 (0,01; 0,06)	Δ
Fres (1/s)	18,8 (17,0; 22,9) **	19,4 (17,4; 21,5) *	19,6 (13,2; 22,4) #	12,3 (9,9; 13,3)	Δ
Xrs5 kPa/L/s	-0,6 (0,2; 2,2) **	-0,2 (0,1; 0,2)	-0,2 (0,1; 1,1) #	-0,1 (0,1; 0,1)	Δ
AX(KPa/L)	4,7 (0,9; 15,6) **	1,3 (0,8; 2,2) *	2,3 (0,9; 4,7) #	0,4 (0,2; 0,5)	Δ
Pós					
Broncodilatador Δ% abs					
R5HZ kPa/L/s	13,5 (6,4;28,4)	10,7 (7,5; 19,8)	12,8 (4,6; 24,3)	14,4 (-0,3; 20,6)	NS
R20Hz kPa/L/s	9,2 (2,5;25,9)	10,1 (-3,3; 17,8)	9,2 (-0,4;16,6)	5,2 (-3,9; 21,5)	NS
R5-R20Hz kPa/L/s	12,7(-4,8;34,5)	18,8(5,5;54,6)	21,8(1,6;39,7)	5,8(-18,8;38,3)	NS
X5 kPa/L/s	11,0 (0,1;26,3)	6,1 (-10,3;18,7)	4,5 (-1,3; 25,5)	10 (1,4; 21,9)	NS

IOS: oscilometria de impulso; R5: resistência de vias aéreas total; R20: resistência de vias aéreas centrais; R5-20: resistência de vias aéreas periféricas; Fres: frequência de ressonância; Xrs5: reatância capacitiva; Hz: Hertz; %pred: percentual do predito; Δ% abs: variação do percentual do valor absoluto; Q1:quartil 25%; Q3: quartil 75%.; DP: desvio padrão; NS: sem significância. *comparação entre controle x obeso; **comparação controle x obeso-asmático; #comparação entre controle x asma; Δ p<0,0001; Ω p:0,007; | p:0,021. Os dados foram apresentados em mediana(quartis25%,75%) e Δ% abs. ' Teste de Kruskall-Wallis com post hoc de Dunn's.

Tabela 6. Número e percentual de crianças e adolescentes que apresentaram resposta positiva após administração do broncodilatador nas variáveis oscilométricas e espirométricas.

IOS	Obeso com Asma (n=19)	Obeso sem asma (n=19)	Asma peso normal (n=22)	Eutróficos (n=16)	p- valor*
	> 20% n (%)	> 20% n (%)	> 20% n (%)	> 20% n (%)	
R5Hz	7 (36,84)	5(26,31)	7 (31,81)	6 (37,5)	NS
R20Hz	7 (36,84)	4 (21,05)	6 (27,27)	8 (50)	NS
R5-R20Hz	11(57,89)	13 (68,42)	11 (50)	10 (62,5)	NS
X5	9 (47,36)	6 (31,57)	8 (36,36)	4 (25)	NS

Espirometria	Obeso com Asma (n=19)	Obeso sem asma (n=19)	Asma peso normal (n=22)	Eutróficos (n=16)	p- valor*
	>7% predito	>7% predito	>7% predito	>7% predito	
VEF1	7 (11,11)	3 (15)	10 (31,81)	4 (6,25)	NS
CVF	3 (5,55)	6 (15)	4 (22,72)	1 (6,25)	NS

IOS: oscilometria de impulso; R5: resistência de vias aéreas total; R20: resistência de vias aéreas centrais; R5-20: resistência de vias aéreas periféricas; X5: complacência pulmonar; Hz: Hertz; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo NS: sem significância. Os dados de IOS foram apresentados em % do valor absoluto e a espirometria do % do predito. * Teste de Fisher

A tabela 6 demonstra o número de percentual de crianças a adolescentes com resposta positiva após administração do broncodilatador nas variáveis oscilométricas e espirométricas. Não foram observadas diferenças estatística entre os grupos.

Tabela 7. Número e percentual de crianças e adolescentes que se encontram acima dos valores de normalidade para as variáveis oscilométricas e abaixo dos valores de normalidade para as variáveis espirométricas.

IOS	Obeso com Asma (n=18)	Obeso sem asma (n=20)	Asma peso normal (n=22)	Eutróficos (n=16)	p- valor*
	> 150% predito	> 150% predito	> 150% predito	> 150% predito	
R5Hz	2 (11,11)	4 (20)	4 (18,18)	2 (12,5)	NS
X5Hz	Obeso com Asma (n=18)	Obeso sem asma (n=20)	Asma peso normal (n=22)	Eutróficos (n=16)	p- valor*
	>predito - 0,15	>predito - 0,15	>predito - 0,15	>predito - 0,15	
X5Hz	9 (50)	4 (20)	5 (22,72)	1 (6,25)	
Espirometria	Obeso com Asma (n=18)	Obeso sem asma (n=20)	Asma peso normal (n=22)	Eutróficos (n=16)	p- valor*
	<80% predito	<80% predito	<80% predito	<80% predito	
VEF1	2 (11,11)	3 (15)	7 (31,81)	1 (6,25)	NS
CVF	1 (5,55)	3 (15)	5 (22,72)	1 (6,25)	NS
PEF	8 (44,44)	7 (35)	15 (68,18)	9 (56,25)	NS

IOS: oscilometria de impulso; R5: resistência de vias aéreas total; R20: resistência de vias aéreas centrais; R5-20: resistência de vias aéreas periféricas; Fres: frequência de ressonância; Xrs5: complacência pulmonar; Hz: Hertz; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; PEF: pico de fluxo expiratório; %pred: percentual do predito; NS: sem significância. *Teste de Fisher. | p: 0,021

Na tabela 7 apresenta o número e percentual de crianças e adolescentes que se encontram acima dos valores de normalidade para as variáveis oscilométricas e espirométricas. A variável percentual do predito Xrs5 foi a única que se mostrou com diferença entre os grupos, demonstrando que o grupo obeso com asma apresentou uma pior elastância pulmonar em relação aos outros grupos. Quanto as outras variáveis não foram detectadas diferença estatística entre os grupos.

4.3. Citocinas e Adipocina

Em relação aos níveis de citocinas, IL2, IL4, IL6, IL10, TNF- α e INF- γ não foram encontradas diferenças entre os grupos como mostra as figuras 10, 11 e 12. Apesar de não ser observada significância estatística a IL-4 apresentou uma tendência a níveis elevados no grupo asma tanto sem estímulo quanto estimulada pela PHA e pelo DPT.

Quanto aos níveis de citocinas também foi realizada subanálise para tentar avaliar a influência da obesidade e da asma entre os grupos obesos e não obesos (obeso com asma + obeso (OB; n=32) x asma (A; n=22) x eutrófico (n=16) e asmáticos e não asmáticos (obeso com asma + asma (AO; n=34) x obeso (O; n=20) x eutrófico (n=16) excluindo os sobrepesos da amostra. Na subanálise também não foi encontrada diferença estatística nas citocinas IL-2, IL-6 e IL-10. A citocina IL-4 apresentou-se em níveis elevados quando estimulado pelo DPT(p:0,0091) e PHA(p:0,0118) no grupo A versus o grupo OB. O TNF- α (p:0,0138) e o INF- γ (p:0,0478) reagiram menos quando estimulado pelo DPT comparado ao grupo eutrófico. Já no grupo OA o IL-4 quando estimulada pelo DPT(p:0,0351) e PHA(p:0,0243) mostrou-se aumentada em relação ao grupo obeso. O TNF- α reagiu menos quando estimulado pelo DPT (p: 0,0292) quando comparado ao grupo eutrófico.

Na tabela 8 apresenta os níveis de leptina nos grupos estudados. Observa-se que a leptina encontra-se elevada nos grupos que contém indivíduos obesos e obeso com asma (Mediana: 50,4 e 38,7, respectivamente, p<0,0001), enquanto no grupo asmático encontrou-se baixos níveis dessa adipocina. Quando realizadas as subanálises encontramos que o grupo OB apresentaram níveis elevados de leptina comparado ao grupo eutrófico e A (p <0,0001). No grupo OA a leptina apresentou níveis reduzidos em relação ao grupo O (p< 0,0001) e o grupo O aumentado em relação ao eutrófico (p<0,001). Na tabela 9 demonstra o número e percentual de crianças e adolescentes que se encontram com níveis acima dos valores de normalidade. Quando comparado o grupo de meninas encontramos que crianças e adolescentes do sexo feminino apresentavam maiores níveis de leptina quando eram obesas com asma (n=10/55,55%) e obesa sem asma (n=13/65%) (p:0,034) . No grupo de meninos não foi encontrado diferença estatística entre os níveis de leptina nos grupos estudados.

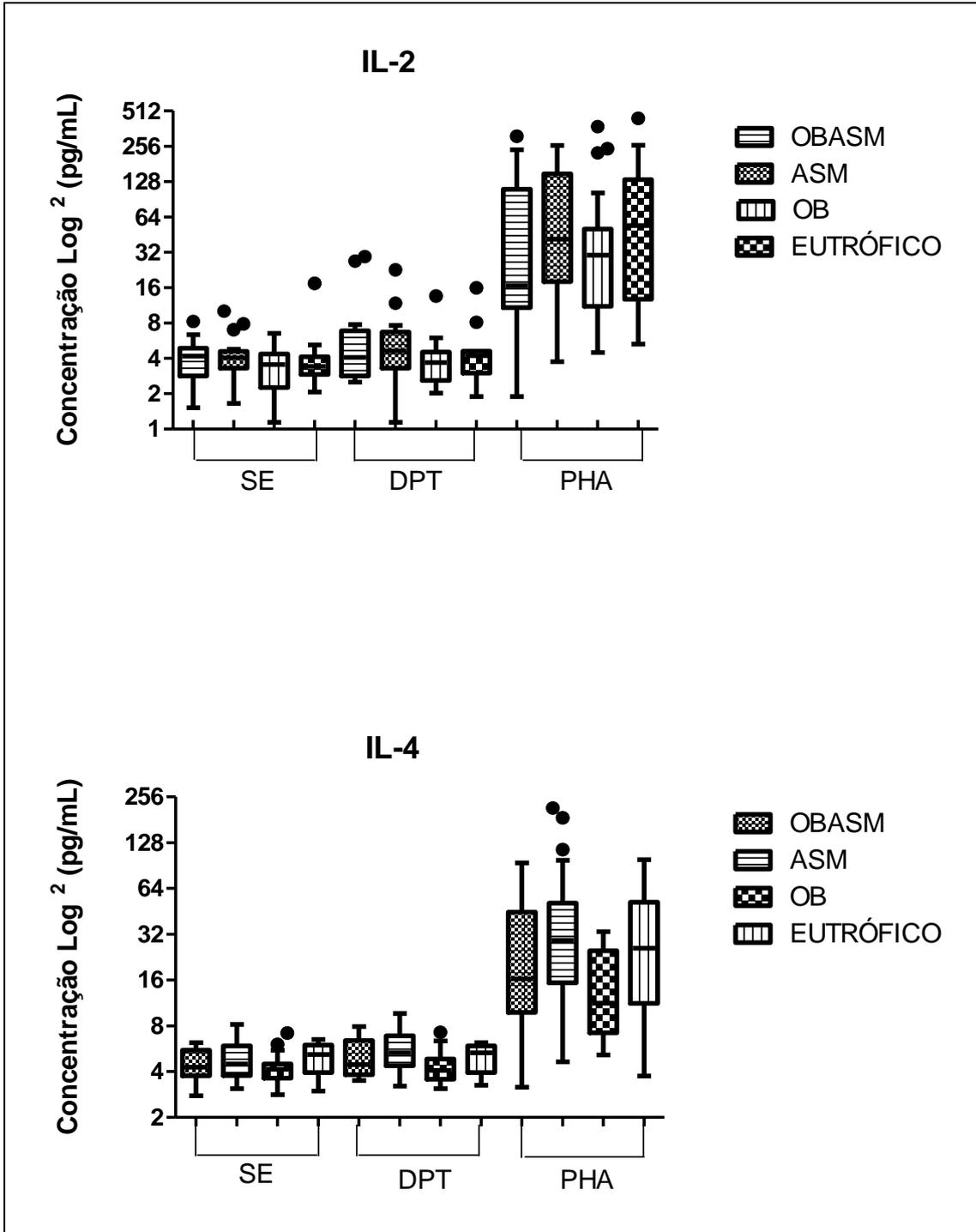


Figura 10 - Comparação dos níveis da citocina IL-2, IL-4 nos grupos obeso com asma, asma, obeso sem asma e eutróficos. IL: interleucina; SE: sem estímulo; DPT: Dermatophagoides Pteronyssinus; PHA: Fitohemaglutinina; OBASM: obeso com asma; ASM: asma; OB: obeso. ' Teste de Kruskal-Wallis com post hoc de Dunn's.

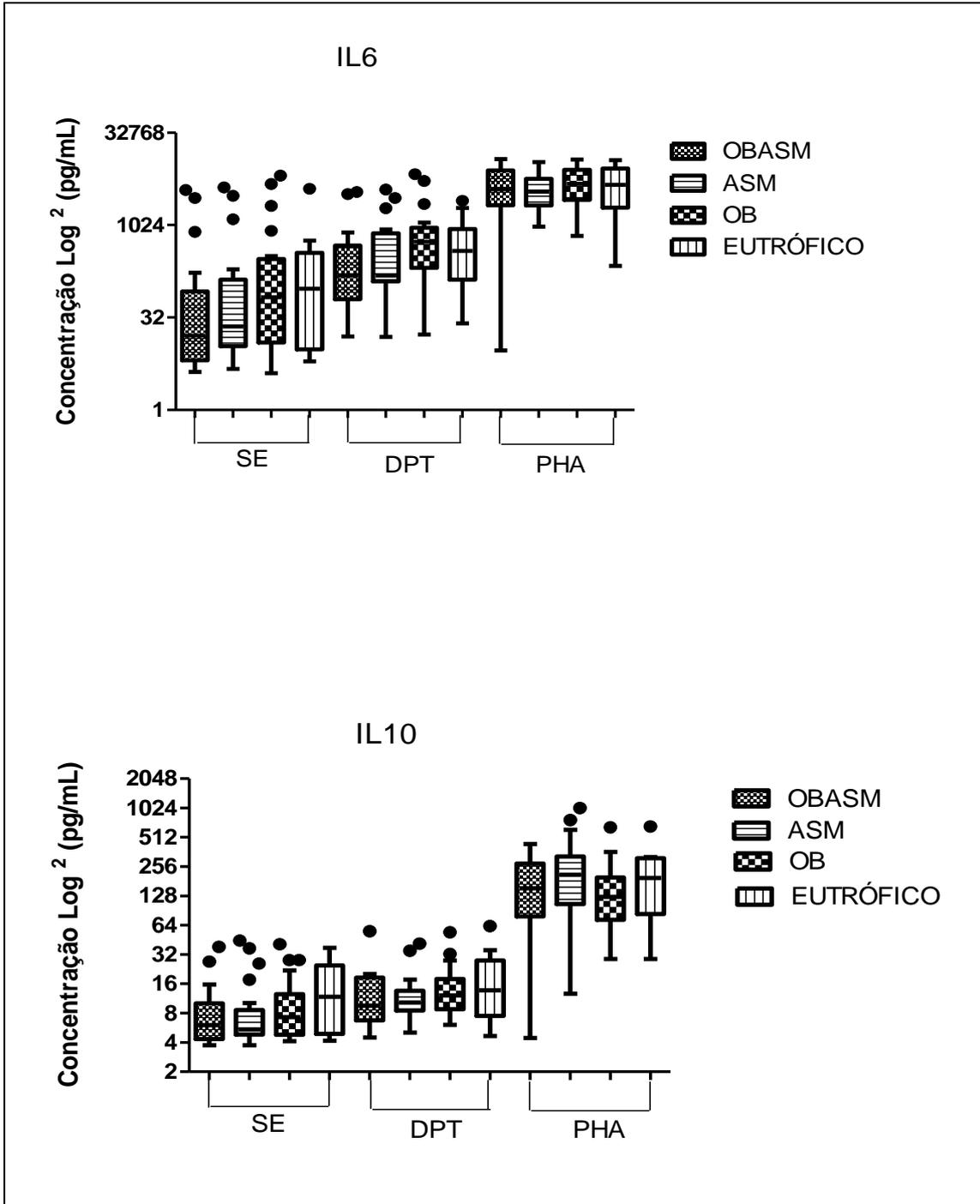


Figura 11 - Comparação dos níveis da citocina IL-6, 10 nos grupos obeso com asma, asma, obeso sem asma e eutróficos.

IL: interleucina; SE: sem estímulo; DPT: Dermatophagoides Pteronyssinus; PHA: Fitohemaglutinina. OBASM: obeso com asma; ASM: asma; OB: obeso.

' Teste de Kruskal-Wallis com post hoc de Dunn's.

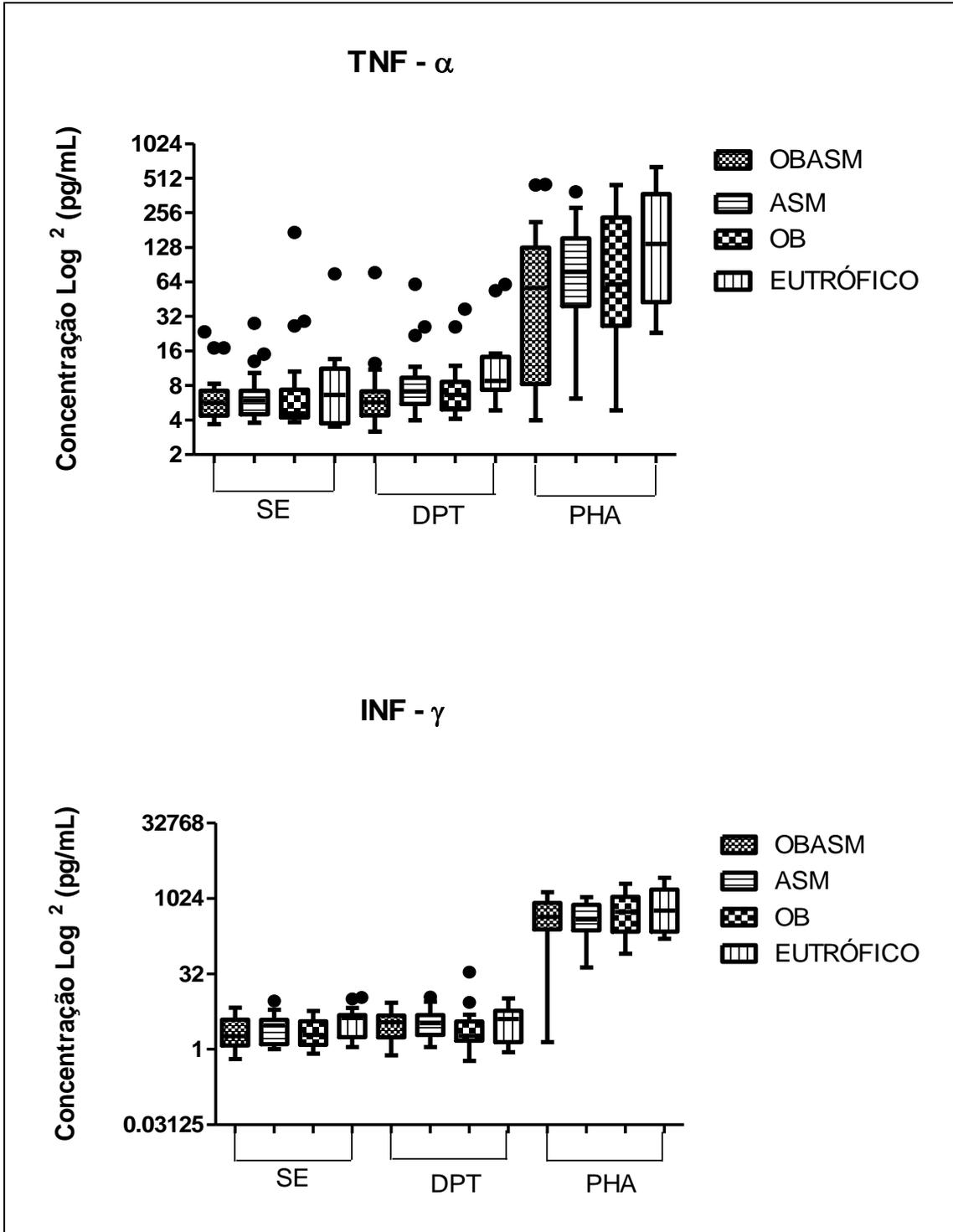


Figura 12 - Comparação dos níveis da citocina TNF – α e IFN - γ , intergrupos obeso-asmático, obeso, asmático e controle.

TNF: fator de necrose tumoral; IFN: interferon; SE: sem estímulo; DPT: Dermatophagoides Pteronyssinus; PHA: Fitohemaglutinina. OBASM: obeso com asma; ASM: asma; OB: obeso.

' Teste de Kruskal-Wallis com post hoc de Dunn's.

Tabela 8. Níveis de leptina nos grupos obeso com asma, obeso sem asma, asma e eutróficos.

	<i>Obeso com Asma (n=18)</i>	<i>Obeso sem Asma (n=20)</i>	<i>Asma peso normal (n=22)</i>	<i>Eutróficos (n=16)</i>	<i>p-valor'</i>
	Mediana(Q1;Q3)	Mediana(Q1;Q3)	Mediana(Q1;Q3)	Mediana(Q1;Q3)	
Leptina	38,7(29,3;63.0)**€	54,6(24,6; 82,7) *†	8,7 (2,5;20,9)	8,7(3,1; 18,4)	Δ

Q1:quartil 25%; Q3: quartil 75%. *Comparação eutrófico x obeso; **comparação eutrófico x obeso-asmático; † comparação entre obeso x asma; € comparação obeso-asmático x asma. Δ **p<0,0001**

' Teste de Kruskal-Wallis com post hoc de Dunn's.

Tabela 9:Número e percentual de crianças e adolescentes (meninas e meninos) que se encontram acima dos valores de normalidade para leptina.

Leptina	<i>Obeso com Asma (n=18)</i>	<i>Obeso sem asma (n=20)</i>	<i>Asma peso normal (n=22)</i>	<i>Eutróficos (n=16)</i>	<i>p-valor'</i>
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Meninas					
Normal (3,7-11,0)	0(00,00)	0(00,00)	3(13,63)	2(12,5)	
Alto (>11)	10(55,55)	13(65)	5(22,72)	7(43,75)	0,034
Meninos					
Normal (2-5,6)	2(11,11)	0(00,00)	1(4,54)	2(12,5)	
Alto (>5,6)	6(33,33)	7(35)	8(36,36)	2(12,5)	NS

NS: sem significância

' Teste de Fisher

4.4. Correlações de parâmetros de IOS x parâmetros antropométricos, força muscular respiratória, citocinas e adipocinas e leptina x variáveis antropométricas e citocinas.

As correlações entre variáveis oscilométricas e medidas antropométricas com toda a população do estudo encontram-se nas figuras 13, 14 e 15. Não houveram correlações entre variáveis oscilométricas e peso, massa magra e massa gorda, como também R5Hz, R20Hz e AX e medidas antropométricas em toda a população do estudo

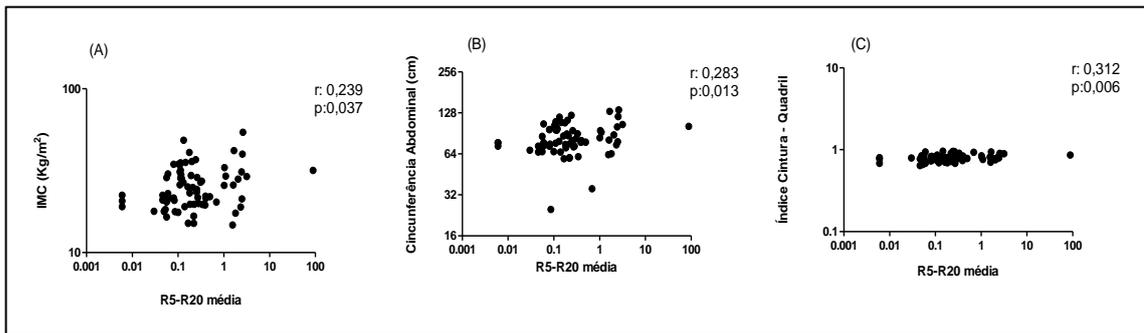


Figura 13 – Correlação entre a variável R5-R20 e IMC, circunferência abdominal e índice cintura-quadril com toda a população do estudo.

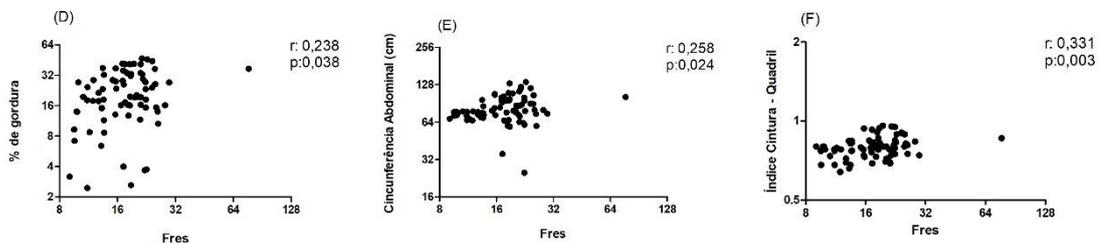
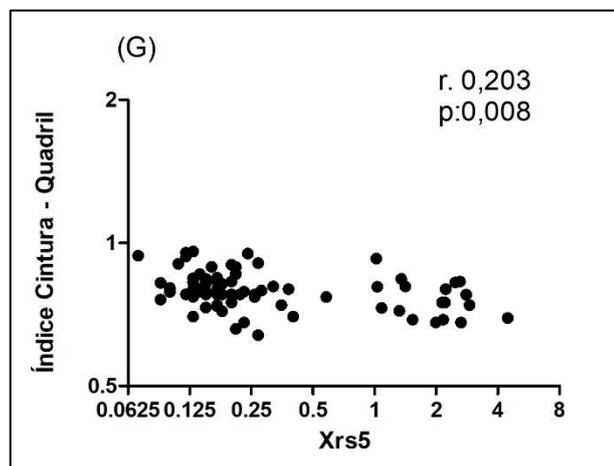


Figura 14 – Correlação entre a variável Fres e percentual de gordura, circunferência abdominal e índice cintura-quadril com toda a população do estudo.



Foram encontradas correlações positivas entre leptina e peso ($r=0,645$, $p:3.228e-010$) com toda a população do estudo. A tabela 10 mostra a correlação entre leptina e variáveis antropométricas no grupo obeso com asma e em toda a população do estudo.

Tabela 10: Correlação leptina com grupo obeso com asma e toda população do estudo.

<i>Variáveis</i>	<i>Obeso com asma</i>	<i>Toda população</i>
	<i>r/p-valor</i>	<i>r/p-valor</i>
IMC	0,678 / 0,002	0,760 / 1.800e-015
Circunferência Abdominal (cm)	0,565 / 0,014	0,727 / 1.007e-013
Massa Gorda (Kg)	0,622 / 0,006	0,799 / 4.950e-018
% de gordura	0,720 / 0,001	0,804 / 2.121e-018

IMC: índice de massa corpórea

5. DISCUSSÃO

Esse estudo procurou avaliar a função pulmonar e o perfil inflamatório de crianças e adolescentes obesos e asmáticos, através da oscilometria de impulso, espirometria e medidas de citocinas e leptina, respectivamente. O principal achado deste estudo foi que crianças e adolescentes obesos-asmáticos apresentaram característica de atopia, função pulmonar deteriorada com aumento de resistência central e periférica de vias aéreas (VA) bem como redução da elastância pulmonar medidas pela oscilometria de impulso. Não observamos mudança na força muscular respiratória. O perfil inflamatório de citocinas não foi encontrado nas crianças e adolescentes obesos-asmáticos, no entanto demonstramos que a leptina não está relacionada com a população asmática, mas com a obesidade.

5.1. Função Pulmonar de crianças e adolescentes obesos-asmáticos

5.1.0 Oscilometria de impulso x Obesidade

Além da espirometria, outro teste utilizado para avaliar função pulmonar é o *IOS*. Este teste tem a capacidade de avaliar diretamente a resistência da via aérea o que é limitado na espirometria. Parâmetros de VEF1, FEF25-75% e capacidade vital (CV) tem pouca contribuição quando se quer investigar resistência total de via aérea. Com a oscilometria de impulso se consegue avaliar tanto a resistência de via aérea total (R5), periférica (R5-R20) e central (R20), além de contribuir com a avaliação da elastância do sistema respiratório (X5) (ASSUNÇÃO, MS. et al., 2014; KALHOFF, H. et al., 2011) o que permite uma avaliação mais precisa das pequenas vias aéreas, diferente da espirometria que reflete principalmente vias aéreas de grande e médio calibre (SINGER, F. et al., 2014; VAN DEN BRGE, et al., 2013). Desta forma, o *IOS* se torna um importante instrumento de avaliação da função pulmonar para se estudar vias aéreas em indivíduos que apresentem tais disfunções como os obesos e asmáticos.

O nosso estudo foi pioneiro em avaliar os parâmetros de *IOS* na população obesa-asmática em crianças e adolescentes. Não encontramos na literatura pesquisada nenhum estudo que se reporte a essa população. Identificamos que os parâmetros pré-broncodilatador R5, R20, R5-R20, Fres e AX estavam aumentados e Xrs5 diminuído, assim podemos afirmar que crianças e adolescentes obesos com asma apresentam comprometimento obstrutivo de vias aéreas e da elastância do sistema respiratório. No entanto, não pudemos afirmar que os obesos com asma apresentam função pulmonar mais comprometida em relação as crianças e adolescentes obesos e asmáticas.

ASSUMPCÃO, MS. et al., 2017 estudaram parâmetros oscilométricos e espirométricos em crianças de 6 a 14 anos obesos e com sobrepeso. Eles obseraram que apesar dos parâmetros de espirometria serem normais, o exame de oscilometria detecta alterações nas vias aéreas. Na oscilometria, o grupo obeso apresentava parâmetros aumentados de Zrs, Rrs de 5Hz, Fres e AX. Eles concluíram que crianças obesos e com sobrepeso apresentavam mudanças na mecânica

pulmonar detectadas pela oscilometria, principalmente identificadas em parâmetros relacionados à presença de obstrução de vias aéreas.

LAUHKONEN, E. et al., 2015 avaliaram 99 crianças entre 5 e 7 anos que foram hospitalizadas com bronquiolite com menos de 6 meses de idade, em um estudo de coorte prospectiva que tinha como objetivo estudar a associação entre o *status* de peso e função pulmonar com foco na resistência e reatância de via aérea e administração de broncodilatador. Eles avaliaram os seguintes parâmetros: Zrs, Rrs e Xrs de 5Hz, Fres e frequência dependente da resistência (dRs/df). De acordo com os autores essa pesquisa foi pioneira em tentar encontrar uma associação entre obesidade e função pulmonar na idade pré-escolar de crianças que tiveram bronquiolite prévia. Eles encontraram que as crianças obesas apresentaram aumento da resistência das vias aéreas comparadas com crianças com sobrepeso e peso dentro da faixa de normalidade em medidas pós-broncodilatadoras. Esse fato sugeriu mudanças estruturais irreversíveis nas vias aéreas destas crianças. Esse estudo também encontrou uma associação entre a obesidade e parâmetros pós-broncodilatadores e que crianças que nasceram com peso abaixo de 3000g apresentam uma maior associação com mudanças na resistência de vias aérea e na reatância.

Os achados de nossa pesquisa estão de acordo com os de ASSUNÇÃO, MS. et al., 2017 e LAUHKONEN, E. et al., 2015 quando avaliamos os pacientes obesos. As medidas oscilométricas pré-broncodilatadoras que se mostraram aumentadas em nosso estudo representam a resistência de vias aéreas total, periféricas e centrais e é diminuída a elastância do sistema respiratória. Assim podemos afirmar que esses indivíduos apresentam componente de obstrução de vias aéreas e elastância pulmonar comprometida.

Contrário ao nosso estudo, KALHOFF, H. et al., 2011 avaliaram crianças com 6 anos de idade e investigaram a associação entre sobrepeso e obesidade com parâmetros de anormalidade do IOS. Foram avaliadas 518 crianças e a medida antropométrica utilizada foi o IMC enquanto

as medidas de *IOS* foram os valores preditos da *Rrs5* e *Xrs5*. Este estudo não encontrou nenhuma associação entre os parâmetros de *IOS* e *IMC*. No entanto, ao comparar os valores absolutos com o predito, identificaram que a resistência de VA estava ligeiramente aumentada enquanto a reatância do sistema respiratório ligeiramente diminuída. Porém, os autores atribuem essa mudança a não homogeneidade das vias aéreas periférica já que a amostra foi aleatória.

Nosso grupo obeso-asmático também foi composto por crianças e adolescentes com sobrepeso. O que podemos observar é que o sobrepeso também traz repercussões negativas para a função pulmonar quando avaliada pelo *IOS*, o que não observamos quando avaliados pela espirometria. Em nosso estudo realizamos uma subanálise apenas com crianças e adolescentes obesas para tentar entender um pouco mais sobre a influência da obesidade e asma nos parâmetros oscilométricos. Detectamos que tanto no grupo obeso quanto no asmático houveram comprometimento das variáveis oscilométricas.

Nosso estudo está em concordância com o de VAN DE KANT, KD. et al., 2015 porém esse estudo foi realizado em adultos. As medidas de resistência de vias aéreas (*R5* e *R20*, *Fres* e *AX*) eram maiores em indivíduos com sobrepeso e obesidade comparado com adultos com *IMC* dentro da normalidade. Assim, esse estudo sugere que o *IOS* é instrumento de avaliação sensível para avaliar a mecânica pulmonar de indivíduos com sobrepeso.

ALBUQUERQUE, CG. et al., 2015 estratificou os grupos em obesos, obesos graves e obesos mórbidos e verificaram que apenas os adultos com obesidade grave e mórbida apresentaram maior resistência total e periférica e valores de reatância baixos. Como no nosso estudo se trata de crianças e adolescentes não foi possível realizar essa estratificação quanto a obesidade, sendo bem possível que todos os graus de obesidade estivessem num mesmo grupo. Desta forma, sugerimos que o grupo obeso também apresentou os mesmos resultados.

Vários fatores podem contribuir para a deterioração da função pulmonar em indivíduos obesos. O primeiro fator é mecânico causado pelo excesso de tecido adiposo na caixa tóraco-abdominal afetando as propriedades elásticas da caixa torácica, além de aumento das forças de retração elástica pulmonar (CARPIO, C et al., 2014). Com essas alterações ocorrem limitação a expansão de caixa torácica, reduções de volumes e capacidades e como consequência, complacência pulmonar reduzida, diminuição do calibre de pequenas VAS, aumento da resistência elástica (ZERAH, F, 1993) e levando a uma respiração mais rápida e superficial com aumento de trabalho respiratório e redução da capacidade ventilatória (MAFORT, TT. et al., 2016; SÖZENER, Z.C. *et al.*, 2016, RASMUSSEN F., HANCOX RJ., 2014; MAHADEV, S. *et al.*, 2013; FENGER, R.V. *et al.* 2012; PARAMESWARAN, K; TODD, DC; SOTH M., 2006)

O aumento de resistência de vias aéreas como consequência da diminuição do calibre de pequenas vias aéreas pode ser imposta por alterações na musculatura lisa (GUMP, A., HAUGHNEY, L., FREDBERG, J., 2001; FREDBERG, J.J., 2000) e aumento da pressão transmural dos brônquios (SUTHERLAND, E.R., 2014; RASSLAN, Z. *et al.*, 2009), assim como rupturas de ligações alveolares em decorrência do pequeno volume de fechamento das vias aéreas (RASMUSSEN F., HANCOX RJ., 2014; MAHADEV, S. *et al.* 2013; SKLOOT, G.; PERMUTT, S.; TOGIAS, A., 1995).

Outra achado de nosso estudo é que nos grupos estudados não foi detectado respostas broncodilatadora na oscilometria. Este fato pode ter sido atribuído a presença de asma controlada e o uso de medicação contínua também no grupo obeso com asma. Contrária a nossa pesquisa, alguns estudos encontraram que após a inalação de broncodilatador houve mudança de reversibilidade dos parâmetros de IOS enquanto na espirometria não ocorreu. Eles concluem que o IOS foi superior à espirometria para determinar resposta broncodilatadora e que o parâmetro mais confiável é o R5 (KOMAROW, H.D. *et al.*, 2012; SONG et al., 2008; MAROTTA et al., 2003) A avaliação pós-broncodilatadora é um meio importante para determinar

reversibilidade do quadro inflamatório de via aérea, no entanto não pudemos comprovar isto em nosso estudo.

Batmaz et al., 2015 propuseram determinar a relação entre o *IOS* e a espirometria em crianças com asma aguda e controlada com crianças saudáveis e se o *IOS* poderia ser um método alternativo para diagnosticar a asma e seu segmento. Foram estudadas 35 crianças com asma aguda, 107 com asma controlada e 103 saudáveis com faixa etária de 6 a 17 anos. Eles acharam que todos os parâmetros de *IOS* correlacionaram-se com a espirometria e que foram capazes de distinguir entre crianças asmáticas agudas e controlada. Quanto aos valores de reversibilidade AX foi o parâmetro mais significativo. Eles ainda propuseram valores de corte no qual 39,4 KPa/L identifica crianças asmáticas agudas, 32,4 KPa/L crianças asmáticas controladas e 39,05 KPa/L reversão espirométrica.

Ao realizar associações entre os parâmetros de *IOS* com algumas variáveis não foi encontrado nenhuma associação entre os parâmetros oscilométricos com o peso, IMC, massa gordo, massa magra, Pimáx e Pemáx. em toda a população do estudo. No entanto, encontramos associação positiva entre o IMC, circunferência abdominal (CA) e índice de cintura quadril (ICQ) com parâmetros de resistência de VAS periféricas (R5-R20) e Fres com percentual de gordura, CA e ICQ, determinante para obstrução de VA e Xrs5 com ICQ, determinante da elastância do sistema respiratório em toda a população do estudo. Quando associamos as variáveis oscilométricas apenas no grupo obeso com asma verificamos uma correlação positiva entre a resistência de VAS periféricas e CA Sugerimos que a resistência de VAS periféricas parece estar associada a localização do acúmulo de gordura, representada pela CA, medida que determina acúmulo de gordura central e não pelo peso corporal.

5.1.1 Espirometria x Obesidade

A função pulmonar em crianças e adolescentes obesos e asmáticos vem sendo estudada já a bastante tempo. No entanto, poucos são os estudos encontrados na literatura que avaliam o fenótipo obeso-asma e o comportamento da função pulmonar (NACAROGLU et al., 2017; PASIC A. et al., 2016). Sendo nosso estudo de grande contribuição para a comunidade científica porque elucidou alguns questionamentos relacionados ao fenótipo obeso-asma no qual não se tinha estudado anteriormente.

Em nosso estudo não observamos diferenças nos parâmetros espirométricos pré-broncodilatador (VEF1, CVF, PEF do percentual do predito (%pred) e Pimáx e Pemáx) entre os quatro grupos estudados: obeso-asmático, obeso, asmático e eutróficos. Apenas o parâmetro de VVM %pred foi menor nos grupos obeso com asma e asma comparado ao grupo eutrófico. E os parâmetros espirométricos foram menores no grupo obeso com asma em relação ao obeso. Quanto aos valores reduzidos no grupo obeso-asmático em relação aos obesos, pode ter ocorrido porque a amostra de obeso-asmático foi composta também por indivíduos com sobrepeso. Assim, sugerimos que fenótipo obeso-asmático não é caracterizado pelo comprometimento obstrutivo de via aérea quando avaliado pela espirometria.

A obesidade causa alterações tanto na fisiologia quanto na mecânica pulmonar, conduzindo a uma diminuição nos volumes pulmonares em adultos (BEUTHER, DA., SUTHERLAND, ER., 2005). Porém em crianças esses dados são controversos. Recentemente, foi analisado em uma coorte prospectiva, o efeito da obesidade nos parâmetros de função pulmonar (VEF1, CVF, PEP, FEF₂₅₋₇₅), VEF/CVF) em uma população de 1.672 crianças na faixa etária de 5-18 anos. Esses resultados contradizem a hipótese de que a obesidade e o excesso de peso poderiam contribuir de forma negativa nos volumes pulmonares. Foram

encontrados aumento nos valores espirométricos avaliados exceto no VEF/CVF independente do *status* de atopia das crianças (YAO et al, 2017).

JUNIOR COSTA, D. et al., 2016 ao avaliarem 75 crianças obesas entre 6 e 10 anos identificaram que as variáveis espirométricas estavam dentro da faixa de normalidade, ou seja, crianças obesas não apresentavam obstrução ou restrição respiratória. Apesar de não apresentarem alterações espirométricas, esse estudo demonstrou que após regressão linear múltipla as variáveis antropométricas e a composição corporal exerciam influência de 10 a 56% nas variáveis espirométricas. Outros estudos demonstraram que crianças obesas não apresentam comprometimento da função pulmonar (LIYANAGE, G. et al., 2016; BORAN, P. et al., 2007; SILVA, L et al, 2015; LANG JE., HOSSAIN MJ., LIMA JJ., 2015).

A VVM em nosso estudo estava reduzida no grupo obeso com asma e asmático. Essa variável fornece uma avaliação com ênfase na resistência muscular respiratória no qual avalia as propriedades mecânicas dos pulmões e da parede torácica.

PASIC A. et al., 2016 avaliaram parâmetros espirométricos de 60 crianças com asma que eram eutróficas, sobrepeso e obesas. Foi observado que crianças asmáticas e obesas e com sobrepeso apresentaram valores espirométricos (VEF1, CVF, VEF1/CVF, PEF, FEF25, FEF50, FEF75) muito abaixo em relação aquelas que eram apenas asmáticas. Um outro estudo com 38 crianças e adolescentes obesos, na faixa etária de 5 a 17 anos avaliaram a função pulmonar. Foram também encontrados valores menores de VEF1/CVF e nos fluxos expiratórios, porém a CVF estava elevada. De acordo com esses dados, os autores concluíram que mesmo os indivíduos obesos que não apresentavam critérios clínicos para asma apresentaram componentes obstrutivo de via aérea FERREIRA, et al., 2017)

Podemos observar que os estudos que investigam o efeito da obesidade/sobrepeso sobre as variáveis espirométricas são discrepantes. Essas diferenças entre os estudos podem ocorrer por vários motivos. Diferentes medidas antropométricas para medir a massa de gordura pode

desempenhar um papel importante, pois pode dificultar a interpretação em crianças (STUKUS, DR., 2014). Em nosso estudo utilizamos o IMC para determinar a obesidade e a circunferência abdominal que caracteriza o acúmulo de gordura central. O IMC elevado foi associado como fator de risco para a asma precoce, assim como a circunferência abdominal que caracteriza a obesidade central (FITZGERALD, DA., 2017), porém apesar de apresentar um IMC e circunferência abdominal acima da normalidade as crianças e adolescentes obeso-asmático não apresentaram alteração de função pulmonar.

Os padrões de deposição de gordura corporal são importantes na determinação das consequências da obesidade (RASMUSSEN F., HANCOX RJ., 2014; PERMAUL, P; KANCHONGKITTIPHON, W; PHIPATANAKUL, W., 2014). As proporções corporais normalmente mudam com o crescimento puberal e pode variar com o indivíduo dificultando assim a avaliação de função pulmonar. A deposição de gordura visceral estará relacionada com o avançar da idade; em adultos, a taxa de aumento de superfície corporal é maior do que em crianças, além de que a adiposidade da criança é predominantemente subcutânea, podendo não contribuir com o efeito deletério da função pulmonar (BORAN, P. et al., 2007).

Outro fator que poderia contribuir para a função pulmonar normal é a menor duração da obesidade (LANG JE., 2014 CHEN et al., 2017) e o próprio crescimento da criança e adolescente pode influenciar na mecânica pulmonar. (LIYANAGE, G. et al.2016). SANTAMARIA, F. et al., 2011 avaliaram a função pulmonar em 188 indivíduos obesos na infância entre 8 e 76 anos ao longo do tempo, através da espirometria. Eles detectaram que a função pulmonar desses indivíduos era normal no momento inicial da pesquisa, no entanto houve uma redução progressiva nos volumes pulmonares dependendo da duração da obesidade. Indivíduos que apresentavam obesidade por mais de 15 anos apresentaram menor função pulmonar do que aqueles que tinha menos de 5 anos de história de obesidade. Assim eles sugerem que o comprometimento da função pulmonar está relacionado com a duração da

obesidade. Este fato pode corroborar com nosso estudo já que avaliamos crianças e adolescentes, e não haveria tempo suficiente para que alterações de função pulmonar fossem instaladas, ou que a espirometria não detectasse alterações precoce de vias aéreas.

Para que pudéssemos avaliar melhor a influência da asma e obesidade realizamos uma subanálise dos grupos. Então analisamos separadamente o grupo composto de indivíduos obesos com asma + obesos (OB) e obesos com asma + asma (AO). Assim identificamos que as únicas variáveis que se mostrou diferentes nos dois grupos foi a VVM % predito e PEF % predito no grupo OA versus obeso. Desta forma, concluímos que a VVM% predito, variável responsável pela resistência muscular respiratória é influenciada tanto pela condição de obesidade quanto de asma, enquanto o PEF, variável que avaliar o pico de fluxo aéreo expiratório está relacionado mais com a condição de asma devido a característica de obstrução de VA. A limitação ao fluxo aéreo é uma consequência do aumento de resistência de vias aérea encontrada em obesos. (ZERAH, F, 1993; MAHADEV, S. *et al*, 2013). No entanto não conseguimos demonstrar este fato em nossa pesquisa.

Em nosso estudo, verificamos que nenhum dos grupos estudados foram responsivos a prova de função pulmonar pós-broncodilatador. A resposta broncodilatadora tem como função avaliar o diagnóstico da asma, o grau de reversibilidade de via aérea e norteia as decisões terapêuticas (PELLEGRINO, R. *et al* 2005). Paciente com asma controlada e que faz uso de corticóides e β 2 de longa duração por tempo prolongado pode apresentar essa resposta diminuída ou ausente (MC GARRY, ME. *et al.*, 2015). Podemos observar em nosso estudo que no grupo asmático, 100% das crianças e adolescentes faziam uso de corticóides e β 2 de longa duração e 66,6% no grupo obeso-asmático. Já o grupo de obesos é muito pouco provável que apresentem asma, pois 100% deste grupo não fazia uso de nenhum tipo de medicação nem tão pouco apresentavam sintomatologia para asma. Este fato confirma o achado de outros estudos nos quais caracterizam o fenótipo obeso-asmático como pouco responsivo a medicações apesar

da sua maior administração (SCOTT HA, WOOD LG, GIBSON PG, 2017; GIBEON et al., 2013; WENZEL et al., 2012; JENSEN et al., 2011).

A força muscular respiratória é outro parâmetro importante e pode sofrer alterações decorrentes da obesidade. O excesso de gordura na região tóraco-abdominal causa mudanças na biomecânica de caixa torácica e diafragmática como diminuição da movimentação do gradil costal e mobilidade diafragmática o que compromete a força muscular respiratória e leva a ineficiência dos músculos respiratórios tanto inspiratório quanto expiratório. (MAFORT, TT. et al., 2016; KOO, P. *et al.*, 2015; CHLIF, M. *et al.*, 2009; PARAMESWARAN, K; TODD, DC; SOTH M., 2006).

Em nosso estudo obtivemos resultados contrários, os dados de força muscular respiratória representados por pressão inspiratória e expiratória não apresentou diferença entre os grupos. O fato da força muscular respiratória não ter modificado neste estudo pode estar relacionado ao aumento do trabalho respiratório constante causado pela sobrecarga mecânica tendo como consequência hipertrofia muscular secundária o que pode ser causada pela obesidade (TEIXEIRA, VS. et al., 2009) ou asma (JARDIM, JR; MAYER, AF, CAMELIER. A., 2002). Nosso estudo foi composto por 54% de crianças e 46% por adolescentes, este fato pode ser influenciado nos resultados encontrados, já que o desenvolvimento do trofismo muscular é diferente entre eles. De acordo com WANG, X et al., 1993 existem modificações na composição corporal e ventilatória durante a transição entre a idade infantil e puberal o que pode justificar a força muscular respiratória não se alterar quando comparamos essas populações

5.1.2.Citocinas, Leptina, obesidade e função pulmonar

Em nossos achados detectamos elevados níveis de leptina em crianças e adolescentes obesos-asmático e obeso e quando estratificado pelo sexo as meninas apresentaram níveis acima dos valores de normalidade. Não houve associação entre as citocinas e leptina e variáveis oscilométricas. Sugerimos que a leptina está envolvida apenas no mecanismo de obesidade e que não influencia na função pulmonar.

A obesidade está associada a um grau de inflamação sistêmica crônica. O tecido adiposo libera adipocinas pró-inflamatórias ativando a inflamação em locais distantes do tecido adiposo, entre outras tem a leptina. (SHORE, A.S., 2008) Essa adipocina pode estar associada a inflamação de vias aéreas e estar presente tanto na asma quanto na obesidade. Então a via inflamatória pode ser comum entre essas duas doenças. (JENSEN et al., 2011; NIEDOSZYTKO-GRUCHALA, M. et al., 2013; SHORE, A.S., 2008)

A leptina encontra-se aumentada na obesidade e tem sido sugerida como um dos fatores que pode está associada a obesidade e asma (NIEDOSZYTKO-GRUCHALA, M. et al., 2013). No entanto, os estudos são conflitantes quanto ao seu papel na relação entre a obesidade e asma.

SHORE, S.A.; FREDBERG, J.J., 2005 investigaram a concentração de leptina entre os grupos de asmáticos com diferença no IMC. Esse estudo concluiu que níveis elevados de leptina foram encontrados tanto em asmáticos obesos quanto asmáticos com IMC normal. Esse estudo justifica que o tecido adiposo secreta citocinas entre elas o TNF- α . o qual é um estimulante das células Th2. Eles sugerem que o TNF- α . aumenta os níveis leptina. Em nosso estudo não encontramos relação entre o TNF- α e a leptina, nem tão pouco níveis elevados desta citocina.

YOUSSEF et al., 2013 avaliaram os níveis de leptina em 50 crianças asmáticas obesas e não – obesas e investigaram a associação entre a leptina e desfechos clínicos. Em seus

resultados os níveis de leptina estavam altos em crianças obesas-asmática e encontraram associação negativa entre leptina e função pulmonar.

De acordo com WAHAB et al., 2013, eles estudaram a avaliação de leptina em crianças asmáticas escolares e tentaram identificar alguma associação entre obeso e a diminuição do controle da asma. Foi um estudo de corte prospectivo com 32 crianças asmáticas e 29 obesas-asmáticas. Em seus achados eles observaram que os níveis de leptina foram maiores nas crianças obesas-asmáticas. Eles acharam uma associação positiva entre os escores de IMC com os níveis de leptina e não determinaram associação entre leptina e parâmetros espirométricos. Eles concluem que a leptina não tem um papel importante no grupo controle de asma, fato esse que corrobora com nossos estudos.

Quando a associação foi realizada com variáveis antropométricas determinamos que a leptina apresentava uma correlação positiva com IMC, massa gorda, % de gordura e perimetria abdominal. Nossos dados corroboram com MALLI et al., 2010, que também encontraram associação entre a leptina, percentual de gordura e massa corpórea.

Outro achado de nosso estudo é que não houve alteração no perfil inflamatório de citocinas em crianças e adolescentes, apesar de serem atópicas, quando avaliado os quatro grupos estudados. Porém ao realizarmos a subanálise entre os grupos obesos e asmáticos, podemos detectar algumas alterações. No subgrupo OB, a IL-4 encontrou-se diminuída quando comparada com o grupo asmático e TNF- α e IFN- γ DPT menos estimulados em relação ao grupo eutrófico. Já no grupo OA, no qual a predominância é de asmáticos encontramos IL4-aumentada e TNF- α DPT foi menos estimulada.

A inflamação que caracteriza a asma inclui a presença de células Th2 e suas citocinas associadas, bem como infiltração eosinofílica. Essa células Th2 aumentam a durabilidade dos eosinófilos através da IL-5, assim como, contribuem para a produção de IL-4, na qual participa da reatividade brônquica. (LEIRIA LOS, MARTINS MA, SAAD MJA, 2015) Em nosso estudo

mostramos que as crianças e adolescentes obesas-asmáticas e asmáticas eram atópicas, ou seja, apresentam o perfil Th2, desta forma é de se esperar que a IL-4 esteja aumentada na população asmática. No entanto, apesar de não haver uma significância estatística, houve uma tendência ao aumento desta citocina no grupo asmático. Porém quando analisamos separadamente o grupo OB com A, demonstramos altos níveis de IL-4 no grupo asmático.

Vários estudos em adultos vem demonstrando que marcadores inflamatórios estão relacionados com o fenótipo obeso-asmático, porém em crianças e adolescentes o papel da inflamação sistêmica como um dos mecanismo de associação entre obesidade e asma não está clara e os estudos são contraditórios.

JENSEN, ME. et al., 2013 e LU et al., 2015 mostraram que os níveis de citocinas inflamatória (IL-6, TNF- α) em seus estudos, não estavam aumentadas em crianças obesas com asma, em contraste com os adultos, o que corrobora com nossos achados.

Em contraste ao nosso estudo, WÄRBERG et al., 2004 em um estudo multicêntrico com 493 adolescentes entre 13 e 18 anos, revelaram que houve um aumento dos marcadores pró-inflamatórios como TNF- α e IL-6, porém em indivíduos com sobrepeso/obesidade sem asma. Na obesidade, além da hipertrofia e hiperplasia de adipócitos, a perfusão vascular é inadequada, isto leva a morte celular resultante de hipóxia tecidual. O excesso de metabólitos liberados pelos adipócitos necróticos contribuem para aumentar a inflamação sistêmica na obesidade. Como a maioria de nossa população foi de crianças, sugerimos que talvez não houve tempo suficiente para que ocorresse uma inadequada perfusão vascular e hipóxia tecidual e consequentemente liberação de mediadores inflamatórios.

Algumas hipóteses podem ser especuladas em relação ao não aumento das citocinas inflamatórias em crianças e adolescentes obeso-asmáticos. O tempo que o tecido adiposo leva para ser tornar patológico pode ser um fator importante entre os níveis dessas citocinas entre crianças e adultos. É difícil prever a partir de que data a inflamação do tecido adiposo contribui

com a asma, no entanto, pode se tornar evidente essa alteração quando as crianças passarem pela adolescência e fase adulta (JENSEN et al., 2013). Sugerimos que estudos longitudinais sejam realizados para acompanhamento dos mediadores inflamatórios. Outro fato é que a inflamação não teria nenhuma relação entre a obesidade e asma e sim fatores mecânicos como restrição de caixa torácica, contribuindo para alteração da biomecânica pulmonar (Lu, et al., 2015) e o uso de medicações como glicocorticóides e esteróides podem diminuir a atividade inflamatória (SIMMS et al., 2015).

Em nosso estudo observamos menores níveis de IFN- γ no grupo OB e OA. O IFN- γ é uma citocina Th1 e algumas estudos sugerem que essa citocina possa está relacionada com a obesidade pela modulação da leptina. YOUSSEF et al., 2013, verificou que os níveis de IL-4 estavam reduzidos e IFN- γ aumentados em crianças obesas-asmáticas, sugerindo um perfil Th1 para essa população. Eles sugerem que a leptina estimula a resposta Th1 que por sua vez inibe a células Th2. Em nossos achados encontramos exatamente o oposto, encontramos que nossa amostra de crianças e adolescentes são atópicas e apresentam o perfil Th2 e desta forma níveis elevados de IL-4 e reduzidos de IFN- γ mesmo em vigência de altos níveis de leptina. Sugerimos que o IFN- γ não seria uma via no processo de inflamação induzida pela leptina.

SAH et al., 2013, procuraram avaliar o controle da asma em crianças obesas através da mensuração de citocinas inflamatórias sistêmicas. Eles detectaram que em crianças que apresentavam asma controlada não houve mudança nas citocinas mensuradas (TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-13). No entanto, no grupo de crianças com asma não controlada as citocinas Th2 pro-inflamatórias IL-5 e IL-13 estavam aumentadas enquanto a anti-inflamatória estavam diminuídas em crianças obesas do que em magras. Nossos achados são semelhantes, nossa população de estudo apresentavam asma controlada, e uso de medicação como corticóides e β 2 de longa duração, talvez esse fato tenha contribuído para que as citocinas

não apresentassem alteração. A IL-10 como é uma citocina anti-inflamatória e as crianças e adolescentes eram atópicos com IgE elevado era de se esperar que estivesse reduzida.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O fenótipo de crianças e adolescentes obesos que desenvolveram asma posteriormente é de difícil diagnóstico por parte dos pais, o que pode ter acarretado um viés de memóri. Para tentar minimizar esse viés foram analisados os prontuários dos pacientes. O tamanho amostral da análise sanguínea para a leptina e interleucinas foi reduzida podendo ter influenciado na conclusão dos resultados.

A classificação de asma intermitente moderada/grave foi realizada na consulta de admissão o que muitas vezes não refletia o estado atual da criança e adolescente. A grande maioria da população estudada apresentava asma controlada e uso de medicação, como corticóides e β_2 de longa duração, isto pode ter acarretado a função pulmonar normal avaliado pela espirometria, assim como mediadores inflamatórios sem alterações.

Outra limitação identificada foi a diferença nas idades das crianças e adolescentes entre o grupo eutrófico e os grupos de casos, o que contribuiu para a não homogeneidade quanto a esse aspecto. Essa diferença se deve a dificuldade em captar crianças e adolescentes saudáveis na faixa etária indicada em virtude da recusa de muitos pais/responsáveis pela condição de não doença da população.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças a adolescentes obesas-asmáticas apresentaram função pulmonar comprometida, avaliada pela oscilometria de impulso, no entanto, não podemos afirmar que esse fenótipo apresenta um pior comprometimento em relação aos obesos e asmáticos. Apesar de não ter sido encontrada diferença estatística entre o grupo obeso com asma e o grupos obesos e asmáticos

em relação a função pulmonar, Xrs5, que representa a elastância do sistema respiratório, foi a única variável que se mostrou acima dos valores de normalidade ou seja, apresentam pior elastância. A oscilometria se mostrou mais sensível em detectar alterações de vias aéreas periféricas do que a espirometria, enquanto a avaliação espirométrica não apresentou diferença estatística entre os grupos. Não encontramos fraqueza muscular respiratória entre os grupos. O fenótipo obesidade-asma, neste estudo, foi caracterizado por atopia, no entanto não foram demonstrado alterações inflamatórias. Medida de resistência de vias aéreas periféricas foi associada a perimetria abdominal. Níveis de leptina foram encontrados elevados nos indivíduos obesos e reduzido no grupo asmático e apresentou uma associação com as medidas antropométricas: peso, IMC, percentual de gordura, circunferência abdominal e massa gorda.

Esses achados sugerem que crianças e adolescentes obesos-asmáticos atópicos apresentam comprometimento da função pulmonar por fatores mecânicos, principalmente comprometimento da elastância do sistema respiratório e não fatores inflamatórios. Desta forma, recomenda-se que crianças e adolescentes obesos sejam acompanhados periodicamente para melhor monitorização da função pulmonar e medida de circunferência abdominal., visando identificar de forma precoce alterações funcionais e promover ações preventivas ou de controle da doença. A figura 11 mostra o modelo final desta tese.

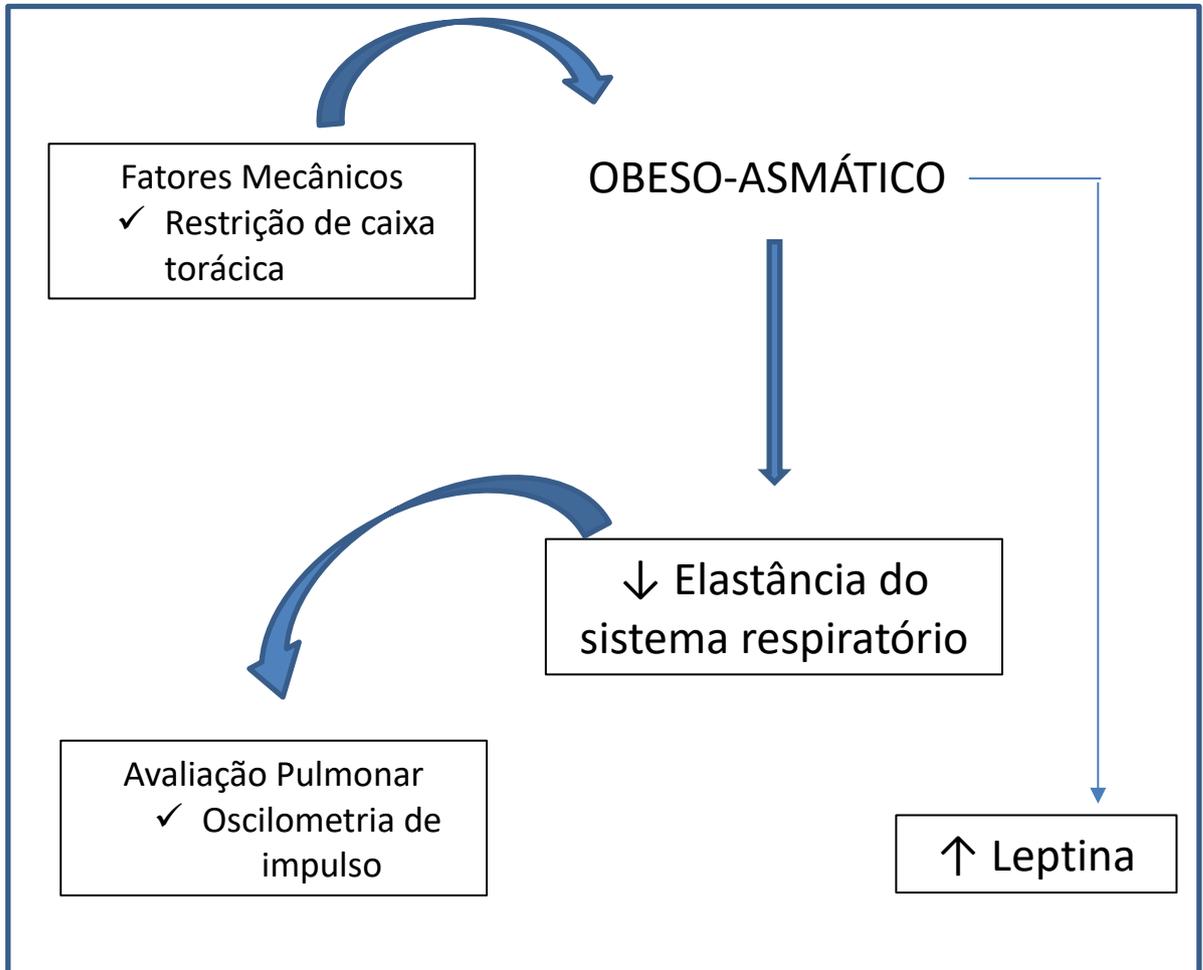


Figura 18. Modelo teórico final da tese

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, CG. et al. Determining respiratory system resistance and reactance by impulse oscillometry in obese individuals. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.41, p. 422-6, 2015.
- ALI, Z.; ULRIK, C.S. Obesity and asthma: A coincidence or a causal relationship? A systematic review. **Respiratory Medicine**, v. 107, p. 1287-300, 2013.
- ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 10, p. 829-39, 2010.
- ASSUMPCÃO, MS. et al. Impulse oscillometry and obesity in children. **Jornal de Pediatria**, v. 544, p. 1-6, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.007>.
- BEYDON, N. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 175, n. 12, p. 1304-45, 2007.
- BEUTHER, DA., SUTHERLAND, ER. Obesity and pulmonary function testing. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115, n.5, p.1100-1, 2005.
- BICKEL, S et al. Impulse oscillometry: Interpretation and practical applications. **Chest**, v.146, p.841-7, 2014.
- BORAN, P. et al. Impact of obesity on ventilatory function. **Jornal de Pediatria**, v.83, n.2, p.171-6, 2007.
- BRADDING, P. *et al.* Interleukin-4,5 and 6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 10, p. 471-80, 1994.
- BRASHIEL, B.; SALVI, S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. **Breathe**, v.11, n.1, p. 57-65, 2015.
- CANOZ, M. *et al.* The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. **Clinical & Investigative Medicine**, v. 12, n. 31, p. E373-9, 2008.
- CARPIO, C. et al. Changes in lung function testing associated with obesity. **Nutricion Hospitalaria**, v.30, n.5, p.1054-62, 2014.
- CASSOL, V.E. *et al.* Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from Southern Brazil. **Journal of Asthma**, v. 43, p. 57-60, 2006.

CHEN, YC. et al. Rapid adiposity growth increases risks of new-onset asthma and airway inflammation in children. **International Journal of Obesity**. v.41, n.7, p. 1035-41, 2017.

CHLIF, M. *et al.* Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v.169, p.198-202, 2009.

CONSILVIO, N.P. *et al.* The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR and airway inflammation in prepubertal children. **Pediatric Pulmonology**, v. 45, p. 1103-10, 2010.

DESIRAJU, K, AGRAWAL, A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. **Lung India**, v.33, n.4, p.410-6, 2016.

DIXON, E.A. *et al.* Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. **Journal of Asthma**, v. 43, n. 7, p. 553-8, 2006.

DUBOIS, A.B. *et al.* Oscillation mechanics of lungs and chest in man. **Journal of Applied Physiology**, v. 8, n. 6, p. 587-94, 1956.

FENGER, R.V. *et al.* Exploring the obesity-asthma link: do all types of adiposity increase the risk of asthma? **Clinical & Experimental Allergy**, v. 42, p. 1237–45, 2012.

FERREIRA, MS. et al. Spirometric and volumetric capnography in lung function assessment of obese and normal-weight individuals without asthma. **Jornal de Pediatria**. v. 93, n.4, p.398-405, 2017.

FITZGERALD DA. The weighty issue of obesity in paediatric respiratory medicine. **Paediatric Respiratory Reviews**. v.24, p.4-7, 2017.

FORNO E. et al. Decrease response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.127, n.3, p.741-9, 2011.

FREDBERG, J.J. Frozen objects: Small airways, big breaths and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 106, p. 615-24, 2000.

GIBEON, D. *et al.* Obesity-Associated Severe Asthma Represents a Distinct Clinical Phenotype. **Chest**, v. 143, n. 2, p. 406-14, 2013.

Global initiative for Asthma (GINA). [Atualizada em 2010; acessada em set 2016]. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). [aproximadamente 30 telas] Global strategy for asthma management and prevention. Disponível em: www.ginasthma.com

Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017.(GINA) Disponível em www.ginasthma.org Acesso em Maio, 2017

GOCHICOA-RANGEL, L. *et al.* Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. **Neumología y Cirugía de Tórax**, v. 73, n. 2, p.138-49, 2014.

GOMEZ-LIORENTE M.A. *et al.* Obesity and Asthma: a missing link. **International Journal of Molecular Sciences**, v.18, n.1490, p.0-12, 2017.

GRUCHATA-NIEDOSZYTKO M. *et al.* The influence of obesity on inflammation and clinical symptoms in asthma. **Advances in Medical Sciences**, v. 58, n. 1, p.15-21, 2013.

GUMP, A.; HAUGHNEY, L.; FREDBERG, J. Relaxation of activated airway smooth muscle: relative potency of isopolerond VS tidal stretch. **Journal of Applied Physiology**, v. 190, p. 2306-10, 2001.

HaAKALA, K. *et al.* Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 19, p. 343-6, 1995.

HALASZ, A. *et al.* Role of TNF- [alpha] and its 55 and 75 kDa receptors in bronchial hyperreactivity. **Respiratory Medicine**, v. 96, p. 262–7, 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2012. Disponível em: www.ibge.gov.br Acesso em 06 Abril 2014.

JANI, M. *et al.* Assessment of pulmonary functions in obese adolescent boys. **Lung India**, v. 29, n. 3, p. 236-40, 2012.

JARDIM, JR; MAYER, AF, CAMELIER. A. Respiratory muscles and pulmonary rehabilitation of asthmatics. **Archivos de Bronconeumología**, v. 38, n.4, p.181-8, 2002.

JARTTI, T. *et al.* Obesity, adipokines and asthma. **Allergy**, v. 1, n. 64, p. 770-7, 2009.

JEANG, K.Y.; LEE, J.; LI, C. Juvenil obesity agravates disease severity in a rat model of atopic dermatitis. **Allergy Asthma & Immunology Research**, n.7, p.69-75, 2015.

JENSEN, M.E. *et al.* Collins CE, Gibson PG, Wood LG. The obesity phenotype in children with asthma. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 12, p. 152-9, 2011.

JENSEN, M.E. *et al.* Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. **European Respiratory Journal**, v.42, p.1012–9, 2013.

JONES, R.L.; NZEKWU, M.M. The effects of the body mass index on lung volumes. **Chest**, v. 130, n. 3, p. 827-35, 2006.

JUNIOR COSTA, D. *et al.* Influence of body composition on lung function and respiratory muscle strength in children with obesity, **Journal of Clinical Medicine Research**, v.8, n.2, p.105-10, 2016.

KALHOFF, H. *et al.* Impulse oscillometry in preschool children and association with body mass index. **Respirology**, v.16, p.174-9, 2011.

KOMAROW, HD. *et al.* Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children, **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v.106, p.191–9, 2011.

KOMAROW, H.D. *et al.* Study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect and utility compared with spirometry. **Pediatric Pulmonology**, v. 47, n. 1, p.18-26, 2012.

KOO, P. *et al.* Physiology in Medicine: physiological basis of diafragmatic dysfunction with abdominal hernias-implications for therapy. **Journal of Applied Physiology**, v.118, p.142-7, 2015.

LANG JE., HOSSAIN MJ., LIMA JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.135, n.4, p.886-93, 2015.

LANG JE. Obesity and Asthma in Children: Current and Future Therapeutic Options. **Pediatric Drugs**, v.16, p.179-88, 2014.

LAUHKONEN, E. *et al.* Obesity and bronchial obstruction in impulse oscillometry at age 5-7 years in a prospective post-bronchiolitis cohort. **Pediatric Pulmonology**, v.50, p.908-14, 2015.

LEIRIA, LOS; MARTINS, MA; SAAD, MJA. Obesity and asthma: beyond Th2 inflammation. **Metabolism clinical and experimental**, v. 64, p.172 – 81, 2015.

LEÃO DA SILVA, P. *et al.* Reduction in the leptin concentration as a predictor of improvement in lung function in obese adolescents. **Obesity Facts**, v.5, p. 806-20, 2012.

LITTLENTON, S.W. Impact of obesity on respiratory function. **Respirology**, v.17, p. 43-9, 2012.

LIYANAGE, G. *et al.* Effect of body mass index on pulmonary function in children. **Ceylon Medicine Journal**, v.61, n.4, p.163-6, 2016.

LOCKSSLEY, R.M. Asthma and allergic inflammation. **Cell**, v.19, p. 777–83, 2010.

LOHMAN, T.G. Applicability of body composition techniques and constants for children and youths. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 14, p. 325-57, 1986.

LORENA, V.M. *et al.* Cytokine Levels in Serious Cardiopathy of Chagas Disease After In Vitro Stimulation with Recombinant Antigens from *Trypanosoma cruzi*. **Scandinavian Journal of Immunology**. v.72, n. 6, p. 529-39, 2010.

LU, Y. *et al.* Obesity, asthma prevalence and IL-4: Roles of inflammatory cytokines, adiponectin. and neuropeptide Y. **Pediatric Allergy Immunology**, v. 26, p. 530–3, 2015.

MC GARRY, ME. *et al.* Obesity and bronchodilator response in black and hispanic children and adolescent with asthma. **Chest**, v.147, n.6, p.1591-8, 2015.

MAHADEV, S. *et al.* The effect of low lung volume on airway function in obesity. **Respirology Physiology & Neurobiology**, v. 188, p. 192-9, 2013.

MAFORT, TT. et al. Obesity: systemic and pulmonar complications, biochemical abnormalities and impairment of lung function. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v.11, n.28, p.1-11, 2016.

MALLI, F. et al. The role of leptin in the respiratory system: an overview. **Respiratory Research**, v.11, n.152, p. 1-16, 2010.

MAROTTA, A. et al. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 112, p. 317–22, 2003.

MATSUDO, S. *et al.* Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**. v.6, n.2, p.5-18, 2001.

MOCHIZUKI, H.; HIRAI, K.; TABATA, H. Forced Oscillation Technique and Childhood. **Asthma Allergology International**, v. 61, p. 373-83, 2012.

MOHAMED-ALI, V. *et al.* Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, p. 4196-200, 1997.

NACAROGLU et al. Biomarkers of airway and systemic inflammation in obese asthmatic paediatric patients. **Allergologia et Immunopathologia**, v.45, n.6, p.534-40, 2017.

NEDER, J.A. *et al.* Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medicine and Biologic Research**, v. 32, n. 6, p. 719-27, 1999.

NEWSON, R.B. *et al.* The association of asthma, nasal allergies and positive skin pick test with obesity, leptina and adiponectin, **Clinical & Experimental Allergy**. n.44, p.250-60, 2013.

NIEDOSZYTKO-GRUCHALA, M. et al. The influence of obesity on inflammation and clinical symotoms in asthma. **Advances in Medical Sciences**, v.58, n.1, p. 15-21, 2013.

OOSTVEEN, E. *et al.* ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future development. **European Respiratory**, v.22, p.1026-41, 2003.

OUCHI, N. *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Review Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85-97, 2011.

PARAMESWARAN, K; TODD, DC; SOTH M. Altered respiratory physiology in obesity. **Canadian Respiratory Journal**, v. 13, n.4, p.203-10, 2006.

PASIC A. et al. The effect of body mass index on spirometric parameters in children with asthma. **Medical Archives**, v.70, n.3, p.186-90, 2016.

PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. **European Respiratory Journal**, v.26, n.5, p. 948 – 68, 2005.

PERÁK, F.; CZÖVEK, D.; NOVÁK, Z. Spirometry and forced oscillations in the detection of airway hyperreactivity in asthmatic children. **Pediatric Pulmonology**, v. 47, n. 10, p. 956-65, 2012.

PEREIRA, C.A.C. et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira. **Jornal de Pneumologia**, v.8, n. 1, p. 10-22, 1992.

PERIYALIL, HA et al. Macrophase activation, age and sex effects of immunometabolism in obese asthma. **European Respiratory Journal**, n.45; p.388-95, 2014.

PERMAUL, P; KANCHONGKITTIPHON, W; PHIPATANAKUL, W. Childhood asthma and obesity – what is true link? **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v.113, n.3, p.244-6, 2014.

RASMUSSEN, F.; HANCOX, R.J. Mechanisms of obesity in asthma. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 14, n. 1, p. 35-43, 2014.

RASSLAN, Z. *et al.* Função pulmonar e obesidade. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 36-9, 2009.

ROBINSON, PD. Obesity and its impact on the respiratory system. **Paediatric Respiratory Reviews**. v.14, p.219–26, 2014.

RODRIGUES, J. et al. **Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 3, p. 207-21, 2002.

SAH, PK et al. Poor Asthma Control in Obese Children may be overestimated because of enhanced preception of dyspnea. **Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice**, v.1, n.1, p.39-45, 2013.

SALOME, C.M.; KING, G.G.; BEREND, N. Physiology of obesity and effects on lung function. **Journal of Applied Physiology**, v.108; p.206-11, 2010.

SANTAMARIA, F. et al. Obesity duration is associated to pulmonar function impairment in obese subjects. **Obesity**, v.19, p.1623-8, 2011.

SCHWARZENBERG, S.J.; SINAIKO, A.R. Obesity and inflammation in children. **Paediatric Respiratory Review**, v. 7, p. 239-46, 2006.

SCOTT, H.A. *et al.* Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. **European Respiratory Journal**, v. 38, p. 594–602, 2011.

SCOTT, HA; WOOD, LG; GIBSON, PG. Role of obesity in asthma mechanisms. **Current Allergy Asthma Reports**, v.17, p.53, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0719-9>

SIDELEVA, O.; DIXON A.E. The many faces of asthma in obesity. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 115, p. 421-6, 2014.

SILVA, L et al. The influence of supine posture on chest wall volume changes is higher in obese than in normal weight children. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v.40, n.2, p.178-83, 2015.

SIMMS, E. et al. Cytokine responses of peripheral blood mononuclear cells to allergen do not identify asthma or asthma phenotypes. **Clinical Et Experimental Allergy**, v. 43, p.1226-35, 2013.

SINGER, F. et al. Abnormal small airways function in children with mild asthma. **Chest** v.145, p.492–9, 2014.

SHERES, PE. Adipose tissue from lipid storage compartment to endocrine organ. **Diabetes**. v. 55, p. 1537-45, 2006.

SHI, Y. *et al.* Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. **Journal of Allergy Clinical Immunology**, v. 131, p. 718-23, 2013.

SHIN, J.H. *et al.* The expression of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells. **Yonsei Medical Journal**, v. 31, n. 5, p. 804–10, 2008.

SHIRAI, T; KUROSAWA, H. Clinical Application of the Forced Oscillation Technique. **Internal Medicine**, v.55, p.559-66, 2016.

SHORE, S.A.; FREDBERG, J.J. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. **Journal of Allergy Clinical Immunology**, v. 115, n. 5, p.925-7, 2005.

SHORE, A.S. Obesity and asthma: possible mechanisms. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.121, n.5, p. 1087-97, 2008.

SKLOOT, G.; PERMUTT, S.; TOGIAS, A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 96, p. 2393-403, 1995.

SMITH, H.; REINHOLD, P. Forced oscillation technique and impulse oscillometry Peculiarities of aperiodic waveforms. **European Respiratory Journal**, v. 31, p. 72–105, 2005.

SPOSATO, B. *et al.* Obesity can influence children's and adolescents' airway hyperresponsiveness differently. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v.8, n. 60, p. 1-10, 2013.

SONG, TW. *et al.* Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. **Pediatric Allergy and Immunology**, v.19, p. 763–8, 2008.

SOOD, A. Obesity, adipokines and lung disease. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, p.744-53, 2010.

SÖZENER, Z.C. *et al.* Obesity-asthma phenotype: effect of weight gain on asthma control in adults. **Allergy Asthma Proceedings**. n.37, p.311-7, 2016.

STEIER, J. *et al.* Observational study of the effect of obesity on lung volumes. **Thorax**, n.69, p.752-9, 2014.

STUKUS, DR. Obesity and asthma: the chicken or the egg? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.135, n. 4, p.894-5, 2015.

SUTHERLAND, T.J. *et al.* The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v. 178, n.5, p. 469-75, 2008.

SUTHERLAND, E.R. Linking obesity and asthma. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1311, p.31-41, 2014.

TAM, C.S. *et al.* Obesity and low-grade inflammation: A paediatric perspective. **Obesity Review**, n.11, p.118-26, 2010.

TEIXEIRA, VS. *et al.* Evaluation of the effect of childhood and adolescent obesity on the ventilometric properties and muscle strength of the respiratory system. **ConScientiae Saude**, v. 8, p.35-40, 2009.

VAN DE KANT, KD; PAREDI, P.; MEAH, S; KALSI, HS; BARNES, PJ; USMANI, OS. The effect of body weight on distal airway function and airway inflammation. **Obesity Research & Clinical Practice**, v.10, n.5, p.564-73, 2016.

VAN DEN BRGE, *et al.* Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. **Allergy**, v. 68, p.16–26, 2013.

VAN VEEN, I.H. *et al.* Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult to treat asthma. **Allergy**, v. 63, p. 570-4, 2008.

VARGAS, R. *et al.* Increased C-reactive protein and decrease Interleukin-2 content in serum from obese individuals with or without insulin resistance: Associations with

leukocyte count and insuli and adiponectin contente. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**. v. 10, n.1, p. S34-41, 2016.

ZERAH, F. Effects of obesity on respiratory resistance. **Chest**, v.103, p. 1470-6, 1993.

YAO, TC et al. Obesity disproportionately impacts lungs airflow and exhaled nitric oxide in children. **PLos One**. v.12, n.4, p. 1-16, 2017.

YOUSSEF, DM et al. The influence on Th1/Th2 balance in obese children with asthma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**,. v.39, n. 5, p. 562-8, 2013.

WAHAB, AA. et al. Serum leptine and adiponectin levels in obese and nonobese asthmatic school children in relation to asthma control. **Journal of Allergy**, p.1-6, 2013. doi: 10.1155/2013/654104.

WÄRBERG, J et al. AVENA Group. Inflammatory mediators in overweighth and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. **International Journal of Obesity** v.28, p. 59-63, 2004.

WANG, X. et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. **Pediatric Pulmonology**, v. 15, p.75-88, 1993.

WENZEL, S.E. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. **Nature Medicine**, v. 18; p. 716-25, 2012.

WORLD HEATH ORGANIZATION (WHO) Obesity and Overweight Fact Sheet No311, 2016. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/em/> (Accessed on 5 july,2017)

WORLD HEATH ORGANIZATION (WHO) Obesity and Overweight Fact Sheet No311, 2016. Available online: http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/index.html, 2017. (Accessed on 5 july,2017)

APÊNDICE A: Instrumento de Avaliação

**RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM OBESOS ASMÁTICOS:
ESTUDO EM ADOLESCENTES
FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO**

Número no banco de dados: Data de entrevista: //

Médico responsável pela paciente _____

Pesquisador responsável pela avaliação _____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Registro no IMIP HC :

Nome: _____ Tel: _____

Endereço _____

Bairro _____ Cidade _____ Estado _____

Data da nascimento: //

DADOS MATERNOS E PRÉ-NATAIS:

Idade materna: _____ anos

Obesidade: SIM NÃO HAS: SIM NÃO DM: SIM NÃO Alergia:

SIM NÃO Tabagista: SIM NÃO Quantos cigarros por dia? _____ Tempo Ex-

tabagista: _____

Ocupação profissional: _____

GRAU DE INSTRUÇÃO MATERNA:

Analfabeto/ Primário incompleto Analfabeto/ Fundamental 1 Incompleto

Primário completo/ Ginásial incompleto / Fundamental 1 Completo / Fundamental 2 Incompleto

Ginásial completo/Colegial incompleto Fundamental 2 Completo/Médio Incompleto

Colegial completo/ Superior incompleto / Médio Completo/ Superior Incompleto

Superior completo

Renda familiar:

Até um salário mínimo De 1 a 2 salários mínimos De 2 a 5 salários mínimos

De 5 a 10 salários mínimos Mais de 10 salários mínimos

DADOS DO ADOLESCENTES

Idade: anos Sexo: M F

Escolaridade: Ens. Fundamental Ens. Médio

Etnia: BRANCO NEGRO PARDO OUTRAS

Prática de atividade física regular (HLPAQ): Escore

Peso ao nascer gramas

Prematuridade: SIM NÃO HAS: SIM NÃO

DLP: SIM NÃO

DM: SIM NÃO

Triglicérido alto: SIM NÃO

Exposição/cigarro: SIM NÃO

Amamentação: SIM NÃO Quanto tempo: _____

Alergia: SIM NÃO

Medicações em uso? SIM NÃO

Quais?: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Peso: Kg

Altura: metros

IMC:

Perimetria abdominal: cm

Índice cintura quadril:

% de gordura (pregas cutâneas): _____

Tríceps braquial:

Subescapular:

Suprailíaca:

Abdominal:

Axilar média:

Coxa:

Peitoral:

AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA

Manuvacuometria

Pimáx(cmH₂O): Medido / / % / /

Pemáx (cmH₂O): Medido / / % / /

Espirometria:

VEF1: Medido: / / %: / /

CVF: Medido: / / %: / /

PFE: Medido: / / %: / /

VEF1/CVF%: Medido: / / %: / /

Oscilometria de Impulso

5 Hz (Xrs5): 10 Hz (Xrs10): (R5Hz-R20Hz):

X5 – X10:

AVALIAÇÃO INFLAMATÓRIA

CITOCINAS

IL2: IL4: IL6: IL10: TNF- α :
 IFN- γ :
ADIPOCINAS: Leptina:

APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **“RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM OBESOS ASMÁTICOS: ESTUDO EM ADOLESCENTES”**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) **FABIANA CAVALCANTI VIEIRA**, Rua Buenos Aires, nº98/1101, Espinheiro, CEP: 52020-180, /Telefone: (81) 9738-0135, e-mail: fabianacvieira@hotmail.com (inclusive ligações a cobrar). Também participa desta pesquisa o pesquisador: Luis Henrique Sarmento Tenório, Telefones para contato: (81) 9972-0762 e está sob a orientação de: **EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO** *Telefone: 81-21268540, e-mai: emanuel.sarinho@gmail.com*

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

A obesidade é uma doença que causa diversos danos, não apenas na função respiratória das crianças e adolescentes, interfere também no rendimento escolar, nas relações sociais e familiares e na prática de exercícios físicos. O objetivo deste estudo é avaliar se a obesidade está associada com a asma em adolescentes.

Para isto, o senhor(a) e seu filho (a) responderá um questionário que contém perguntas sobre o nascimento, atividades praticadas por ele no dia a dia, se apresenta asma e sua frequência e se é exposto a cigarro. Além disso, será verificado seu peso, altura, medida da cintura e também serão feitos alguns testes respiratórios que precisará soprar em alguns aparelhos e realizar uma coleta de sangue em torno de uma colher de sopa.

A pesquisa será pontual quanto a avaliação, ou seja não haverá necessidade de acompanhamento nem intervenção, sendo o adolescente submetido apenas a uma avaliação.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos da participação do adolescente na pesquisa são mínimos. Embora não seja comum, os testes respiratórios podem deixar o adolescente um pouco cansado. Caso isso aconteça, a avaliação será imediatamente interrompida e se persistir os sintomas o paciente será orientado a procurar a UPA Caxangá ou Abdias de Carvalho caso a coleta tenha sido feita no Hospital das Clínicas ou a emergência pediátrica do IMIP. Quanto a coleta de sangue existirá um incômodo, dor ao furar a pele do adolescente, arroxeadada, porém eventos esperados.

Os benefícios que esperamos com o estudo são: entender melhor os mecanismos da asma e obesidade em adolescentes, verificando o comportamento da função dos pulmões e agentes inflamatórios e inserir o oscilômetro de impulso como meio diagnóstico na prática clínica e com isso traçar tratamentos mais pontuais e multidisciplinares.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa através de entrevista ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ele/ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dele/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br)** ou Comitê de Ética do IMIP, Rua dos Coelho, 300 Boa Vista - Recife - PE, CEP: 50070-550, Diretoria de Pesquisa, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º andar, Fone: (81) 2122.4756, email: comitedeetica@imip.org.br. O CEP/IMIP funciona de 2º a 6º feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30hs (manhã) e 13:30 às 16:00hs (tarde). Declaro ainda que autorizo a participação do meu filho, nesse estudo, que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido, que me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo **“RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM OBESOS ASMÁTICOS: ESTUDO EM ADOLESCENTES”**. como voluntário(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a

qualquer penalidade, ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento para mim ou para o (a) menor em questão.

Impressão

Local e data _____

Assinatura do (da) responsável: _____

Digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS - Resolução 466/12)**

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho (a) [ou menor que está sob sua responsabilidade] para participar, como voluntário (a), da pesquisa “**RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM OBESOS ASMÁTICOS: ESTUDO EM ADOLESCENTES**”. Esta pesquisa é da responsabilidade do (a) pesquisador (a) **FABIANA CAVALCANTI VIEIRA**, Rua Buenos Aires, nº98/1101, Espinheiro, CEP: 52020-180, /Telefone: (81) 9738-0135, e-mail: fabianacvieira@homtail.com para contato do pesquisador responsável, inclusive para ligações a cobrar). Também participa desta pesquisa o pesquisador: Luis Henrique Sarmento Tenório, Telefones para contato: (81) 9972-0762 e está sob a orientação de: **EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO** *Telefone: 81-21268540, e-mai: emanuel.sarinho@gmail.com*

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde que o (a) menor faça parte do estudo pedimos que rubricue as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde não haverá penalização nem para o (a) Sr.(a) nem para o/a voluntário/a que está sob sua responsabilidade, bem como será possível ao/a Sr. (a) retirar o consentimento a qualquer momento, também sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

A obesidade é uma doença que causa diversos danos, não apenas na função respiratória das crianças e adolescentes, interfere também no rendimento escolar, nas relações sociais e familiares e na prática de exercícios físicos. O objetivo deste estudo é avaliar se a obesidade está associada com a asma em adolescentes.

Para isto, o senhor(a) e seu filho (a) responderá um questionário que contém perguntas sobre o nascimento, atividades praticadas por ele no dia a dia, se apresenta asma e sua frequência e se é exposto a cigarro. Além disso, será verificado seu peso, altura, medida da cintura e também serão feitos alguns

testes respiratórios que precisará soprar em alguns aparelhos e realizar uma coleta de sangue em torno de uma colher de sopa.

A pesquisa será pontual quanto a avaliação, ou seja não haverá necessidade de acompanhamento nem intervenção, sendo o adolescente submetido apenas a uma avaliação.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos da participação do adolescente na pesquisa são mínimos. Embora não seja comum, os testes respiratórios podem deixar o adolescente um pouco cansado. Caso isso aconteça, a avaliação será imediatamente interrompida e se persistir os sintomas o paciente será orientado a procurar a UPA Caxangá ou Abdias de Carvalho caso a coleta tenha sido feita no Hospital das Clínicas ou a emergência pediátrica do IMIP. Quanto a coleta de sangue existirá um incômodo, dor ao furar a pele do adolescente, arroxeadas, porém eventos esperados.

Os benefícios que esperamos com o estudo são: entender melhor os mecanismos da asma e obesidade em adolescentes, verificando o comportamento da função dos pulmões e agentes inflamatórios e inserir o oscilômetro de impulso como meio diagnóstico na prática clínica e com isso traçar tratamentos mais pontuais e multidisciplinares.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa através de entrevista ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ele/ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dele/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepeccs@ufpe.br** ou Comitê de Ética do IMIP, Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista - Recife - PE, CEP: 50070-550, Diretoria de Pesquisa, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º andar, Fone: (81) 2122.4756, email: comitedeetica@imip.org.br. O CEP/IMIP funciona de 2º a 6º feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30hs (manhã) e 13:30 às 16:00hs (tarde). Declaro ainda que autorizo a participação do meu filho, nesse estudo, que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido, que me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Digital
(opcional)

Assinatura do pesquisador (a)

CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo “RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM OBESOS ASMÁTICOS: ESTUDO EM ADOLESCENTES”. como voluntário(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade, ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento para mim ou para o (a) menor em questão.

Impressão

Local e data _____

Assinatura do (da) responsável: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS - Resolução 466/12)**

OBS: Este Termo de Assentimento do menor de 12 a 18 anos não elimina a necessidade da elaboração de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.

Convidamos você, após autorização dos seus pais [ou dos responsáveis legais] para participar como voluntário (a) da pesquisa: “RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM OBESOS ASMÁTICOS: ESTUDO EM ADOLESCENTES”. Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora **FABIANA CAVALCANTI VIEIRA**, Rua Buenos Aires, nº98/1101, Espinheiro, CEP: 52020-180, /Telefone: (81) 9738-0135, e-mail: fabianacvieira@hometown.com sob a orientação de: **EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO** Telefone: 81-21268540, e-mai: emanuel.sarinho@gmail.com

Este documento se chama Termo de Assentimento e pode conter algumas palavras que você não entenda. Se tiver alguma dúvida, pode perguntar à pessoa a quem está lhe entrevistando, para compreender tudo o que vai acontecer. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) sobre qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. Após ler as informações a seguir, caso aceite participar do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema se desistir, é um direito seu. Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar

e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Queremos saber do comportamento do pulmão quando o adolescente é obeso e se isto está associado a asma. Os adolescentes que participarão dessa pesquisa têm de **15 a 24** anos de idade. A pesquisa será feita no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP e, onde os adolescentes realizarão exames de função pulmonar e coleta de sangue. Para isso, será usado/a um aparelho de oscilometria, um espirômetro portátil e o material característico para coleta de sangue. O uso do (a) de todos os materiais citados anteriormente é considerado (a) seguro (a), mas é possível ocorrer dor na realização da coleta sanguínea. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones informados abaixo. Mas há coisas boas que podem acontecer como o melhor entendimento do comportamento da asma na obesidade para traçar tratamentos específicos e multidisciplinares.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos fornecer. Os resultados da pesquisa serão publicados apenas em eventos ou publicações científica, mas sem identificar os adolescentes que participaram da pesquisa. Todos os dados coletados nesta pesquisa ficarão guardados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, pelo período de 5 anos.

Nem você e nem seus pais [ou responsáveis legais] pagarão nada para você participar desta pesquisa. Se você morar longe do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte, para também acompanhar a pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora Fabiana Vieira (81) 9738-0135 ou contactar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE, Endereço: Av. da Engenharia, s/n – 1º andar, sala 4, Cidade Universitária, CEP: 50740-600, Recife-PE. Fone: (81) 2126-8588, email: cepccs@ufpe.br ou Comitê de Ética do IMIP, Rua dos Coelho, 300 Boa Vista - Recife - PE, CEP: 50070-550, Diretoria de Pesquisa, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º andar, Fone: (81) 2122.4756, email: comitedeetica@imip.org.br. O CEP/IMIP funciona de 2º a 6º feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30hs (manhã) e 13:30 às 16:00hs (tarde).

ASSENTIMENTO DO MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), abaixo assinado, concordo em participar do estudo **“RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS E INFLAMAÇÃO EM OBESOS ASMÁTICOS: ESTUDO EM ADOLESCENTES”**, como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Recife, _____ de _____ de _____

Assinatura do(a) menor

Assinatura do pesquisador

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas:

1.Nome: _____

1.Assinatura: _____

2.Nome: _____

2.Assinatura: _____

ANEXO A: Questionário Internacional de atividade Física – Versão curta

IPAQ CURTO

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.

Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por SEMANA () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias _____ por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por SEMANA () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____