



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE



OBESIDADE E ASMA: caracterização clínica e
laboratorial de uma associação frequente

Juliana Pires Viana de Jesus

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2017

Ficha catalográfica fornecida pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA

J89 Pires Viana de Jesus, Juliana
OBESIDADE E ASMA: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE
UMA ASSOCIAÇÃO FREQUENTE / Juliana Pires Viana de Jesus. --
SALVADOR, 2017.
133 f. : il

Orientador: ÁLVARO A. CRUZ.
Coorientador: EDUARDO VIEIRA PONTE.
Dissertação (Mestrado - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDEPROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE) --
Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia
da Universidade Federal da Bahia, 2017.

1. Asma. 2. Obesidade. 3. Sobrepeso. 4. Eosinófilos. 5.
Neutrófilos. I. A. CRUZ, ÁLVARO. II. VIEIRA PONTE, EDUARDO.
III. Título.

CDU: 616.248:616.39



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE



OBESIDADE E ASMA: caracterização clínica e
laboratorial de uma associação frequente

JULIANA PIRES VIANA DE JESUS

Professor-orientador: ÁLVARO A. CRUZ
Co-orientador: EDUARDO VIEIRA PONTE

Dissertação apresentada ao colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Bahia Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, da área de concentração em Medicina e doenças respiratórias.

Salvador (Bahia), 2017

COMISSÃO EXAMINADORAMembros Titulares:

Ana Carla Carvalho Coelho (Presidente), Professora adjunta, Doutora em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Rosana Nunes de Abreu Franco, Doutora em Medicina pela Universidade Federal da Bahia.

Luane Marques Mello – Professora Adjunta, Doutora do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Membro Suplente:

Álvaro A. Cruz (orientador) – Professor Titular da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

*“Não é sobre chegar no topo do mundo
E saber que venceu
É sobre escalar e sentir
Que o caminho te fortaleceu”*

ANA VILELA

Dedico esse trabalho:

A minha mãe por toda fortaleza, fé e me fazer acreditar que sou capaz. A meu pai por todo apoio. A minha irmã por todos os conselhos e muitas vezes por me acalmar. Ao meu namorado por apostar que chegaria até o final e por entender em alguns momentos o motivo da minha ausência. E a todos meus amigos pela amizade verdadeira e pelo incentivo.

AGRADECIMENTOS

EQUIPE

- Eduardo Ponte, Doutor em Ciências da Saúde- Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor da Faculdade de Medicina de Jundiaí São Paulo
- Álvaro A. Cruz, Pós Doutor. Johns Hopkins University (JHU) Estados Unidos. Professor Titular da Faculdade de Medicina da Bahia. Coordenador do Núcleo de Excelência em Asma da UFBA (NEA/ProAR).
- Aline Silva Lima Matos, Mestre em Medicina e Saúde (UFBA), Professora da Faculdade Unidas de Pesquisa, Ciências e Saúde FAPEC, farmacêutica da Prefeitura de Jequié e do NEA/ProAR.
- Paula Cristina Andrade Almeida, Doutora em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, fisioterapeuta do NEA/ProAR.
- Valmar Bião de Lima, estatístico do NEA/ProAR.
- Ana Tereza Campos, administradora do NEA/ProAR.
- Gabriela Pimentel, enfermeira do NEA/ProAR e mestrandia da Pós Graduação Ciências da Saúde.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia, Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR)
- Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (ProAR/NEA).

Fonte de Financiamento

1. Bolsa de Estudos da CAPES.
2. Projeto apoiado pelo CNPq e FAPESB

ÍNDICE

Índice de Figuras e Tabelas	11
Índice de Abreviaturas	12
I. Resumo	14
II. Objetivos	15
II.1. Geral	15
II.2. Secundários	15
III. Introdução	16
IV. Revisão da literatura	18
IV.1. Epidemiologia da asma	18
IV.2. Imunopatologia da asma	19
IV.3. Fenótipo da asma	21
IV 4. Tratamento, controle dos sintomas, exacerbações e gravidade da asma	24
IV 5. Efeito da obesidade no sistema imunológico e na função pulmonar ...	25
IV 6. Obesidade e suas repercussões na asma	26
V. Casuística, material e métodos	29
V.1. População do estudo	29
V.2. Desenho do estudo	30
V.3. Critérios de inclusão e exclusão	30
V.4. Avaliação dos pacientes	32
V.5. Procedimentos do estudo	33
V.6. Variáveis analisadas e sua caracterização	35
V.7. Análise estatística	39
V.8. Aspectos éticos	40
V.9. Instituição financiadora	40
VI. Artigo	41
VII. Resultados gerais	66
VIII. Discussão	75
IX. Perspectivas de estudo	80
X. Conclusões	81
XI. Summary	82
XII. Referências	83
XIII. Anexos	
XIII. 1 Ficha de Avaliação Clínica	96
XIII. 2 Classificação dos pacientes com asma acompanhados no ProAR	103
XIII. 3 Questionário sobre controle de asma (ACQ)	106
XIII. 4 Questionário sobre qualidade de vida em asma (AQLQ)	108
XIII. 5 Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico (QS- DRGE)	112
XIII. 6 Inventário de Depressão de Beck	113

XIII. 7 Escala de Sonolência de Epworth	116
XIII. 8 Teste Alérgico Cutâneo	117
XIII. 9 Questionário para identificação de asma leve/moderada	118
XIII. 10 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	119
XIII. 11 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	123
XIII. 12 Normas para Publicação- Jornal Brasileiro de Pneumologia	126
XIII. 13 Comprovante de submissão	133

ÍNDICES DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA

Casuística, material e métodos

Figura 1: Diagrama de recrutamento da amostra	31
--	----

TABELAS

Artigo

TABELA 1: Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC)	62
--	----

TABELA 2: Valores espirométricos e gravidade da asma, agrupados de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC)	63
---	----

TABELA 3: Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres $\geq 80\text{cm}$ e homens $\geq 90\text{cm}$)	64
--	----

TABELA 4: Valores espirométricos e gravidade da asma, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres $\geq 80\text{cm}$ e homens $\geq 90\text{cm}$)	65
---	----

Dissertação

TABELA 1: Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC)	68
--	----

TABELA 2: Valores espirométricos dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com o IMC	69
--	----

TABELA 3: Gravidade da asma dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com o IMC	69
---	----

TABELA 4: Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres $\geq 80\text{cm}$ e homens $\geq 90\text{cm}$)	71
--	----

TABELA 5: Valores espirométricos dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres $\geq 80\text{cm}$ e homens $\geq 90\text{cm}$)	72
---	----

TABELA 6: Gravidade da asma dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com a circunferência abdominal	73
--	----

TABELA 7: Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados conforme medidas de bioimpedância	74
---	----

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

IMC- Índice de massa corpórea

CA- Circunferência abdominal

SUS- Sistema Único de Saúde

ISAAC- International Study of Asthma and Allergies in Childhood- Estudo Internacional de Asma e Alergia na Infância

GINA- Global Initiative for Asthma- Iniciativa Global contra a Asma

ProAR- Programa para Controle da Asma na Bahia

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Th2- *T helper 2*

IL- Interleucina

IgE- Imunoglobulina E

IFN- γ - Interferon gama

TNF- Fator de necrose tumoral

ATS- American Thoracic Society- Sociedade Torácica Americana

OMS- Organização Mundial de Saúde

SARP- Severe Asthma Research Program

IDF- International Diabetes Federation – Federação Internacional de Diabetes

NIH/WHO- National Institutes of Health (NIH)/ World Health Organization (WHO)- Instituto Nacional de Saúde/ Organização Mundial de Saúde

DRGE- Doença do Refluxo Gastroesofágico

BDI- Inventário Beck de Depressão

ARIA- Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma- Rinite Alérgica e seu impacto sobre a Asma

LABA- Long-acting beta-adrenoceptor agonist- Beta-agonista de ação prolongada

CI- Corticóide inalatório

CO- Corticoide oral

PFE- Pico de Fluxo Expiratório

VEF₁- Volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF- CVF: capacidade vital forçada

FEF_{25-75%}- Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva da capacidade

vital

BD- Broncodilatador

ACQ- Asthma Control Questionnaire (Questionário de Controle da Asma)

AQLQ- Asthma Quality of Life Questionnaire- Questionário sobre qualidade de vida em asma

FAPESB- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia

I. RESUMO

OBESIDADE E ASMA: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE UMA ASSOCIAÇÃO FREQUENTE.

INTRODUÇÃO: A asma e a obesidade são doenças crônicas com prevalência elevada em todo mundo. Indivíduos obesos ou com excesso de peso tem um maior risco de ter asma, e ter asma mais grave. Há uma vasta literatura acerca dessa associação. Entretanto, os estudos que investigaram o problema têm resultados contraditórios. **OBJETIVO:** Avaliar a relação entre obesidade e características clínicas e laboratoriais de pacientes com asma. **MÉTODOS:** Estudo de corte transversal realizado no ProAR-Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia com pacientes asmáticos oriundos da atenção primária e secundária entre 2013 a 2015, totalizando em 925 pacientes. Foi utilizada a classificação de obesidade de acordo com o índice de massa corpórea (IMC) e obesidade abdominal pela mensuração da circunferência abdominal. Foram coletados parâmetros clínicos, laboratoriais, medidas antropométricas, função pulmonar e aplicados questionários. **RESULTADOS:** Os indivíduos obesos quanto ao IMC apresentaram um número mais elevado de neutrófilos no sangue periférico que os não obesos ($p=0,01$). Entre os obesos, 61% apresentaram positividade no teste alérgico enquanto que nos grupos com sobrepeso, IMC normal e IMC abaixo, teste positivo foi encontrado em 69, 71 e 56% dos indivíduos de cada grupo, respectivamente. Os parâmetros espirométricos dos indivíduos obesos ou com sobrepeso foram mais baixos, enquanto 32% dos obesos apresentaram falta de controle da asma pelo questionário de controle da asma ($ACQ \geq 1,5$), proporção maior do que a observada em pacientes com sobrepeso (24%), com peso normal (22%) ou IMC abaixo (20%). Quando classificados pela obesidade abdominal, os grupos mantiveram semelhante padrão nos parâmetros descritos. **CONCLUSÃO:** Pacientes asmáticos com obesidade associada tem pior controle da asma e função pulmonar mais baixa. A proporção de pacientes não atópicos entre asmáticos obesos é maior e eles apresentam um número mais elevado de neutrófilos no sangue periférico. Estas observações sugerem que entre indivíduos com asma, os obesos podem apresentar um padrão inflamatório neutrofílico e asma de difícil controle mais frequentemente que os não obesos.

Descritores: 1. Asma; 2. Obesidade; 3. Sobrepeso; 4. Eosinófilos; 5. Neutrófilos

II. OBJETIVOS

II. 1. Geral:

Avaliar a relação entre obesidade e características clínicas e laboratoriais de pacientes com asma.

II.2. Secundários:

Comparar pacientes agrupados de acordo com o índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal em relação a:

- eosinofilia e neutrofilia em sangue periférico
- atopia
- asma grave
- falta de controle da asma
- asma de início tardio

III. INTRODUÇÃO

A asma e a obesidade são problemas de saúde pública. Os asmáticos obesos requerem maior número de hospitalizações, visitas a emergência e conseqüentemente maiores despesas para o sistema de saúde. De modo geral, o excesso de peso e a obesidade atingem negativamente o sistema respiratório de milhões de indivíduos com e sem asma (Barros et al., 2011; Baffi et al., 2015).

A asma e obesidade são doenças crônicas com prevalência elevada em todo mundo. Indivíduos obesos ou com excesso de peso tem maior risco de ter asma e possuir asma mais grave (Dolan et al. 2004; Beuther & Sutherland, 2007; Baffi et al., 2015).

Estudos comprovam essa hipótese, ao demonstrar que os indivíduos com excesso de peso não respondem bem ao tratamento da asma e, conseqüentemente, há comprometimento da função pulmonar e pior controle dos sintomas da asma (Dias-Júnior et al., 2014; Capelo et al., 2015). Além disto, alguns autores indicam que o IMC elevado piora a qualidade de vida relacionada à asma (Lavoie et al., 2006).

Estudos com o objetivo de esclarecer a relação entre obesidade e asma sugerem que a presença da obesidade em um indivíduo asmático pode trazer diversas conseqüências, incluindo efeitos mecânicos ou fisiológicos sobre os pulmões e vias aéreas, assim como alterações na resposta imune e efeitos metabólicos (Lavoie et al., 2006; Baffi et al., 2015).

Estudos experimentais sugerem que a obesidade agrava o processo inflamatório nos pulmões dos pacientes com asma. Mediadores pró-inflamatórios se correlacionam diretamente com a gordura visceral abdominal e predispõem a uma

maior hiper-responsividade brônquica e broncoespasmo (Scott et al., 2011; Arteaga-Solis et al., 2013; Desai et al., 2013). Estudos de corte transversal observaram que os asmáticos obesos têm uma inflamação mais neutrófilica do que eosinofílica (Van Veen et al. 2008; Scott et al., 2011). Porém existe pouca informação sobre os papéis da eosinofilia e neutrofilia na inter-relação asma e obesidade.

Apesar dos estudos mencionados demonstrarem uma forte associação entre obesidade e asma, existem alguns estudos que não corroboram essas afirmações. Alguns autores não observaram associação entre obesidade e controle da asma utilizando parâmetros clínicos, índices espirométricos e medidas antropométricas (Clerisme-Beaty et al., 2009). Telenga e colaboradores em 2012, em um estudo de coorte, não encontraram associação entre o índice de massa corpórea (IMC) e gravidade da asma (Telenga et al., 2012). Assim como, um estudo retrospectivo também não encontrou associação entre IMC e gravidade da asma (Pelegriño et al., 2007).

A combinação do IMC com as medidas da distribuição da gordura corporal, a mensuração da circunferência abdominal e a bioimpedância, poderão ajudar num melhor conhecimento sobre a influência da obesidade na asma.

Há uma vasta literatura propondo mecanismos para essa associação, entretanto, os estudos que investigaram o assunto têm resultados contraditórios. Portanto, avaliar diversas variáveis complementares pode ajudar a ampliar o entendimento da inter-relação asma e obesidade e a orientar uma conduta terapêutica mais efetiva no tratamento da asma com obesidade associada. Dessa forma, conseguir-se-á também possivelmente uma melhor qualidade de vida para o indivíduo asmático obeso.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1. Epidemiologia da asma

A asma é uma doença com prevalência considerável acometendo 334 milhões de pessoas (Global Initiative for Asthma, 2015). Segundo os dados epidemiológicos do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* as maiores taxas de prevalência de sintomas de asma foram encontradas em crianças e adolescentes de países desenvolvidos de língua inglesa e na América Latina (ISAAC, 1998; Eder et al., 2006).

Segundo a *Global Initiative for Asthma (GINA)*, a falta de controle da doença tem custos diretos devido à utilização dos serviços de saúde e ausência no trabalho, além dos custos intangíveis relacionados com o prejuízo da qualidade de vida dos asmáticos (SBPT, 2012; GINA, 2015). Em um estudo observacional de coorte ambispectivo, com o objetivo de quantificar a redução do consumo de recursos de saúde, a implementação de um programa para acompanhamento e distribuição de medicamentos para pacientes com asma grave observou-se que há uma redução nos atendimentos de emergência em 85%, no número de internações hospitalares em 90% e há um melhor controle da doença, diminuindo assim os custos para o sistema de saúde (Ponte et al., 2007).

A asma é uma doença que afeta tanto indivíduos que moram em países desenvolvidos como em desenvolvimento, e é uma causa frequente de atendimentos em emergências e hospitalizações (Masoli et al., 2005). O aumento da mortalidade por asma está relacionado não só à gravidade da doença como entre outros fatores, ao seu manejo inadequado pelos profissionais de saúde e pelos próprios pacientes, à falta de plano de ação e adesão ao tratamento. A busca dos

fatores associados aos óbitos por asma pode melhorar a eficiência de estratégias preventivas para evitar fatalidades (Sear et al., 1987; Souza-Machado *et al.*, 2007).

Há grandes lacunas no conhecimento sobre a asma, em especial na asma grave. Os pacientes com asma grave consomem mais recursos de saúde e requerem otimização de estratégias terapêuticas (Eder et al., 2006; Bedouch et al., 2012).

IV.2. Imunopatologia da asma

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada pela hiper-responsividade brônquica (Busse et al., 2001). As características clínicas principais são: episódios recorrentes de sibilância, dispneia, tosse, opressão torácica, reversíveis espontaneamente ou através de terapia farmacológica e limitação variável de fluxo de ar expiratório (SBPT, 2012; GINA, 2015).

A obstrução das vias aéreas no paciente com asma é causada pelo espasmo dos brônquios, espessamento das vias aéreas e produção de muco (Martinez & Vercelli, 2013; GINA, 2015). A interação ambiente e genética que modula o sistema imunológico, resultando na inflamação das vias aéreas, é diferente em cada indivíduo. Essa expressão variável, seja clínica ou celular, vai determinar múltiplos fenótipos (Moore et al., 2007).

A asma é uma síndrome, pois apresenta diversos fenótipos e mecanismos fisiopatológicos bastante heterogêneos. A complexidade desta síndrome é consequência da interação de diversos genes com o ambiente. Assim, a interação ambiente/genética determina um padrão imunológico/inflamatório e com isso, o fenótipo da asma do indivíduo (Ober, 2005; GINA, 2015).

A exposição à alérgenos inalados, infecções respiratórias virais e poluentes, tais como a fumaça secundária do cigarro, contribuem para a fisiopatologia da asma. Na maioria das vezes esses fatores interagem, repercutem no sistema imunológico (através de manifestações alérgicas devido a produção de anticorpos IgE para alérgenos presentes no ambiente ou de outros mecanismos não alérgicos) e influenciam significativamente o desenvolvimento da asma (Akdis, 2006; GINA, 2015). A inflamação crônica na asma envolve várias células inflamatórias e diversos mediadores. Os elementos celulares mais importantes na inflamação das vias aéreas são os eosinófilos, os neutrófilos, os linfócitos CD4+, mastócitos e células epiteliais. No processo inflamatório da asma, geralmente predomina a produção de citocinas dos linfócitos T *helper 2* (Th2): IL-4, IL-5, IL9 e IL-13 (Busse, 2001; Foster et. al, 1996), mas estas mesmas citocinas podem ter origem em células da imunidade inata e há pacientes com asma que não apresentam este padrão de produção de citocinas (Robinson et al., 2016).

Estudos sugerem que a gravidade da asma pode estar relacionada à desregulação da produção de citocinas Th1/Th2. Apesar da predominância dos eosinófilos numa boa proporção de casos, na exacerbação da asma também participam os neutrófilos e mastócitos. Recentemente mostrou-se que a gravidade da asma está relacionada à produção de citocinas IL-25 e IL-33 e à resposta imune Th1/Th17, onde há participação do interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral (TNF) e IL-17, que participam da exacerbação da doença (Cho et al., 2005 ; Balzar et al., 2011).

Estudos deixam claro que a asma é uma doença heterogênea em relação à inflamação das vias aéreas. Alguns pacientes apresentam inflamação eosinofílica,

enquanto outros uma inflamação neutrofílica (células Th17) (Schleich et al., 2014; Lambrecht et al., 2015).

O papel dos neutrófilos na imunopatologia da asma é mais obscuro do que o dos eosinófilos. O padrão neutrofílico aumentado é mais comumente encontrado em pessoas com asma grave, durante exacerbações graves e na presença de tabagismo ou infecções. Esse tipo de inflamação apresenta pouca resposta ao tratamento com corticosteroides. Os mecanismos da inflamação neutrofílica na asma não estão totalmente esclarecidos. Sugere-se que o leucotrieno B4 pode estar envolvido neste processo (Wenzel, 2006; Schleich et al., 2014).

IV.3. Fenótipos da asma

Há diversos fenótipos de asma. Como já mencionado anteriormente, sabe-se que a asma é uma doença heterogênea que se comporta de maneira diferente em cada indivíduo e é influenciada por diversos fatores. A interação do ambiente e genética modula o sistema imune resultando em fenótipos distintos da doença (GINA, 2015).

Várias denominações e classificações para asma foram desenvolvidas ao longo do tempo. A primeira denominação de fenótipos da asma foi apresentada por Rackemann, em 1947, que a classificou como extrínseca (caracterizada pelo início dos sintomas ainda na infância e mediadas por processos alérgicos, ou seja, atópica) e intrínseca (de início tardio e sem associações alérgicas ou não atópica) (Rackemann, 1947).

A asma alérgica foi citada em estudos como aquela que é desencadeada pela exposição a algum tipo de antígeno, que envolve inflamação eosinofílica das vias

aéreas, hiper-responsividade brônquica e obstrução reversível do fluxo aéreo. Trabalhos sugeriram que a exposição a alérgenos dos ácaros da poeira domiciliar seriam importante causa de asma na infância, e que a redução da exposição a estes alérgenos contribuiria para a sua prevenção secundária (Peat et al., 1996).

Alguns especialistas classificaram os fenótipos de asma de acordo com a sua gravidade. Em 2000, a *American Thoracic Society (ATS)* criou um protocolo para classificar pacientes com asma grave refratária, baseado em critérios considerados como maiores e menores. Os critérios maiores estavam relacionados com o uso de corticosteroide oral contínuo ou inalatório em dosagem alta. Os critérios menores foram baseados no uso de broncodilatador de longa ação ou outros medicamentos de uso diário, sintomas diários em uso com medicação de resgate, obstrução brônquica persistente ($VEF_1 < 80$ ou variação de PFE $> 20\%$, com exacerbações ou evento de asma quase fatal no ano anterior) (ATS, 2000).

Já em 2002, a *GINA* classificou a asma de acordo com a sua gravidade em intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave (GINA, 2002). No entanto, a classificação da *GINA* vem sendo revista periodicamente.

Em 2010, experts reunidos na OMS (Organização Mundial da Saúde), no intuito de uniformizar a classificação de gravidade da asma, definiram as seguintes categorias da asma grave: asma grave não tratada, asma grave de difícil tratamento e asma grave resistente ao tratamento. A asma grave resistente ao tratamento corresponde ao paciente que não controla a doença mesmo com alta dose do medicamento (Bousquet et al., 2010).

De acordo com o relatório da *GINA* 2015, foram propostos cinco fenótipos mais comuns relacionados à asma: asma alérgica, asma não alérgica, asma de

início tardio, asma com limitação fixa das vias aéreas e asma com obesidade (GINA, 2015). Seguem abaixo comentários sobre estes fenótipos:

- Artigo de revisão demonstra que a asma alérgica tem início dos sintomas ainda na infância, com predomínio da inflamação Th₂ e elevação do número de eosinófilos no escarro induzido. Portanto, esses pacientes apresentam uma boa resposta a terapia com corticosteroides, anti-IgE, anti-IL5 e anti-IL-4/13 (Anderson, 2008).

- Nos pacientes com asma não alérgica, a inflamação pode estar associada a intenso infiltrado celular eosinofílico, neutrofílico ou a inflamação pobre em células (paucigranulocítica), que não responde bem ao tratamento com corticosteroide (Wenzel, 2012; Moore et al., 2013). Considera-se atualmente a possibilidade de asma sem processo inflamatório mensurável (GINA, 2015).

- Em um estudo de coorte do *Severe Asthma Research Program (SARP)*, com indivíduos com asma grave, pacientes que desenvolveram asma na fase adulta tinham o IMC mais elevado, eram menos atópicos, necessitavam de tratamento com altas doses de corticosteroide inalatório, ou não respondiam a esse tipo de terapia medicamentosa. Por isso, era frequente o uso de corticosteroide oral adicional para controlar os sintomas (Moore et al., 2010).

- Pacientes com limitação fixa ao fluxo aéreo apresentam tempo prolongado de doença. Alguns estudos supõem que a limitação fixa ao fluxo aéreo deve estar relacionada ao remodelamento da parede das vias respiratórias (Campo, 2013).

Os variados fenótipos de asma tem sido objeto de grande interesse científico. Apesar de muita investigação, ainda são necessários novos estudos para a melhor compreensão dos diferentes fenótipos, dos mecanismos da doença e assim facilitar

o desenvolvimento de novos biomarcadores, intervenções terapêuticas e diagnósticas.

IV. 4. Tratamento, controle dos sintomas, exacerbações e gravidade da asma

Os corticosteroides inalatórios são medicações eficazes no tratamento da asma, prevenindo as crises, com redução de morbidade e mortalidade. Em pacientes com asma grave, a associação do corticosteroide inalatório em doses moderadas com broncodilatadores β_2 agonista de longa ação controla os sintomas em longo prazo (Barnes, 1998; Masoli et al., 2005).

Não há cura para a asma. O tratamento proporciona controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida para o paciente. Quanto ao controle, a asma é classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada. O controle da doença leva em conta a frequência dos sintomas, exacerbações e alteração da função pulmonar, que são indicadores de risco. Para definir o controle dos sintomas, é avaliada a frequência dos sintomas diurnos, despertares noturnos, necessidade do uso da medicação de alívio (broncodilatador) e limitação de atividades devida à asma (GINA, 2015).

Há instrumentos validados para a quantificação do controle dos sintomas da asma, tais como o Asthma Control Questionnaire (*ACQ* - Questionário de Controle da Asma). Estudo de validação do *ACQ* em português realizado em nosso meio demonstra que o *ACQ* apresenta boa acurácia, responsividade e reprodutibilidade (Leite et al., 2002). É um instrumento simples e utilizado em todo o mundo. Para avaliar o controle dos sintomas da asma, o ponto de corte do *ACQ* é 1,5. Escore acima ou igual do ponto de corte identifica sintomas não controlados.

De acordo com um estudo prospectivo realizado em Salvador com os pacientes admitidos no Programa para o Controle da Asma e Rinite Alérgica na Bahia (ProAR), o acompanhamento e tratamento adequado da asma previnem exacerbações (Ponte et al., 2007). Quando a asma não está controlada existe risco de exacerbações e estas podem ser graves e causar óbito. Estudos demonstram que pacientes que frequentam ambulatórios podem ser mais controlados (Ponte et al., 2004; Almeida et al, 2012).

De acordo com as diretrizes brasileiras, a intensidade do tratamento deve ser ajustada à gravidade da asma, sendo o necessário para controlar os sintomas da doença. Segundo a *ATS*, indivíduos com asma grave apresentam sintomas persistentes, hospitalizações e uso de altas doses de corticosteroides inalatórios e orais (Moore et al., 2007).

A Estratégia *GINA* de 2016 classifica a asma como controlada, parcialmente controlada e não controlada. A principal opção para o tratamento farmacológico da asma é o corticosteroide inalatório associado ou não ao β_2 agonista de ação prolongada. A estratégia de tratamento tem três componentes essenciais: avaliação, ajuste do tratamento e revisão da resposta de cada indivíduo ao medicamento utilizado (GINA, 2016).

IV.5. Efeito da obesidade sobre o sistema imunológico e função pulmonar

O acúmulo de gordura corporal associa-se a maior nível circulante de citocinas, ocasionando inflamação. A adipocina é uma proteína secretada pelo tecido adiposo. A adiponectina e a leptina são as adipocinas mais abundantes. Além das adipocinas, os adipócitos também sintetizam citocinas pró-inflamatórias como a

IL-6, IL-1 β , TNF- α e a proteína C reativa. Contudo, são as adipocinas que irão mediar a resposta imune em um indivíduo obeso (Yudkin et al., 1999; Engström et al., 2003; López-Jaramillo et al., 2005).

A leptina é a principal adipocina e age como um sinalizador entre o tecido adiposo e o hipotálamo, regulando a saciedade, o gasto energético e a massa corpórea (Zhang et al., 1994; Friedman et al., 1998; Sin et al., 2003). Outro ponto importante é que a leptina também está relacionada à função imune e assim influencia na produção de outras citocinas, Th₁ e Th₂ (Ziora et al., 2012). Especificamente, a leptina aumenta a produção de óxido nítrico, citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-6 e INF- γ , resultando em uma inflamação neutrofílica (Fantuzzi, 2005; Schwarzenberg et al., 2006; Johnston et al., 2008; Ali Assad et al., 2012) .

Autores sugerem que o aumento da leptina está associado ao declínio da função pulmonar (Sin et al., 2003). Alguns estudos reforçam esta hipótese, ao demonstrar que a produção de leptina e INF- γ contribuem para o aumento da inflamação das vias aéreas e assim para a gravidade da asma (Telenga et al., 2012; Youssef et al, 2013). Estudo de Mai e colaboradores relatam que crianças asmáticas acima do peso apresentavam uma grande concentração de leptina, que poderia influenciar na função pulmonar e nos sintomas da asma (Mai et al., 2005).

IV. 6. Obesidade e suas repercussões na asma

A classificação de obesidade pela OMS leva em consideração o índice de massa corpórea (IMC) (WHO, 2000). Porém, existem outras formas de se avaliar a massa gordurosa corporal e sua distribuição, como por exemplo, a mensuração da circunferência abdominal e a bioimpedância (ABESO, 2009).

Nos últimos 30 anos a obesidade teve um crescimento importante, provocando mudanças na qualidade de vida dos indivíduos e nos hábitos alimentares. Estudos epidemiológicos mencionam que a obesidade é um fator de risco para diversas doenças, por exemplo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, entre outras, e quando se inicia na infância aumenta a chance de obesidade na fase adulta e de doenças cardiovasculares (Verma et al., 1994; Guillaume et al., 1998; Ministério da Saúde, 2014).

Concomitantemente, houve aumento da prevalência de asma nas últimas décadas. Por isso, o interesse em explorar a associação entre asma e obesidade. Apesar da literatura bastante vasta sobre a associação entre asma e obesidade, ainda existem controvérsias quanto aos mecanismos que envolvem esta relação e a possível relação causa e efeito (Ford, 2005).

Em 2014, Kim e colaboradores sugeriram que a obesidade aumenta o risco de asma por meio de mecanismos imunopatológicos. Além disso, os indivíduos obesos têm maior risco de asma grave e não controlada (Kim et al., 2014; Baffi et al. 2015).

Há evidência de que a perda de peso em asmáticos graves contribui para a melhora da função pulmonar e diminui os sintomas. Portanto, a perda de peso deve fazer parte das estratégias para o manejo da asma (Dias-Júnior et al., 2014; Kapadia et al. 2014; Ministério da Saúde, 2014).

Os efeitos da obesidade na mecânica respiratória são diretamente proporcionais ao grau de obesidade, pois o acúmulo do tecido adiposo no abdome aumenta a compressão do diafragma, reduz a capacidade residual funcional e diminui a complacência do pulmão e da caixa torácica. (Silva et al., 2000; Santamaria et al., 2012).

Estudos publicados nos últimos anos demonstram que pacientes asmáticos obesos não respondem bem ao tratamento com corticosteroide inalatório, por isso sugerem que indivíduos obesos possuem inflamação das vias aéreas diferentemente dos indivíduos não obesos (Peters-Golden et al., 2006; Sideleva, 2012; Newson, 2014). Um número aumentado de eosinófilos está presente nas vias aéreas da maioria das pessoas com asma, porém, nos pacientes obesos a inflamação é predominantemente neutrofílica. Alguns estudos sugerem que a inflamação neutrofílica é mais frequente em mulheres asmáticas obesas do que em homens (Scott et al., 2011; Telenga et al., 2012).

A presença da inflamação neutrofílica em pacientes asmáticos obesos pode relacionar-se com a idade do início dos sintomas de asma. Em 2011, Dixon et al. propôs dois fenótipos de asmáticos obesos, um grupo com asma de início precoce (na infância) associada a atopia e inflamação mais eosinofílica, que se agrava com o desenvolvimento da obesidade, e outro grupo com asma de início tardio (fase adulta) com menor frequência de atopia e inflamação neutrofílica. Supõe-se que neste último grupo a obesidade seja a causa da asma (Dixon et al., 2011; Diaz et al., 2014).

Como já mencionado, existem outros meios para avaliar a obesidade que são preditores para morbidade e comorbidades associadas à obesidade, como por exemplo, a circunferência abdominal ou proporção da gordura corporal, além da circunferência do pescoço. O risco para o desenvolvimento de asma está associado ao aumento do peso corporal e à circunferência abdominal. Estes indicadores identificaram que na população adulta estudada a obesidade central é preditor para asma não atópica (Kronander et al., 2004).

Há estudos que divergem quanto à relação entre obesidade e atopia, como por exemplo, estudo retrospectivo envolvendo 246 adultos com asma e outras doenças atópicas realizado em Nova York identificaram que entre os indivíduos com asma, a obesidade aumenta as chances de neutrofilia sanguínea mas também as chances de nível sérico elevado de IgE (Fitzpatrick et al., 2012).

Entretanto, existem estudos que não demonstram associação entre asma e obesidade. Brenner et al. em 2009, estudaram 265 adolescentes afro-americanos e verificaram se a obesidade é mais frequente nos indivíduos asmáticos e se está associada a gravidade da asma. Neste estudo, não houve associação entre obesidade e gravidade da asma. Este soma-se a outros estudos que também não demonstraram relação entre IMC e asma grave (Brenner et al. 2001; Clerisme-Beaty et al., 2009).

V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

V.1. População do estudo:

A equipe de pesquisa recrutou pacientes ambulatoriais com asma a partir das unidades de atenção primária e secundária do sistema público de saúde da cidade de Salvador/Bahia, Brasil. Todos os indivíduos recrutados têm acesso a medicamentos inalatórios gratuitos para asma, oferecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A fim de recrutar indivíduos das unidades de atenção primária, a equipe de pesquisa divulgou o estudo entre pacientes e médicos. O recrutamento de pacientes da atenção primária foi complementado por convites diretos a indivíduos em salas de espera de unidades do SUS, em áreas de grande circulação de pedestres e por meio de anúncios em meios de transporte público. Nós triamos por

meio de perguntas padronizadas (anexo 9) e avaliamos todos os voluntários consecutivamente. A origem de pacientes da unidade de atenção secundária foi o Programa para Controle da Asma da Bahia (ProAR). O ProAR é o principal centro de referência para atendimento especializado da asma na cidade de Salvador. O impacto do ProAR sobre os resultados de saúde pública foram publicados previamente em outro estudo (Cruz AA et al., 2010).

Obtivemos 925 pacientes com asma que aceitaram o nosso convite para participar do estudo e foram avaliados no Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia, local onde é realizado um programa de pesquisa que tem como título “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”, tendo preenchido os critérios de inclusão, bem como escapado dos critérios de exclusão (Figura 1).

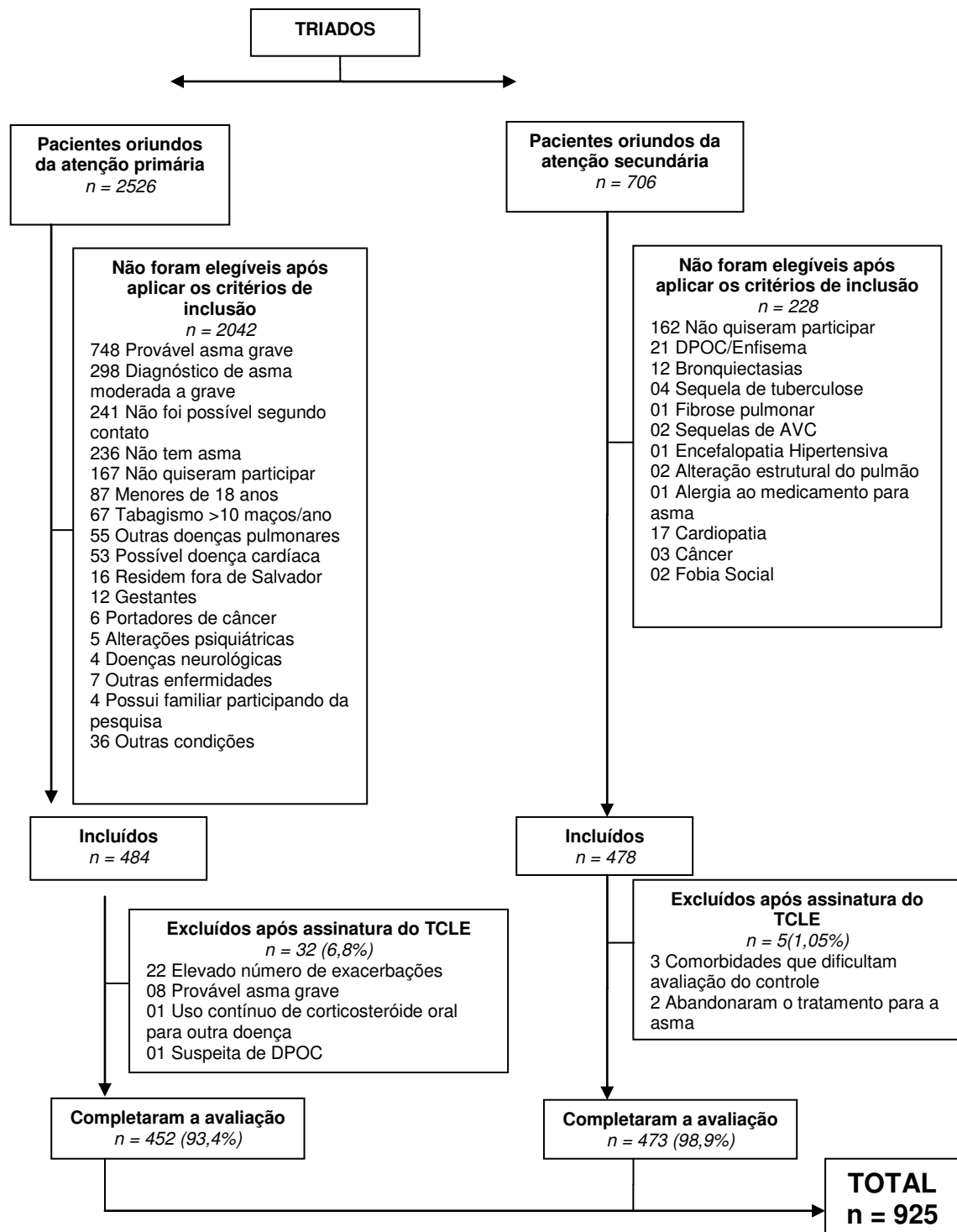
V.2. Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo de corte transversal em uma amostra probabilística do tipo sistemática, que acreditamos representar a população de usuários do SUS em Salvador. Os participantes foram selecionados do período de janeiro de 2013 a julho de 2015.

V.3. Critérios de inclusão e exclusão:

Os critérios de inclusão foram diagnóstico médico de asma e idade ≥ 18 anos. Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE- anexo 10). Os critérios de exclusão foram mulheres grávidas, indivíduos consanguíneos com participantes no estudo e outras doenças que poderiam interferir na avaliação da asma.

Figura 1. Diagrama de recrutamento da amostra



V.4. Avaliação dos pacientes:

Critérios de diagnóstico de asma dos pacientes oriundos atenção primária: presença de sintomas típicos de asma, como chiado no peito, tosse, dispneia, aperto no peito, melhora dos sintomas com o uso do broncodilatador e frequência desses sintomas de acordo com os critérios de classificação de asma leve a moderada da *GINA* (GINA, 2006).

Critérios de diagnóstico de asma dos pacientes da atenção secundária: os pacientes acompanhados no ProAR tiveram seu diagnóstico no momento em que foram inseridos no programa, de acordo com a presença de sintomas típicos de asma, como chiado no peito, tosse, dispneia, aperto no peito e melhora dos sintomas com o uso do broncodilatador e frequência desses sintomas de acordo com os critérios de classificação de asma grave da *GINA* (GINA, 2002), que são semelhantes ao proposto por *experts* reunidos na OMS em 2009, no que foi denominado asma grave não tratada (previamente).

Entretanto, de forma mais criteriosa decidimos reavaliar cada paciente da atenção secundária (oriundos do ProAR) e assim todos os pacientes incluídos com asma grave previamente não tratada tiveram os seus diagnósticos de asma validados por dois especialistas. Estes revisaram os prontuários para verificar a presença de sintomas de asma como chiado no peito, tosse, dispneia, aperto no peito e melhora dos sintomas com o uso do broncodilatador. Também avaliaram, por meio de espirometria, a reversibilidade de 12% e 200 mL no Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) pós broncodilatador e radiografia do tórax normal ou com alterações mínimas. Quando houve divergência na validação entre os especialistas um terceiro foi consultado. Apenas pacientes com sintomas e

condições funcionais característicos de asma foram considerados elegíveis, sendo em seguida avaliados presencialmente pelo médico especialista para procedimentos do estudo.

V.5. Procedimentos do estudo:

Após a seleção dos pacientes elegíveis para o estudo era feito o contato telefônico, agendamento e orientações para o dia da visita por uma equipe devidamente treinada e no dia da visita realizavam os seguintes procedimentos:

- Análises sanguíneas: Coleta de sangue (hemograma completo e IgE Total).

O hemograma foi obtido pelo método automatizado Cell-Dyn Ruby (através de coleta à vácuo em tubo com o anticoagulante K2EDTA) e o IgE total foi realizado em amostra de soro, obtida por coleta à vácuo em tubo seco com gel separador, pelo método de quimioluminescência.

Obteve-se uma amostra de sangue periférico para contagem de eosinófilos (a contagem dos eosinófilos foi obtida do hemograma, realizado pelo método automatizado Cell-Dyn Ruby em sangue total. O sangue foi obtido por coleta à vácuo em tubo com o anticoagulante K2EDTA). Estudos anteriores sugerem que o sangue periférico poderá substituir escarro induzido para identificar asma eosinofílica. Como a análise do escarro induzido é muito laboriosa e cara, escolhemos a contagem de eosinofilia em sangue periférico por ser um método mais prático, econômico e que oferece menor risco para o paciente. (Schleich FN, 2013; Zhang XY, 2014; Westerhof GA, 2015; Wagener AH, 2015). Utilizamos como ponto de corte para a asma eosinofílica 0.26×10^9 células por L (Zhang XY, 2014).

- Coleta de medidas antropométricas (altura, peso, IMC e circunferência abdominal) e mensuração da bioimpedância aferidas com o paciente em jejum.

Todos esses dados foram preenchidos na ficha clínica elaborada pelos membros da equipe do estudo (anexo 1).

O IMC foi calculado com a divisão do peso do indivíduo (em quilogramas) pela sua altura (em metros) elevada ao quadrado segundo a norma *NIH/WHO BMI* (OMS, 2000).

A bioimpedância foi realizada com o equipamento TANITA® que permite medir a porcentagem de gordura do organismo com base nas normas *NIH/WHO BMI* (Gallagher et al., 2000).

A circunferência abdominal (CA) foi aferida de acordo com a medida no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca (*IDF*, 2005).

- Teste cutâneo de leitura imediata para hipersensibilidade imediata a aeroalérgenos. Os antígenos testados foram *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Aspergillus flavus*, *Dermatophagoides farinae*, *Aspergillus fumigatus*, *Blomia tropicalis*, *Aspergillus niger*, *Epitélio de Gato*, *Alternaria alternata*, *Epitélio de Cachorro*, *Blatella germânica*, *Cladosporium herbarum*, *Periplaneta americana*, *Paspalum notatum* e *Cynodon dactylon*. É feita uma pequena punctura na pele no local em que cada gota de alérgeno é depositada. O diâmetro das pápulas de reação foi medido 15 minutos após a punctura (anexo 8).

- Uma fisioterapeuta certificada realizou os testes de função pulmonar (Koko® espirômetro, software PDS Instrumentation, Inc., Louisville, Colorado, EUA) de acordo com as recomendações da American Thoracic Society (ATS, 1995). O software do espirômetro foi atualizado com valores brasileiros de normalidade (Pereira et al., 2007). Nós usamos esses valores para calcular o percentual do previsto de parâmetros de função pulmonar. Calculou-se o limite inferior de

normalidade (LIN) da relação VEF_1/FVC de acordo com a equação obtida a partir de Pereira e colaboradores (Pereira et al., 2014).

- Questionários: Os pacientes responderam ao questionário para controle da asma (ACQ_6 - anexo 3), questionário sobre qualidade de vida em asma (AQLQ- anexo 4), questionário de sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (QS-DRGE- anexo 5), inventário Beck de depressão (BDI - anexo 6) e escala de sonolência de Epworth (anexo 7). Devido ao baixo nível de escolaridade da amostra e dificuldade de entendimento das questões a aplicação foi realizada por um entrevistador previamente treinado da área de saúde em uma sala reservada mantendo-se imparcial às respostas.

Todos os questionários citados acima foram validados para o português (Juniper, 1999; Cunha, 2001; Fornari et al, 2004; Boari et al, 2004; Leite, 2008; Bousquet et al., 2008).

- Avaliação clínica com especialista para verificação de comorbidades, histórico e condição atual da asma.

V.6. Variáveis analisadas e sua caracterização:

1. Sóciodemográficas e antropométricas: idade, sexo, escolaridade, peso corporal, altura, índice de massa corpórea (IMC), bioimpedância, circunferência abdominal:

- Nas análises classificamos a escolaridade como baixo nível de escolaridade, para identificar participantes analfabetos ou com primário incompleto.

- Classificação de obesidade foi de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC) segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000): baixo $<18,5$; $18,5 \leq \text{IMC} \leq 24,9$ normal, $25 \leq \text{IMC} \leq 29,9$ sobrepeso, $\text{IMC} \geq 30$ obeso.

- Classificação de obesidade abdominal de acordo com a mensuração circunferência abdominal (CA). Em 2005, a Federação Internacional de Diabetes avaliou ponto de corte para circunferência abdominal de acordo com as etnias e concluíram que os sul-americanos equivalem as mesmas medidas sul-asiáticas sendo ponto de corte para mulheres ≥ 80 cm e homens ≥ 90 cm (IDF, 2005).

Analizamos também a bioimpedância no intuito de ter uma melhor precisão sobre a composição corporal. Nós classificamos de acordo com a gordura corporal: baixa, saudável, alta e obeso baseado na norma *NIH/WHO BMI* conforme reportado por Gallagher e colaboradores (Gallagher et al. 2000).

2. Histórico clínico: comorbidades, idade do início dos sintomas, resposta ao broncodilatador e teste cutâneo positivo:

- A descrição de comorbidades foi de acordo com o diagnóstico de hipertensão, dislipidemias e/ou diabetes avaliados através das medicações em uso.

- O critério de resposta ao broncodilatador foi VEF_1 (Volume Expiratório no primeiro segundo) - variação $\geq 12\%$ e acima de 200ml, 15 minutos após inalação de 400 mcg de salbutamol;

- A definição de atopia foi por meio do teste cutâneo de leitura imediata, considerado positivo quando a pápula ≥ 3 mm que o controle negativo para qualquer aeroalérgeno testado. (Bousquet et al., 2012).

3. Medidas funcionais de acordo com a espirometria: Volume Expiratório no primeiro segundo (VEF_1), Capacidade Vital Forçada (CVF), relação VEF_1/CVF , Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF ($\text{FEF}_{25-75\%}$).

4. Classificação do controle da asma de acordo com o ACQ_6 e escore de qualidade de vida dos pacientes de acordo com o $AQLQ$:

- O ACQ_6 é composto de 6 perguntas para avaliação do controle dos sintomas de asma, onde 5 questões são relacionadas a sintomas de asma e limitações de atividades nos últimos sete dias e a última questão avalia o uso de medicação broncodilatadora para alívio dos sintomas, também em relação aos últimos sete dias. A asma é considerada controlada ou parcialmente controlada com escores $< 1,5$ e não controlada para escore $\geq 1,5$ (Leite, 2008).

- O $AQLQ$ é um questionário sobre qualidade de vida em asma com 32 itens que avalia os problemas funcionais dividido em quatro domínios físicos, emocionais, sociais e profissionais. Cada domínio é avaliado por meio da média das respostas e uma média geral é obtida dos quatros domínios. Quanto maior a pontuação (máximo de 7,0) melhor a qualidade de vida do indivíduo (Juniper, 1999).

5. Diagnóstico da rinite foi feito através da avaliação clínica por um médico especialista. A gravidade da rinite foi classificada de acordo com os critérios da iniciativa *ARIA* (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma- Rinite Alérgica e seu impacto sobre a Asma) em leve ou moderada/grave levando em consideração as respostas às perguntas: a rinite atrapalha o sono, impacta nas atividades diárias, do lazer, no esporte, na escola ou no trabalho? Se a resposta for “não” é considerada como rinite leve e se for “sim” é classificada como rinite moderada/grave. Nas análises levamos em consideração somente rinite moderada/grave (Bousquet et al., 2008).

6. Consideramos o diagnóstico de Doença do Refluxo Gastroesofágico realizado por um médico e identificado pela prescrição de inibidor de bomba de prótons diante de sintomas característicos. A gravidade do problema foi avaliada por

meio do Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico (QSDRGE), quanto maior pontuação mais grave são os sintomas de refluxo gastroesofágico (Fornari et al, 2004).

7. Escore de sonolência para avaliar Síndrome da Apneia do Sono foi obtido por meio de questionário de Escala de Sonolência de Epworth. Os valores máximos das respostas atingem 24, enquanto escores ≥ 10 indicam sonolência excessiva que deve ser investigada (Boari et al, 2004).

8. Classificação de depressão grave de acordo com o Inventário Beck de Depressão (*BDI*):

- O *BDI* é um inventário de autorelato composto por 21 alternativas para avaliação da intensidade de depressão. Para cada item há quatro afirmações. Cada uma delas pode obter valores de 0 a 3 pontos, indicando de forma crescente o grau de gravidade dos sintomas. Serão considerados depressivos graves os indivíduos com escore igual ou acima de 20 (Cunha, 2001).

9. Alta dose diária de corticosteroide inalatório foi classificada de acordo com a GINA (2015): Budesonida >800 mcg, Fluticasona > 500 mcg, Beclometosona > 1000 mcg e Mometasona > 440) (GINA, 2015).

10. Obstrução das vias aéreas: quando o $VEF_1 < 80\%$ e a relação VEF_1/CVF está abaixo do limite inferior de normalidade (Pereira et al., 2014).

11. Classificação de asma grave de acordo com a OMS sendo que nas análises levamos em consideração somente asma grave de difícil tratamento (Bousquet et al., 2010).

12. Asma de início tardio: utilizamos a faixa etária ≥ 18 anos.

Para análise das variáveis utilizamos como variável dependente a obesidade avaliada através do IMC segundo a OMS ou circunferência abdominal (mulheres \geq

80cm e homens \geq 90cm) ou pela bioimpedância (baixa, saudável, acima, obeso) e as variáveis independentes foram: sexo, idade, escolaridade, comorbidades, eosinófilos e neutrófilos em sangue periférico, teste alérgico positivo, IgE sérico total, diagnóstico de DRGE, depressão grave, questionário de Epworth, diagnóstico de rinite, rinite moderada/grave, asma de início tardio (idade \geq 18 anos), idade de início dos sintomas, alta dose de corticosteroide inalado, escore de controle dos sintomas de asma do ACQ, escore de qualidade de vida em asma pelo AQLQ, uso de corticosteroide oral para asma no último ano, parâmetros espirométricos (VEF_1 , CVF, FEF 25-75%, relação VEF_1/CVF), obstrução das vias aéreas e asma grave de difícil tratamento.

V.7. Análise estatística:

Foi utilizado o software estatístico Statistical Package for the Social Sciences para Windows na versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foi feita análise de associação entre pacientes asmáticos agrupados de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC) ou circunferência abdominal ou biompedância. Utilizamos o teste do Qui-Quadrado para identificar associação entre variáveis dicotômicas, o Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparar três ou mais grupos independentes com variáveis contínuas ou ordinais. Foi utilizado o Teste de Mann-Whitney para comparar dois grupos com variáveis contínuas e ordinais porque a distribuição não foi normal. Variáveis contínuas e ordinais foram apresentadas em média e desvio padrão; mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas em valor absoluto e relativo. Essas últimas podem ser nominais, ordinais ou até mesmo contínuas, desde que agrupadas em classes.

V.8. Aspectos éticos:

Este estudo preservou os direitos e a ética dos sujeitos de pesquisa, de acordo com as normas preconizadas na Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos. Este estudo é parte de um projeto mais abrangente intitulado “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave” que foi aprovado pelo Comitê de Ética da Maternidade Climério de Oliveira da UFBA pelo PARECER/RESOLUÇÃO N.º 099/2009.

V.9. Instituição financiadora:

O estudo “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave” foi financiado pela CNPq e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) em Edital PRONEX. Termo de Outorga nº PNX0018/2009.

VI. ARTIGO

Obesidade e asma: caracterização clínica e laboratorial de uma associação frequente”.

Jornal Brasileiro de Pneumologia

(submetido, *vide* Normas de Publicação no Anexo 12, comprovante de submissão em Anexo 13)

Obesidade e asma: caracterização clínica e laboratorial de uma associação frequente.

Obesity and asthma: clinical and laboratory characterization of a frequent association.

Juliana Pires Viana de Jesus¹; Aline Lima-Matos²; Paula Cristina Almeida³; Valmar Bião⁴; Adelmir Souza-Machado⁵; Eduardo Ponte⁶; Álvaro A. Cruz⁷.

1. Mestranda em Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia (UFBA). Enfermeira do Núcleo de Excelência em Asma/Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR)
2. Doutoranda em Medicina e Saúde - Universidade Federal da Bahia – UFBA. Farmacêutica do Núcleo de Excelência em Asma/Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR)
3. Doutora em Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pesquisadora do Núcleo de Excelência em Asma/Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR)
4. Estatístico – Núcleo de Excelência em Asma/Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR)
5. Professor Adjunto do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Coordenador do Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR).
6. Doutor em Ciências da Saúde- Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor da Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo – Brasil
7. Professor Titular da Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA. Diretor do Núcleo de Excelência em Asma da UFBA.

Autor responsável:

Enfermeira, Juliana Pires Viana de Jesus. NEA/ProAR – UFBA. Rua Carlos Gomes, Edf. Multicentro de Saúde Carlos Gomes, 7º andar, 40060-330, Salvador – Bahia, Brasil.

Telfax: +55 (71) 3013-8462.

E-mail: juliana.neasma@gmail.com

Fontes de financiamento:

CNPq e FAPESB (Edital PRONEX 020/2009, auxílio 6353 PNX 0018/2009), Brazil.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a relação entre obesidade e asma. **MÉTODOS:** Estudo de corte transversal entre pacientes asmáticos de 2013 a 2015, totalizando 925 pacientes. Foi utilizada a classificação de obesidade pelo índice de massa corpórea (IMC) e obesidade abdominal pela mensuração da circunferência abdominal. Foram coletados parâmetros clínicos, laboratoriais, medidas antropométricas, função pulmonar e questionários. **RESULTADOS:** Os indivíduos obesos apresentaram um número mais elevado de neutrófilos no sangue periférico que os não obesos. Entre os obesos, 61% apresentaram positividade no teste alérgico enquanto que nos grupos com sobrepeso, IMC normal e IMC abaixo, teste positivo foi encontrado em 69, 71 e 56% dos indivíduos de cada grupo, respectivamente. Os parâmetros espirométricos dos indivíduos obesos foram mais baixos, enquanto 32% dos obesos apresentaram falta de controle da asma pelo questionário de controle da asma (ACQ $\geq 1,5$), proporção maior do que a observada em pacientes com sobrepeso, com peso normal ou IMC baixo. **CONCLUSÃO:** Pacientes asmáticos com obesidade tem pior controle da asma e função pulmonar mais baixa. A proporção de pacientes não atópicos entre asmáticos obesos é maior, eles apresentam um número mais elevado de neutrófilos e número menor de eosinófilos no sangue periférico. Estas observações sugerem que entre indivíduos com asma, os obesos podem apresentar um padrão inflamatório neutrofílico e asma de difícil controle mais frequentemente que os não obesos.

Descritores: asma, obesidade, sobrepeso, eosinofilia, neutrofilia.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the relationship between obesity, clinical and laboratory characteristics of asthma. **METHODS:** Cross-sectional study of 925 subjects with asthma and users of the Unified Health System in Salvador, between 2013 and 2015. The classification of obesity was according body mass index (BMI) and abdominal obesity according the measurement of abdominal circumference. Clinical, laboratory parameters, anthropometric measurements, lung function and questionnaires for asthma control, quality of life and comorbidities were obtained. **RESULTS:** Obese subjects had a higher number of neutrophils in the peripheral blood ($p= 0.01$). Among the obese, 61% were skin prick test positive, while in the overweight, normal BMI and BMI groups, a positive test was found in 69, 71 and 56% of the individuals in each group, respectively. The spirometric parameters of obese or overweight individuals were lower, whereas 32% of the obese had uncontrolled asthma ($ACQ \geq 1.5$), a proportion that is higher than that observed in overweight patients (24%), subjects with normal weight (22%) or low BMI (20%). When classified by abdominal obesity, the groups presented a similar pattern in the described parameters. **CONCLUSIONS:** Asthmatic patients with associated obesity have poorer asthma control and lower lung function. The proportion of nonatopic subjects among obese asthmatics is higher and they have a higher number of neutrophils in the peripheral blood. Taken together, these observations suggest that among asthmatic subjects, those that are obese may have a neutrophilic inflammatory process and difficult to control asthma more often than non-obese individuals.

Key words: Asthma, obesity, overweight, eosinophilia, neutrophilia.

INTRODUÇÃO

A associação entre a asma e a obesidade é um problema de saúde pública, uma vez que os asmáticos obesos apresentam maior número de hospitalizações, visitas a serviços de emergência, indicando maiores riscos, desconforto e custos. Indivíduos obesos ou com excesso de peso tem maior risco de ter asma e possuir asma mais grave^{1,2}.

Estudos com o objetivo de esclarecer a relação entre obesidade e asma sugerem que a presença da obesidade em um indivíduo asmático pode trazer diversas consequências, incluindo efeitos mecânicos ou fisiológicos sobre os pulmões e vias aéreas, assim como alterações na resposta imune e efeitos metabólicos^{1,3,45}.

Estudos experimentais sugerem que a obesidade aumenta o processo inflamatório nos pulmões dos pacientes com asma. Mediadores pró-inflamatórios se correlacionam diretamente com a gordura visceral abdominal e que podem predispor a uma maior hiper-responsividade brônquica e broncoespasmo^{6,7}. Estudos de corte transversal descrevem que os asmáticos obesos possuem uma inflamação mais neutrófilica do que eosinofílica^{7,8}. Mas as informações sobre o papel da eosinofilia e neutrofilia na inter-relação entre asma e obesidade são escassas.

Apesar da maioria dos estudos demonstrarem uma forte associação entre obesidade e asma, existem estudos que não confirmam a associação. Alguns autores sugerem que não há associação entre obesidade e controle da asma utilizando parâmetros clínicos, índices espirométricos e medidas antropométricas. Telenga e colaboradores em 2012, em um estudo de coorte, não encontram associação entre o Índice de Massa Corpórea e a gravidade da asma¹⁰.

A combinação do estudo do IMC com medidas da distribuição corporal, a mensuração da circunferência abdominal e bioimpedância, numa grande amostra de pacientes com asma submetidos a avaliação detalhada em centro de referência pode favorecer uma melhor compreensão da influência da obesidade sobre a asma.

Há uma vasta literatura sobre possíveis mecanismos dessa associação, entretanto, há resultados contraditórios. Estudar múltiplas variáveis complementares pode ampliar o entendimento da inter-relação entre obesidade e asma favorecendo o desenvolvimento de estratégias mais efetivas para o controle das duas doenças.

O objetivo deste estudo foi estudar a inter-relação entre obesidade e asma, com ênfase em controle dos sintomas, qualidade de vida, função pulmonar e comorbidades.

MÉTODOS

Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo de corte transversal em uma amostra probabilística do tipo sistemática, que acreditamos representar a população de usuários do SUS em Salvador/Bahia. Os 925 participantes foram selecionados do período de janeiro de 2013 a julho de 2015 e avaliados no Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia, anexo ao ProAR (Programa para o Controle da Asma). Este estudo faz parte de um programa de pesquisa mais abrangente intitulado “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave” que foi aprovado pelo Comitê de Ética da Maternidade Climério de Oliveira da UFBA pelo PARECER/RESOLUÇÃO N.º 099/2009.

População do estudo:

A equipe de pesquisa recrutou pacientes ambulatoriais com asma a partir das unidades de atenção primária e secundária do sistema público de saúde da cidade de Salvador/Bahia, Brasil. O recrutamento foi complementado por meio de entrevistas em sala de espera de unidades do SUS e ambientes de grande circulação de pedestres, e de cartazes em meios de transporte de massa. A fim de recrutar indivíduos das unidades de atenção primária, a equipe divulgou o estudo entre pacientes e médicos. A fonte de pacientes da unidade de atenção secundária foi o ProAR, o qual é principal centro de referência para atendimento especializado no tratamento da asma na cidade de Salvador¹¹.

O diagnóstico de asma foi realizado por um especialista. Os critérios de diagnóstico de asma dos pacientes oriundos da atenção primária foram de acordo com presença de sintomas típicos de asma, melhora dos sintomas com o uso do broncodilatador e frequências desses sintomas de acordo com os critérios de classificação de asma leve a moderada da GINA 2006¹². Enquanto os pacientes do ProAR tiveram seu diagnóstico de asma grave quando foram matriculados no programa a partir de 2003 de acordo com os critérios da GINA 2002¹³

Os critérios de inclusão foram diagnóstico médico de asma, idade ≥ 18 anos. Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram mulheres grávidas e outras doenças que poderiam interferir na avaliação da asma.

Procedimentos do estudo:

Todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) realizaram coleta de sangue,

espirometria^{14,15}, teste alérgico¹⁶, avaliação clínica por um médico especialista e coleta de medidas antropométricas aferidas com o paciente em jejum (altura, peso, IMC e circunferência abdominal)¹⁷.

Os pacientes também responderam questionários: Questionário para Controle da Asma (ACQ₆)¹⁸, Questionário sobre Qualidade de Vida em Asma (AQLQ)¹⁹, sobre Sintomas de Doença de Refluxo Gastroesofágico (QS-DRGE)²⁰ e inventário Beck de depressão (BDI)²¹.

Definições:

- Asma grave de difícil tratamento de acordo com experts da OMS²².
- A definição de asma não controlada foi pela pontuação do questionário ACQ₆ (ACQ- Asthma Control Questionnaire) escore $\geq 1,5$ ¹⁸.
- Alta dose de corticosteroide inalatório foi classificada de acordo com a *GINA*, 2015 (Global Initiative for Asthma)²³.
- Obstrução das vias aéreas: quando o VEF₁ é menor que 80% e a relação VEF₁/CVF está abaixo do limite inferior de normalidade (LIN)²⁴.
- A definição de atopia foi por meio do teste cutâneo de leitura imediata: pápula ≥ 3 mm que o controle negativo para qualquer aeroalérgeno testado. Os antígenos foram *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Aspergillus flavus*, *Dermatophagoides farinae*, *Aspergillus fumigatus*, *Blomia tropicalis*, *Aspergillus niger*, *Epitélio de Gato*, *Alternaria alternata*, *Epitélio de Cachorro*, *Blatella germânica*, *Cladosporium herbarum* *Periplaneta americana*, *Paspalum notatum* e *Cynodon dactylon*¹⁶.
- Asma de início tardio: utilizamos a faixa etária ≥ 18 anos.

- Eosinofilia: estudos anteriores demonstraram que o sangue periférico poderia substituir escarro para identificar asma eosinofílica induzida^{25,26}. O ponto de corte para a asma eosinofílica foi 0.26×10^9 células por L²⁵.

- Classificação de obesidade foi pelo Índice de Massa Corpórea (IMC) segundo a Organização Mundial de Saúde: baixo $<18,5$; $18,5 \leq \text{IMC} \leq 24,9$ normal, $25 \leq \text{IMC} \leq 29,9$ sobrepeso, $\text{IMC} \geq 30$ obeso¹⁷.

- Foram realizadas mensuração da adiposidade abdominal para uma melhor compreensão sobre a distribuição da gordura corporal. Por isso, a classificação de obesidade abdominal foi de acordo com a mensuração da circunferência abdominal (CA) proposto pela IDF (International Diabetes Federation): mulheres: $\text{CA} \geq 80\text{cm}$ e homens: $\text{CA} \geq 90\text{cm}$ ²⁷.

Análise estatística:

Foi utilizado o software estatístico Statistical Package for the Social Sciences para Windows na versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foi feita análise de associação entre pacientes asmáticos agrupados de acordo com o IMC ou circunferência abdominal. Utilizamos o teste do Qui-Quadrado para identificar associação entre variáveis dicotômicas, o Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparar três ou mais grupos independentes com variáveis contínuas ou ordinais. Foi utilizado o Teste de Mann-Whitney para comparar dois grupos com variáveis contínuas e ordinais porque a distribuição não foi normal. Variáveis contínuas e ordinais foram apresentadas em média e desvio padrão; mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas em valor absoluto e percentual. Essas

últimas podem ser nominais, ordinais ou até mesmo contínuas, desde que agrupadas em classes.

RESULTADOS

A Tabela 1 compara as características dos participantes do estudo avaliados pelo IMC. De acordo com os resultados, a média de idade dos indivíduos obesos foi de 47 ± 13 anos, maior que entre os com IMC na faixa normal (40 ± 16 anos), sendo 89% do sexo feminino, proporção maior do que a encontrada nos indivíduos com IMC normal (71%).

Os participantes obesos tinham uma maior frequência de comorbidades (57%) quando comparados aos participantes com IMC baixo, normal e sobrepeso, 10%, 21% e 41%, respectivamente. O grupo obeso apresentou um nível de escolaridade mais baixo que os com IMC normal.

Verificou-se diferença entre os grupos de forma inversa entre obesidade e eosinofilia em sangue periférico usando o ponto de corte $\geq 260 \mu\text{L}$, ou a mediana. O grupo com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ apresentou menor número de eosinófilos. Um achado importante neste estudo foi em relação ao número de neutrófilos em sangue periférico com a obesidade, o qual encontramos diferença entre os grupos.

Em relação ao teste alérgico, observamos que os pacientes asmáticos obesos e com IMC baixo são menos frequentemente atópicos e os obesos tinham uma frequência maior de depressão grave (9%). Não houve diferença significativa entre os grupos na IgE sérica total, diagnóstico de DRGE ou diagnóstico de rinite.

Considerando asma de início tardio a que ocorreu a partir dos 18 anos de idade, verificou-se que em todos os grupos a maioria dos indivíduos teve início

precoce da asma, sem diferença significativa entre os grupos. Os grupos com sobrepeso e obesidade necessitavam de doses mais elevadas de corticosteroides inalados para tratar a sua asma.

A Tabela 2 mostra os valores espirométricos e outros indicadores de gravidade da asma. Os indivíduos obesos apresentam CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%} mais baixos, o que ocorre também nos indivíduos como baixo IMC. Não houve diferença entre os grupos quanto à frequência de obstrução das vias aéreas.

Os escores do ACQ₆ demonstram uma maior proporção de asma não controlada entre os obesos (32%) em comparação aqueles com o IMC baixo (20%), normal (24%) ou sobrepeso (22%). Houve uma pior qualidade de vida (escore AQLQ) nos indivíduos obesos. Vale a pena destacar que aqueles com o IMC baixo e os obesos utilizaram mais corticosteroide oral no último ano 45% e 51%, respectivamente, do que aqueles com IMC normal (36%) e com sobrepeso (40%) e houve uma frequência maior de indivíduos obesos com asma grave de difícil ao tratamento (60%).

Na Tabela 3, encontram-se as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a circunferência abdominal (com e sem obesidade abdominal). A média de idade dos pacientes sem obesidade abdominal foi de 36 ± 15 anos e aqueles com obesidade abdominal foi de 48 ± 14 anos.

Observamos uma diferença entre grupos de forma inversa entre obesidade abdominal e número de eosinófilos no sangue periférico. Em contraposição a esta observação, nosso estudo revelou uma tendência para maior número de neutrófilos em sangue periférico nos indivíduos que tinham obesidade abdominal (p=0,09).

Apesar de a maior parte dos indivíduos demonstrarem teste alérgico positivo, quando comparamos os grupos, os indivíduos com obesidade abdominal são

considerados menos frequentemente atópicos. Não houve diferença entre os grupos quanto à IgE sérica total, a frequência de DRGE ou a frequência de rinite.

Em relação à asma de início tardio (idade ≥ 18 anos), a frequência foi baixa nos dois grupos de circunferência abdominal, mas ocorreu numa proporção maior nos pacientes com obesidade abdominal.

Foram avaliados também se esses pacientes utilizavam dose alta de medicamento para asma. Encontrou-se que mais da metade dos indivíduos considerados com obesidade abdominal usavam doses mais altas de corticosteroide inalatórios (54%) enquanto no grupo sem obesidade abdominal apenas 29% precisavam de doses altas de corticosteroides inalados.

A tabela 4 reporta os valores espirométricos e a gravidade da asma de acordo com parâmetros variados. À semelhança dos resultados obtidos usando a avaliação da obesidade pelo IMC, os pacientes com obesidade abdominal também apresentam VEF₁ mais baixo. Entre os obesos abdominais 29% apresentam asma não controlada e pior qualidade de vida, necessitando com maior frequência recorrer a corticosteroide oral. 52% têm uma asma grave de difícil tratamento, comparados a 29% dos não obesos. No entanto, quando foi avaliada a obstrução das vias aéreas com VEF₁<80% e VEF₁/CVF<LIN também não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,11).

DISCUSSÃO

Os resultados de nosso estudo indicam que há inter-relação entre obesidade e diversas características clínicas e laboratoriais de pacientes com asma. O nosso estudo demonstrou que pacientes asmáticos obesos tem mais neutrófilos e menos eosinófilos em sangue periférico, em comparação com asmáticos não obesos,

quando classificados pelo o IMC ou pela circunferência abdominal. Alguns autores demonstraram que a obesidade é inversamente associada à proporção de eosinófilos no escarro, e diretamente associada a inflamação neutrofílica, seja pela análise do escarro seja pela análise do sangue periférico. Este fenômeno parece mais evidente em mulheres asmáticas obesas do que em homens. Essas observações sugerem uma possível explicação para o fato de indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m² terem uma asma mais grave. Sabe-se que a inflamação neutrofílica da via aérea responde menos ao tratamento com corticosteroides inalatórios^{7,8,10}. No nosso estudo não avaliamos contagem de células em escarro induzido nem procedemos à avaliação imunológica em todos os indivíduos. Este seria um parâmetro importante para avaliar se a inflamação sistêmica está associada à inflamação das vias aéreas no mesmo padrão celular.

Uma observação interessante do nosso trabalho é que os indivíduos obesos asmáticos são menos frequentemente atópicos quando comparados aos outros grupos. Há relato de associação entre obesidade e asma não atópica apenas entre mulheres²⁹. Contudo, outros estudos encontraram que a obesidade está associada à asma não atópica. Porém, os mecanismos que envolvem essa associação ainda permanecem desconhecidos³⁰.

Os resultados do presente estudo indicam nítida associação entre obesidade e asma grave de difícil tratamento. Observamos que mais da metade dos indivíduos obesos (IMC ≥ 30) apresentam asma grave de difícil tratamento (60%) enquanto isso ocorre em apenas 34% do grupo sem obesidade. Vários outros autores, estudando a relação de asma e obesidade, também observaram que a obesidade está associada à asma mais grave quando comparados com aqueles que possuem peso normal, observando que os indivíduos obesos asmáticos utilizam mais os serviços de

saúde^{8,31}.

No presente estudo, os resultados indicam que os asmáticos obesos utilizam uma dose mais elevada de medicamentos para controlar a asma. Os indivíduos asmáticos obesos se comportam de maneira diferente quando comparados aqueles sem obesidade. Há relatos de que pacientes com asma e com IMC elevado respondem menos ao tratamento padrão e conseqüentemente utilizam doses mais elevadas de corticosteroides inalados para controlar a asma. A proporção maior de neutrófilos no escarro e no sangue pode explicar o motivo pelo qual os asmáticos obesos respondem menos ao tratamento com corticoesteroides^{10,32}.

Os comentários anteriores são compatíveis com os nossos resultados das análises dos escores ACQ₆ e AQLQ. Os indivíduos obesos com asma apresentam mais frequentemente asma não controlada, pior qualidade de vida e utilizam mais corticosteroides orais quando comparamos aos outros grupos. Os achados de Mosen e colaboradores corroboram os nossos achados de obesidade associada com o pior controle da asma, pior qualidade de vida e um uso mais frequente de corticosteroide oral para controlar as exacerbações^{31,33}.

Em nosso estudo não encontramos associação entre obesidade e asma de início tardio, nem pelo critério do IMC nem pela circunferência abdominal. Estudos anteriores demonstram que existem fenótipos diferentes em asmáticos obesos que estão relacionados à idade de início de asma^{34,35}. Os indivíduos obesos com asma de início tardio são mais propensos a ter asma mais grave e há uma necessidade de utilização de doses mais altas de medicamentos para o controle³⁰. Entretanto, outros estudos, revelam que entre os asmáticos obesos de início precoce há uma maior necessidade de corticosteroides orais, visitas a emergência e internações hospitalares³⁵.

Com relação aos parâmetros espirométricos, apesar dos obesos apresentarem função pulmonar com distúrbio restritivo, devido à estrutura corporal³⁶, no nosso estudo observamos um distúrbio ventilatório obstrutivo mais frequente nos pacientes obesos com asma (VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ reduzidos), enquanto houve apenas uma discreta redução da CVF, indicando que o fator mecânico associado ao excesso de peso não é o principal mecanismo do distúrbio funcional associado à obesidade. Isso sugere que a obesidade piora a obstrução das vias aéreas, quando comparamos os obesos aos indivíduos com o IMC normal e com sobrepeso, a mesma observação foi confirmada na análise da obesidade pela circunferência abdominal. Mas existem resultados divergentes na literatura. Alguns estudos não identificaram diferença em relação à obstrução das vias aéreas, medida pela espirometria, comparando-se obesos e não obesos^{37,38}. Entretanto, outros estudos relatam que os indivíduos obesos têm menor VEF₁ e outros parâmetros pulmonares reduzidos^{8,10}.

O presente estudo demonstrou que os indivíduos obesos com asma eram predominantemente do sexo feminino, tinham maior frequência de comorbidades e nível de escolaridade mais baixo. Há relatos de predomínio de mulheres entre os obesos asmáticos e de que a obesidade parece aumentar o risco de asma em mulheres. A baixa escolaridade provavelmente faz com que esse grupo procure menos atenção médica. A obesidade está associada à frequência de comorbidades, como por exemplo, diabetes tipo II e doenças cardiovasculares^{39,40}.

Os nossos resultados têm relevância no planejamento de avaliação clínica e laboratorial de pacientes obesos asmáticos. Estes pacientes necessitam de uma avaliação mais cuidadosa pelo risco de comorbidades e resposta insatisfatória ao tratamento padrão de asma.

O diagnóstico de asma foi validado por um especialista. Foram recrutados usuários do SUS da comunidade, em unidades de atenção primária e secundária, o que aumenta a validade externa dos nossos resultados em Salvador. A principal limitação do nosso estudo é que não pudemos explorar relação de causa e o efeito desta associação e a sua direção, num estudo transversal. Surgem dúvidas se a inflamação neutrofílica é um fenótipo diferente de asmáticos obesos ou se também é uma característica de indivíduos obesos sem asma. Essa questão ainda representa uma lacuna do conhecimento atual e poderá ser respondida analisando dados de indivíduos sem asma.

Em conclusão, pacientes asmáticos com obesidade associada tem pior controle da asma, pior qualidade de vida e função pulmonar mais baixa, requerendo doses mais altas de corticosteroides inalados. A proporção de pacientes não atópicos entre asmáticos obesos é maior. Os obesos apresentam um número mais baixo de eosinófilos e mais elevado de neutrófilos no sangue periférico. O conjunto destas observações sugere que os obesos com asma, mais frequentemente que os não obesos, têm um processo inflamatório neutrofílico e uma asma de difícil controle.

REFERÊNCIAS

1. Baffi CW, Winnica DA, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res Pract.* 2015 Jun 4;1:1.
2. Barros LL, Souza-Machado A, Corrêa LC, Santos JS, Cruz C, Leite M, Castro L, Coelho AA, Almeida P; Cruz AA. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *J Asthma.* 2011 Mar;48(2):171-6.
3. Capelo AV, Fonseca VM, Peixoto VM, Carvalho SR, Guerino LG. Central obesity and other factors associated with uncontrolled asthma in women. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015 Mar 31;11(1):12.
4. Dias Júnior SA, Reis M, Carvalho Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 May;43(5):1368-77.
5. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med.* 2006 Apr;100(4):648-57.
6. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, Vinson C, Wess J, Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme bodyweight-associated asthma. *Cell Metab.* 2013 Jan 8;17(1):35-48.
7. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J.* 2011 Sep;38(3):594-602.
8. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy.* 2008 May;63(5):570-4.
9. Clerisme-Beaty EM, Karam S, Rand C, Patino CM, Bilderback A, Rieker KA, et al. Does higher body mass index contribute to worse asthma control in

an urban population? *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):207-12.

10. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, Hacken NH, Timens W, Postma DS, et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy*. 2012 Aug;67(8):1060-8.

11. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Santos PM, Barreto ML. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J*. 2010 Apr;3(4):167-74.

12. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*, 2002.

13. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*, 2006.

14. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Jul-Aug;33(4):397-406.

15. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society - ATS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Sep;152(3):1107-36.

16. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):18-24.

17. WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.

18. Leite M, Ponte E, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008 Oct;34(10):756-63.

19. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*, 1999 May; 115(5):1265-70.
20. Fornari F, Gruber AC, Lopes AB, Cecchetti D, Barros SG. Symptom's questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol*. 2004 Oct-Dec;41(4):263-7
21. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
22. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):926-38.
23. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2015.
24. Pereira CA, Duarte AA, Gimenez A, Soares MR. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012. *J Bras Pneumol*. 2014 Jul-Aug;40(4):397-402.
25. Schleich FN, et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013 Feb 26;13:11.
26. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Lin JT, Gibson PG. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory Phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2014 Sep;44(9):1137-45.

27. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005.
28. Lintomen L, Calixto MC, Schenka A, Antunes E. Allergen-induced bone marrow eosinophilopoiesis and airways eosinophilic inflammation in leptin-deficient ob/ob mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Oct;20(10):1959-65.
29. MA J, XIAO L. Association of General and Central Obesity and Atopic and Nonatopic Asthma in US Adults. *J Asthma*. 2013 May;50(4):395-402.
30. Chen Y , Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Atopy, obesity, and asthma in adults: the Humboldt study. *J Agromedicine*. 2009; 14 (2): 222-7.
31. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016 Jun 7;315(21):2284-91.
32. Anderson WJ, Lipworth BJ. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Apr;108(4):237-42.
33. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep;122(3):507-11.
34. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston B, Israel E, Jarjour NN, Moore WC, Peters SP, Yonas M, Teague WG, Wenzel SE. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1486-93.
35. Diaz J, Farzan S2. Clinical implications of the obese-asthma phenotypes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Nov;34(4):739-51.

36. Yiallourous PK, Lamnisis D, Kolokotroni O, Moustaki M, Middleton N. Associations of body fat percent and body mass index with childhood asthma by age and gender. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Sep ; 21(9):E474-82.
37. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med*. 2002 Jul 8;162(13):1477-81.
38. Farah CS, Kermode J, Downie SR, Brown NJ, Hardaker KM, Berend N, et al. Obesity is a determinant of asthma control, independent of inflammation and lung mechanics. *Chest* 2011;140:659.
39. Ben Brumpton, Arnulf Langhammer, Pal Romundstad, Yue Chen, Xiao-Mei Ma. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* 2013 Feb;41(2):323-9.
40. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009 Mar 25;9:88.

TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC).

	Baixo n= 20	Normal n= 286	Sobrepeso n= 319	Obeso n= 299	p
Sexo feminino n(%)	17 (85)	203 (71)	245 (77)	266 (89)	<0,01
Idade (X ± DP)	34 ± 19	40 ± 16	47 ± 14	47 ± 13	<0,01
*Baixa escolaridade n(%)	3 (15)	26 (9)	47 (15)	54 (18)	0,02
Pacientes com asma de início tardio ≥ 18 anos n(%)	4 (20)	90 (31)	120 (38)	92(31)	0,14
**Comorbidades n(%)	2 (10)	61 (21)	130 (41)	171 (57)	<0,01
Diagnóstico de rinite n(%)	18 (90)	258 (91)	300 (94)	277 (93)	0,42
Teste alérgico positivo n(%)	10 (56)	191 (72)	199 (68)	163 (61)	0,03
Diagnóstico de DRGE n(%)	8 (40)	101 (35)	141 (44)	149 (66)	0,38
***Depressão grave n(%)	0 (0)	10 (4)	21 (7)	26 (9)	<0,01
****Alta dose de medicamento para asma n(%)	4 (20)	102 (36)	158 (50)	173 (58)	<0,01
IgE sérico total UI/mL M (p25-75)	237 (39-642)	291 (115-542)	261 (100-451)	269 (105-530)	0,64
Pacientes com eosinófilos ≥ 260µL n(%)	15 (75)	141 (49)	141 (44)	134 (45)	0,02
Eosinófilos/ µL M(p25-75)	433 (251-579)	258 (137-401)	232 (130-378)	240 (139-383)	0,01
Neutrófilos/ µL M(p25-75)	2.641 (1.922-4.938)	3.399 (2.470-4.338)	3.431 (2.394-4.533)	3.711 (2.765-4.942)	0,01

Nota: X: média; DP: desvio padrão; *Baixa escolaridade: analfabeto e primário incompleto **Comorbidades: hipertensão, diabetes e/ou dislipidemia; ***Depressão grave: nível grave de depressão segundo questionário de Beck; ****Alta dose de medicamento: de acordo com corticosteroides inalados. Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

Tabela 2. Valores espirométricos e gravidade da asma, agrupados de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC).

	Baixo n= 20	Normal n= 286	Sobrepeso n= 319	Obeso n= 299	p
%CVF pósBD M(p25-75)	82 (70-93)	87 (79-95)	86 (78-95)	83 (75-92)	<0,01
%VEF ₁ pósBD M(p25-75)	75 (62-95)	82 (70-92)	79 (67-90)	75 (63-88)	<0,01
%FEF _{25-75%} pósBD M(p25-75)	70 (46-90)	73 (44-98)	67 (35-94)	62 (36-91)	0,02
VEF ₁ /CVFpósBD M (p25-75)	0,9 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,6-0,8)	0,8 (0,7-0,8)	<0,01
Pacientes com *obstrução das vias aéreas n(%)	3 (15)	35 (12)	53(17)	34 (11)	0,26
Escore do ACQ ₆ ≥ 1,5 n(%)	4 (20)	63 (22)	75 (24)	97 (32)	0,02
Escore do AQLQ M(p25-75)	5,0 (3,7-5,9)	5 (4-6)	4,8 (3,7-5,8)	4,5 (3,3-5,4)	<0,01
Uso de corticosteroide oral para asma no último ano n(%)	9 (45)	100 (35)	126 (40)	151 (51)	<0,01
Asma grave de difícil tratamento n(%)	6 (30)	97 (34)	147 (46)	179 (60)	0,03

Nota: CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; *Obstrução VEF₁<80% e VEF₁/CVF<LIN (Pereira, 2014); ACQ: questionário para controle da asma; AQLQ: questionário sobre qualidade de vida em asma.

Teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas

Tabela 3. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres ≥ 80 cm e homens ≥ 90 cm).

	Sem obesidade abdominal n= 258	Com obesidade abdominal n= 667	p
Sexo feminino n(%)	167 (65)	564 (85)	<0.01
Idade (X \pm DP)	36 \pm 15	48 \pm 14	<0.01
*Baixa escolaridade n(%)	16 (6)	114 (17)	<0.01
Pacientes com asma de início tardio ≥ 18 anos n(%)	67 (26)	239 (36)	<0.01
**Comorbidades n(%)	37 (14)	327 (49)	<0.01
Diagnóstico de rinite n(%)	234 (91)	620 (93)	0,13
Teste alérgico positivo n(%)	174 (73)	389 (65)	0,01
Diagnóstico de DRGE n(%)	96 (37)	303 (45)	0,31
***Depressão grave n(%)	4 (2)	53 (8)	<0.01
****Alta dose de medicamento para asma n(%)	75 (29)	362 (54)	<0.01
IgE sérico total UI/mL M (p25-75)	300 (114-566)	262 (103-498)	0,20
Pacientes com eosinófilos $\geq 260\mu\text{L}$ n(%)	138 (54)	294 (45)	0,01
Eosinófilos/ μL M(p25-75)	282 (143-464)	236 (132-379)	0,05
Neutrófilos/ μL M(p25-75)	3.326 (2.404-4.387)	3.581 (2.529-4.663)	0,09

Nota: X: média; DP: desvio padrão; *Baixa escolaridade: analfabeto e primário incompleto
 Comorbidades: hipertensão, diabetes e/ou dislipidemia; *Depressão grave: nível grave de depressão segundo questionário de Beck; ****Alta dose de medicamento: de acordo com corticosteroides inalados

Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas

Tabela 4. Valores espirométricos e gravidade da asma, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres \geq 80cm e homens \geq 90cm).

	Sem obesidade abdominal n= 258	Com obesidade abdominal n= 667	p
%CVF pósBD M(p25-75)	87 (80-95)	85 (76-93)	<0.01
%VEF ₁ pósBD M(p25-75)	84 (72-94)	77 (64-89)	<0.01
%FEF _{25-75%} pósBD M(p25-75)	78 (54-101)	62 (35-91)	<0.01
VEF ₁ /CVF pósBD M (p25-75)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,6-0,8)	<0.01
Pacientes com *obstrução das vias aéreas n(%)	29 (11)	96 (14)	0,11
Escore do ACQ6 \geq 1,5 n(%)	47 (18)	192 (29)	<0.01
Escore do AQLQ M(p25-75)	5,1 (4,2-6,0)	4,6 (3,4-5,6)	<0.01
Uso de corticosteroide oral para asma no último ano n(%)	90 (35)	296 (44)	<0.01
Asma grave de difícil tratamento n (%)	77 (29)	352 (53)	0,63

Nota: Nota: CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; *Obstrução VEF₁<80% e VEF₁/CVF<LIN (Pereira, 2014)²⁰; ACQ: questionário para controle da asma; AQLQ: questionário sobre qualidade de vida em asma; *Asma grave segundo experts da OMS. Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas

VII. RESULTADOS GERAIS

Foram avaliados de forma consecutiva 925 pacientes com asma, oriundos da atenção primária e secundária. A Tabela 1 compara as características dos participantes do estudo de acordo com o índice de massa corpórea. A média de idade dos indivíduos obesos foi de 47 ± 13 anos, sendo a maioria do sexo feminino 89%, IMC baixo 85%, normal 71% e 77% sobrepeso ($p < 0,01$).

Os participantes obesos tinham uma maior frequência de comorbidades quando comparados aos participantes com IMC baixo, normal e sobrepeso, 10%, 21% e 41%, respectivamente. O grupo obeso apresentou um nível de escolaridade mais baixo em relação aos outros grupos de IMC.

O grupo com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ apresentou um número menor de eosinófilos dm sangue periférico. Um achado importante neste estudo foi a diferença entre os grupos em relação ao número de neutrófilos em sangue periférico com a obesidade.

Em relação aos testes alérgicos, observamos que os pacientes asmáticos obesos e ou com IMC baixo são menos frequentemente atópicos (61% e 56%, respectivamente) e os obesos tinham uma frequência maior de depressão grave (9%). Não houve diferença entre os grupos em relação à IgE sérica Total, diagnóstico de DRGE nem diagnóstico de rinite ou rinite moderada/grave. Ressalta-se que quase a metade dos pacientes obesos apresentava rinite moderada/grave (49%).

Os escores do Questionário Sonolência de Epworth foram discretamente mais elevados entre os obesos quando comparados aos outros grupos. Observamos também que os obesos apresentam uma maior frequência de depressão grave quando comparamos aos outros grupos (9%). Verificou-se que o grupo com o IMC

$\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesos) possui também apresenta asma de início precoce (mediana de 7 anos) , tal como se observa nos outros grupos,.

A tabela 2 mostra os valores espirométricos. De maneira geral, os indivíduos obesos apresentam os parâmetros espirométricos mais baixos, assim como nos indivíduos classificados como baixo peso pelo IMC, exceto a relação VEF_1/CVF , que foi semelhante entre obesos e não obesos e mais alta nos indivíduos de baixo peso. Não houve diferença entre os grupos quanto à frequência de obstrução das vias aéreas.

Na tabela 3, a avaliação do controle da asma por meio do ACQ_6 demonstra que mais indivíduos obesos apresentam mais frequentemente asma não controlada (32%) em comparação aqueles com o IMC abaixo (20%), normal (24%) e com sobrepeso (22%). Houve uma redução da qualidade de vida medida pelo escore AQLQ nos indivíduos obesos. Vale a pena destacar que aqueles com o IMC considerado baixo e os obesos utilizaram mais corticosteroide oral no último ano (45% e 51%, respectivamente), do que aqueles com IMC normal (36%) e com sobrepeso (40%). Ademais encontramos uma frequência maior de indivíduos obesos com asma grave de difícil ao tratamento (60%).

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC).

	Baixo n= 20	Normal n= 286	Sobrepeso n= 319	Obeso n= 299	p
Sexo feminino n(%)	17 (85)	203 (71)	245 (77)	266 (89)	<0,01
Idade (X ± DP)	34 ± 19	40 ± 16	47 ± 14	47 ± 13	<0,01
*Baixa escolaridade n(%)	3 (15)	26 (9)	47 (15)	54 (18)	0,02
Idade de início dos sintomas M(p25-75)	6 (1-12)	7 (1-21)	10 (2-25)	7 (1-20)	0,15
Pacientes com asma de início tardio ≥ 18 anos n(%)	4 (20)	90 (31)	120 (38)	92 (31)	0,14
**Comorbidades n(%)	2 (10)	61 (21)	130 (41)	171 (57)	<0,01
Diagnóstico de rinite n(%)	18 (90)	258 (91)	300 (94)	277 (93)	0,42
***Rinite moderada/grave n(%)	11 (55)	116(41)	145 (46)	145 (49)	0,24
Teste alérgico positivo n(%)	10 (56)	191 (72)	199 (68)	163 (61)	0,03
Diagnóstico DRGE n(%)	8 (40)	101 (35)	141 (44)	149 (66)	0,38
****Depressão grave n(%)	0 (0)	10 (4)	21 (7)	26 (9)	<0,01
*****Questionário de Epworth M (p25-75)	11 (7-16)	10 (6-14)	10 (6-15)	12 (7-17)	0,03
*****Alta dose de medicamento para asma n(%)	4 (20)	102 (36)	158 (50)	173 (58)	<0,01
IgE sérica total UI/mL M (p25-75)	237 (39-642)	291 (115-542)	261 (100-451)	269 (105-530)	0,64
Pacientes com eosinófilos≥260μL n(%)	15 (75)	141 (49)	141 (44)	134 (45)	0,02
Eosinófilos/ μL M(p25-75)	433 (251-579)	258 (137-401)	232 (130-378)	240 (139-383)	0,01
Neutrófilos/ μL M(p25-75)	2.641 (1.922-4.938)	3.399 (2.470-4.338)	3.431 (2.394-4.533)	3.711 (2.765-4.942)	0,01

Nota: X: média; DP: desvio padrão; *Baixa escolaridade: analfabeto e primário incompleto **Comorbidades: hipertensão, diabetes e/ou dislipidemia; *** Rinite moderada/grave: de acordo com os critérios da iniciativa *ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma- Rinite Alérgica e seu impacto sobre a Asma)*; ****Depressão grave: nível grave de depressão segundo questionário de Beck; *****Questionário de Epworth (escala de sonolência)*****Alta dose de medicamento: de acordo com corticosteróides inalados
Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis para variáveis contínuas

Tabela 2. Valores espirométricos dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com o IMC.

	Baixo n=20	Normal n=286	Sobrepeso n= 319	Obeso n= 299	p
%CVF pósBD M(p25-75)	82 (70-93)	87 (79-95)	86 (78-95)	83 (75-92)	<0,01
%VEF ₁ pósBD M(p25-75)	75 (62-95)	82 (70-92)	79 (67-90)	75 (63-88)	<0,01
%FEF _{25-75%} pósBD M(p25-75)	70 (46-90)	73 (44-98)	67 (35-94)	62 (36-91)	0,02
VEF ₁ /CVF pósBD M (p25-75)	0,9 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,6-0,8)	0,8 (0,7-0,8)	<0,01
Pacientes com *obstrução das vias aéreas n(%)	3 (15)	35 (12)	53(17)	34 (11)	0,26

Nota: CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; *Obstrução VEF₁<80% e VEF₁/CVF<LIN (Pereira, 2014).

Teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas

Tabela 3. Gravidade da asma dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com o IMC.

	Baixo n= 20	Normal n= 286	Sobrepeso n= 319	Obeso n= 299	p
Escore ACQ M(p25-75)	0,5 (0,0-1,2)	0,5 (0,1-1,3)	0,7 (0,2-1,3)	0,8 (0,3-1,7)	<0,01
Escore ACQ ≥ 1,5 n(%)	4 (20)	63 (22)	75 (24)	97 (32)	0,02
Escore AQLQ M (p25-75)	5,0 (3,7-5,9)	5 (4-6)	4,8 (3,,7-5,8)	4,5 (3,3-5,4)	<0,01
Uso de corticosteroides oral para asma no último ano n(%)	9 (45)	100 (35)	126 (40)	151 (51)	<0,01
*Asma grave de difícil tratamento n(%)	6 (30)	97 (34)	147 (46)	179 (60)	0,03

Nota: ACQ: questionário para controle da asma; AQLQ: questionário sobre qualidade de vida em asma; *Asma Grave segundo experts da OMS

Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis para variáveis contínuas

Na Tabela 4 encontram-se as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a circunferência abdominal (com e sem obesidade abdominal). Os resultados indicam que a média de idade dos pacientes incluídos sem obesidade abdominal foi de 36 ± 15 e aqueles com obesidade abdominal eram indivíduos mais velhos (48 ± 14).

Encontramos diferença entre os grupos de forma inversa entre obesidade abdominal e eosinofilia, avaliada de forma dicotômica por meio de ponto de corte proposto na literatura ou como variável contínua (número de eosinófilos no sangue periférico). Nosso estudo revelou adicionalmente uma tendência a número maior de neutrófilos em sangue periférico entre os indivíduos que tinham obesidade abdominal, sem atingir significância estatística ($p=0,09$).

A maior parte dos indivíduos demonstrou teste alérgico positivo, mas os indivíduos com obesidade abdominal são menos frequentemente atópicos, tal como os indivíduos obesos pela classificação do IMC. Não houve diferença entre os grupos quanto à IgE sérica total, a frequência do diagnóstico de DRGE nem a frequência de rinite.

Em relação à asma de início tardio (idade ≥ 18 anos), a frequência foi baixa nos dois grupos de circunferência abdominal, embora tenha sido mais comum nos obesos, que tiveram uma mediana de idade de início de sintomas um pouco mais alta (8 anos).

Avaliamos também se esses pacientes utilizavam dose alta de medicamentos para a asma. Encontrou-se que mais da metade dos indivíduos com obesidade abdominal usavam doses altas de corticosteroide inalatórios (54%), enquanto entre os não obesos apenas 29% usavam doses altas.

Tabela 4. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres ≥ 80cm e homens ≥ 90cm).

	Sem obesidade abdominal n= 258	Com obesidade abdominal n= 667	p
Sexo feminino n(%)	167 (65)	564 (85)	<0.01
Idade (X ± DP)	36 ± 15	48 ± 14	<0.01
*Baixa escolaridade n(%)	16 (6)	114 (17)	<0.01
Idade de início dos sintomas M(p25-75)	6 (1-16)	8 (1-25)	0,01
Pacientes com asma de início tardio ≥ 18 anos n(%)	67 (26)	239 (36)	<0.01
**Comorbidades n(%)	37 (14)	327 (49)	<0.01
Diagnóstico de rinite n(%)	234 (91)	620 (93)	0,13
***Rinite moderada/grave n(%)	114 (44)	304 (46)	0,51
Teste alérgico positivo n(%)	174 (73)	389 (65)	0,01
Diagnóstico DRGE n(%)	96 (37)	303 (45)	0,31
****Depressão grave n(%)	4 (2)	53 (8)	<0.01
*****Questionário de Epworth M (p25-75)	10 (7-14)	11 (6-15)	0,37
*****Alta dose de medicamento para asma n(%)	75 (29)	362 (54)	<0.01
IgE sérico total UI/mL M (p25-75)	300 (114-566)	262 (103-498)	0,20
Pacientes com eosinófilos ≥ 260µL n(%)	138 (54)	294 (45)	0,01
Eosinófilos/ µL M(p25-75)	282 (143-464)	236 (132-379)	0,05
Neutrófilos/ µL M(p25-75)	3.326 (2.404-4.387)	3.581 (2.529-4.663)	0,09

Nota: X: média; DP: desvio padrão; *Baixa escolaridade: analfabeto e primário incompleto **Comorbidades: hipertensão, diabetes e/ou dislipidemia; *** Rinite moderada/grave: de acordo com os critérios da iniciativa *ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma- Rinite Alérgica e seu impacto sobre a Asma)*; ****Depressão grave: nível grave de depressão segundo questionário de Beck; *****Questionário de Epworth (escala de sonolência);*****Alta dose de medicamento: de acordo com corticosteroides inalados
Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas.

A tabela 5 reporta os valores espirométricos. Assim como observado nos resultados de avaliação da obesidade medida pelo IMC, os pacientes com obesidade abdominal também apresentam VEF₁ mais baixo, com mediana menor que 80% do previsto, CVF e FEF₂₅₋₇₅ reduzidos. No entanto, quando foi avaliada a presença de obstrução das vias aéreas de acordo com a presença de VEF₁ < 80% e VEF₁/CVF < LIN não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,11).

Tabela 5. Valores espirométricos dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres ≥ 80cm e homens ≥ 90cm).

	Sem obesidade abdominal n= 258	Com obesidade abdominal n= 667	p
%CVF pósBD M(p25-75)	87 (80-95)	85 (76-93)	<0.01
%VEF ₁ pósBD M(p25-75)	84 (72-94)	77 (64-89)	<0.01
%FEF _{25-75%} pósBD M(p25-75)	78 (54-101)	62 (35-91)	<0.01
VEF ₁ /CVFpósBD M (p25-75)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,6-0,8)	<0.01
Pacientes com *obstrução das vias aéreas n(%)	29 (11)	96 (14)	0,11

Nota: CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; *Obstrução VEF₁<80% e VEF₁/CVF<LIN (Pereira, 2014).

Teste Mann-Whitney para variáveis contínuas e Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas

Entre os obesos, uma proporção considerável de pacientes apresenta asma não controlada (29%), uma pior qualidade de vida (AQLQ 4,6) e utilizam com maior frequência corticosteroide oral (44%). 53% têm uma asma grave de difícil tratamento (Tabela 6).

Tabela 6. Gravidade da asma dos pacientes incluídos no estudo, agrupados de acordo com a circunferência abdominal (obesidade abdominal: mulheres \geq 80cm e homens \geq 90cm).

	Sem obesidade abdominal n= 258	Com obesidade abdominal n= 667	p
Escore ACQ M (p25-75)	0,5 (0- 1,2)	0,8 (0,3-1-5)	<0.01
Escore ACQ \geq 1,5 n(%)	47 (18)	192 (29)	<0.01
Escore AQLQ M (p25-75)	5,1 (4,2-6,0)	4,6 (3,4-5,6)	<0.01
Alguma visita à emergência por asma no último ano n(%)	88 (34)	233 (35)	0,45
Alguma hospitalização por asma no último ano n(%)	4 (2)	19 (3)	0,19
Uso de corticoide oral para asma no último ano n(%)	90 (35)	296 (44)	<0.01
*Asma grave de difícil tratamento n(%)	77 (29)	352 (53)	0,63

Nota: ACQ: questionário para controle da asma; AQLQ: questionário sobre qualidade de vida em asma; *Asma Grave segundo experts da OMS.
Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas

Foram avaliados alguns parâmetros de acordo com a avaliação de bioimpedância, como demonstrado na tabela 7.

A maioria das variáveis analisadas não apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos. Destaca-se a frequência de comorbidades maior nos obesos (55%), corroborando os achados apresentados nas tabelas apresentadas anteriormente em que se avaliou obesidade pelo IMC ou pela circunferência abdominal. Há diferença entre os grupos quanto ao número de neutrófilos em sangue periférico e obesidade, e os obesos usavam alta dose de corticoide inalatório para asma em maior proporção.

Tabela 7. Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, agrupados conforme medidas de bioimpedância.

	Baixo n= 58	Saudável n= 316	Alta n= 261	Obeso n=252	p
Sexo feminino n(%)	47 (81)	234 (74)	213 (82)	217 (86)	<0.01
Idade de início dos sintomas M(p25-75)	6 (1-17)	9 (2-24)	7 (1-20)	7 (1-22)	0,30
Pacientes com asma de início tardio ≥ 18 anos n(%)	15 (26)	116 (37)	86 (33)	83 (33)	0,39
*Comorbidades n(%)	13 (22)	94 (30)	109 (42)	139 (55)	<0.01
Diagnóstico de rinite n(%)	52 (90)	292 (92)	243 (93)	234 (93)	0,84
Teste alérgico positivo n(%)	35 (65)	201 (70)	154 (66)	149 (65)	0,69
Diagnóstico DRGE n(%)	22 (65)	124 (63)	125 (70)	119 (64)	0,50
**Depressão grave n(%)	2 (4)	12 (4)	14 (5)	27 (11)	<0.01
***Questionário de Epworth M (p25-75)	9 (4-13)	10 (6-15)	11 (7-15)	11 (6-16)	0,04
****Alta dose de medicamento para asma n(%)	24 (41)	139 (44)	125 (48)	141 (56)	0,03
IgE sérico total UI/mL M (p25-75)	299 (115-589)	275 (106-453)	267 (99-489)	281 (112-554)	0,60
Pacientes com eosinófilos ≥ 260µL n(%)	28 (50)	154(49)	118 (45)	112 (45)	0,73
Eosinófilos/ µL M(p25-75)	262 (87-415)	252 (133-419)	241 (136-381)	240 (148-376)	0,90
Neutrófilos/ µL M(p25-75)	3.422 (2.470-4.574)	3.430 (2.374-4.492)	3.492 (2.488-4.422)	3.671 (2.746-4.977)	0,05

Nota: dp: desvio padrão; *Comorbidades: hipertensão, diabetes e/ou dislipidemia; **Depressão grave: nível grave de depressão segundo questionário de Beck; ***Questionário de Epworth (escala de sonolência);****Alta dose de medicamento: de acordo com corticosteroides inalados
Teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis para variáveis contínuas

VIII. DISCUSSÃO

Os resultados de nosso estudo indicam que há relação entre obesidade e características clínicas e laboratoriais relevantes de pacientes com asma, em múltiplos parâmetros avaliados com três diferentes indicadores de obesidade: IMC, circunferência abdominal e bioimpedância. O nosso estudo demonstrou que pacientes asmáticos obesos tem mais neutrófilos e menos eosinófilos em sangue periférico, em comparação com asmáticos não obesos. Alguns autores demonstram que a obesidade é inversamente associada à proporção eosinófilos no escarro induzido, mas diretamente associada a um maior número de neutrofilos na análise do escarro ou do sangue periférico, de forma mais evidente em mulheres asmáticas obesas do que em homens. Esse dado sugere uma possível explicação para a maior gravidade da asma entre indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m². Em asmáticos com inflamação predominantemente neutrofílica a resposta aos corticosteroides inalatórios é menos favorável (Van Veen et al; 2008; Scott et al., 2011; Telenga et al., 2012; Lintomen et al., 2012). No nosso estudo avaliamos a celularidade do escarro induzido e resposta imunológica em poucos indivíduos. Este serão parâmetros importantes para esclarecer se a inflamação sistêmica está associada à inflamação das vias aéreas e verificar se o número de neutrófilos está aumentado por causa da obesidade ou devido à asma.

Uma observação interessante do nosso trabalho é que os indivíduos obesos asmáticos têm uma tendência a uma asma menos atópica quando comparados aos outros grupos. Alguns estudos encontraram que indivíduos obesos têm um risco aumentado de asma não atópica. Outros autores demonstraram associação entre obesidade e asma não atópica, apenas entre mulheres (MA et al., 2013). Porém, os

mecanismos que envolvem essa associação ainda permanecem desconhecidos (Appleton et al., 2006; Chen et al., 2009) .

Os resultados do presente estudo indicam associação entre asma grave de difícil tratamento e obesidade. Mais da metade dos indivíduos obesos apresentam asma grave de difícil tratamento, tanto pela classificação do IMC ou pela circunferência abdominal. Alguns autores também observaram que os indivíduos obesos têm asma mais grave quando comparados com aqueles que possuem peso normal. Os indivíduos obesos asmáticos utilizam mais os serviços de saúde (Van Veen et al., 2008; Flegal et al., 2016).

No presente estudo, os asmáticos obesos mais frequentemente utilizam uma dose elevada de corticosteroides inalados para controlar a asma. Os indivíduos asmáticos obesos se comportam de maneira diferente quando comparados aqueles sem obesidade. Alguns autores demonstram que pacientes com asma e com IMC elevado respondem menos ao tratamento padrão e conseqüentemente requerem doses mais elevadas de corticosteroides para controlar a asma. O aumento do número de neutrófilos no escarro e no sangue pode indicar o mecanismo pelo qual os asmáticos obesos respondem menos ao tratamento com corticoesteroides (Telenga et al., 2012; Taylor et al., 2012; Anderson & Lipworth, 2012).

Os comentários anteriores são compatíveis com a relação observada por nós entre obesidade, escore ACQ₆ e escore AQLQ, que indicam que os indivíduos obesos com asma apresentam em maior proporção asma não controlada, pior qualidade de vida de vida e utilizam mais corticosteroides orais quando comparamos aos outros grupos. Os achados de Mosen e colaboradores também indicam que a obesidade está associada com o pior controle da asma, qualidade de vida mais comprometida e um uso mais frequente de corticosteroide oral para controlar as

exacerbações (Mosen et al., 2008; Flegal et al., 2016).

Em nosso estudo não encontramos diferença entre os grupos em relação à asma de início tardio e obesidade. A maioria dos nossos pacientes tiveram sintomas na infância. Estudos anteriores demonstram que existem fenótipos diferentes de asmáticos obesos quanto à idade de início de asma (Holguin et al., 2011; Diaz et al., 2014). Os indivíduos obesos com asma de início tardio seriam mais propensos a ter asma mais grave e necessitar de doses mais altas de medicamentos para o controle (Chen et al., 2009). Entretanto, outros estudos, relatam que nos asmáticos obesos de início precoce há uma maior necessidade de corticosteroides orais, visitas a emergência e internações hospitalares (Diaz et al., 2014; Taylor et al., 2008).

Com relação aos parâmetros espirométricos, sabe-se que os obesos tendem a apresentar uma função pulmonar com distúrbio restritivo, devido à estrutura corporal. No nosso estudo observamos um distúrbio ventilatório obstrutivo mais frequente nos pacientes obesos com asma (VEF₁ e FEF₂₅₋₇₅ reduzidos), enquanto houve apenas uma discreta redução da CVF, indicando que o fator mecânico associado ao excesso de peso não é o principal mecanismo do distúrbio funcional associado à obesidade. Isso sugere que a obesidade piora a obstrução das vias aéreas quando comparamos aos indivíduos com o IMC normal e com sobrepeso, o que se confirma na análise da obesidade pela circunferência abdominal. Existem resultados divergentes na literatura. Alguns estudos demonstram que não há diferença em relação à obstrução das vias aéreas, medida pela espirometria, comparando-se obesos e não obesos (Sin et al., 2002; Farah et al., 2011). Entretanto, existem estudos que mencionam os indivíduos obesos com menor VEF₁ e outros parâmetros pulmonares reduzidos (Van Veen et al., 2008; Telenga et al., 2012).

O presente estudo demonstrou que entre os indivíduos obesos com asma há predomínio do sexo feminino, uma maior frequência de comorbidades e baixo nível de escolaridade. Outros autores também relataram que asmáticos obesos pelo IMC ou pela circunferência abdominal são predominantemente mulheres. A obesidade parece aumentar o risco de asma em mulheres. Possivelmente a baixa escolaridade faz com que os pacientes procurem menos a atenção médica, permitindo a progressão da doença. O excesso de peso e a obesidade estão associados a incidência de comorbidades, como por exemplo, Diabetes Tipo II e doenças cardiovasculares (Guh et al., 2009; Ben Brumpton et al., 2013).

No presente estudo encontramos que 9% de obesos pelo IMC e 8% com obesidade abdominal tinham diagnóstico de depressão grave. Estudos demonstram que a depressão é mais frequente nos asmáticos obesos e pode ser uma comorbidade adicional que contribui para a falta de controle da asma (Kapadia et al., 2014).

Os nossos resultados são semelhantes quando analisamos o escore de sonolência para avaliar Síndrome da Apneia do Sono entre os indivíduos obesos e não obesos. Mas está descrito na literatura que a apneia obstrutiva do sono piora o controle da asma e é mais frequente nos indivíduos obesos (Lavoie et al., 2006).

Na avaliação de obesidade pela bioimpedância, os resultados foram menos claros em comparação ao IMC e circunferência abdominal. A técnica de bioimpedância é considerada uma medida precisa da adiposidade, pois revela a porcentagem de gordura corporal (ABESO, 2009). Todavia, alguns estudos têm usado outras medidas confiáveis para avaliar a composição de gordura corporal, em comparação à bioimpedância. Entretanto, vários outros estudos divergem quanto à aplicabilidade da bioimpedância como medida de adiposidade para ser usada em

estudos epidemiológicos que exploram a associação entre obesidade e asma em crianças. Mas, os autores encontram uma associação consistente do percentual de gordura corporal com asma infantil por idade e sexo (Yiallourous et al., 2013).

Os nossos resultados têm relevância na avaliação clínica e laboratorial e conduta em pacientes obesos asmáticos, pois chamam a atenção para a necessidade de uma avaliação mais cuidadosa com esses indivíduos, que respondem de maneira diferente ao tratamento padrão da asma.

Foram recrutados indivíduos da atenção primária e secundária o que aumenta a validade externa dos nossos resultados. A principal limitação do nosso estudo é que não podemos inferir causalidade pelo seu delineamento transversal. Podemos inferir apenas a comparação. Não incluímos controles saudáveis e ainda não pudemos avaliar dados de análise do escarro induzido. Consequentemente, surgem dúvidas se o maior número de neutrófilos indica um fenótipo diferente de asmáticos obesos ou se também é uma característica específica de indivíduos obesos sem asma. Essa questão é uma lacuna no conhecimento atual.

Em conclusão, pacientes asmáticos com obesidade associada tem pior controle da asma e função pulmonar mais baixa. A proporção de pacientes não atópicos entre asmáticos obesos é maior, eles apresentam um número mais elevado de neutrófilos no sangue periférico e um número menor de eosinófilos. O conjunto destas observações sugere que os obesos com asma, mais frequentemente que os não obesos, podem ter um processo inflamatório neutrofílico e uma asma de difícil controle.

IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

1. Novos estudos de coorte seriam importantes para acompanhar a evolução desses pacientes e compreender melhor a causalidade da relação entre obesidade e asma.

2. A avaliação da citologia do escarro induzido e a citologia nasal obtidas em uma subamostra de pacientes deverão ser analisadas.

3. Analisar se o uso e a dose de corticosteroide inalatório tem alguma influência no padrão neutrofílico em sangue periférico e nas vias aéreas.

4. Abordagem educativa para perda de peso como ferramenta do controle da asma.

X. CONCLUSÕES

1. Pacientes com associação de asma e obesidade tem pior controle da asma, função pulmonar mais baixa e maior frequência de asma de início tardio.

2. A proporção de pacientes com testes alérgicos positivos nos asmáticos obesos é menor, eles apresentam um número mais baixo de eosinófilos e mais elevado de neutrófilos no sangue periférico.

3. O conjunto destas observações sugere que os obesos com asma, mais frequentemente que os não obesos, podem ter um processo inflamatório neutrofílico e uma asma de difícil controle.

4. Os achados encontrados se comportam de maneira semelhante quando analisamos a obesidade pelo IMC ou pela CA.

XI. SUMMARY

Obesity and asthma: clinical and laboratory characterization of a frequent association.

BACKGROUND: Asthma and obesity are highly prevalent chronic diseases worldwide. Obese or overweight pose a higher risk of having asthma and more severe asthma. There is a vast literature trying to explain this association. However, the studies investigating this relationship have conflicting results. **OBJECTIVE:** To evaluate the inter-relationship between obesity and clinical and laboratory characteristics of patients with asthma. **METHODS:** Cross-sectional study in ProAR-Center of Excellence for Asthma of UFBA with asthmatic patients from primary and secondary care from 2013 to 2015 totaling 925 patients. The classification of obesity is according body mass index (BMI) and based on the World Organization Health classification. Abdominal obesity by measurement of abdominal circumference according the International Diabetes Federation (IDF). Clinical, laboratory parameters, anthropometric measurements, lung function and questionnaires were collected. **RESULTS:** Obese subjects had a higher number of neutrophils in the peripheral blood ($p= 0.01$). Among the obese, 61% were positive to at least one relevant aeroallergen, while in the overweight, normal BMI and BMI groups, a positive test was found in 69, 71 and 56% of the individuals in each group, respectively. The spirometric parameters of obese or overweight individuals were lower, whereas 32% of the obese had a lack of control by the asthma control questionnaire ($ACQ \geq 1.5$), a proportion higher than that observed in overweight patients (24%), with normal weight (22%) or BMI below (20%). When classified by abdominal obesity, the groups maintained similar pattern in the described parameters. **CONCLUSIONS:** Asthmatic patients with associated obesity have poorer asthma control and lower lung function. The proportion of nonatopic patients among obese asthmatics is higher and they have a higher number of neutrophils in the peripheral blood. Taken together, these observations suggest that among asthmatic subjects, the obese, more often than non-obese individuals, may have a neutrophilic inflammatory process and difficult to control asthma.

Key words: Asthma, obesity, overweight, eosinophils, neutrophils.

REFERENCIAS

1. Ali Assad N, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. *Biochimie*, 94(10): 2180-9, 2012.
2. Almeida PCA, Souza-Machado A, Leite M, Castro LA, Coelho ACC, Cruz CS, Cruz AA. Comparação entre dois métodos de avaliação do controle da asma baseados na percepção individual. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38(3):299-307, 2012.
3. Akdis CA. Allergy and hypersensitivity: mechanisms of allergic disease. *Current Opinion in Immunology*, 18 (6): 718-26, 2006.
4. Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *Journal of Asthma*, 41(5):521-6, 2004.
5. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*, 372(9643):1107-19, 2008 Sep.
6. Anderson WJ, Lipworth BJ. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 108(4):237-42, 2012 Apr.
7. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Ruffin RE. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118 (6): 1284-1291, 2006 Dec.
8. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, Vinson C, Wess J, Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme bodyweight-associated asthma. *Cell Metabolism*, 17(1):35-48, 2013.
9. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica *Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010 / ABESO* - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. - 3.ed. - Itapevi, SP : AC Farmacêutica, 2009.
10. ATS. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162: 2341-2351, 2000.
11. Baffi CW, Winnica DA, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Research and Practice*, 4: 1:1, 2015 Jun.
12. Balzar S, Fajt M, Comhair S, Erzurum S, Bleeker E, Busse WW, Castro M, Gaston B, Israel E, Schwartz LB, Curran-Everett D, Moore CG, Wenzel SE. Mast cell

phenotype, location, and activation in severe asthma: data from the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183:299-309, 2011.

13. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(4 Pt 1): 531-8, 1998.

14. Barros LL, Souza-Machado A, Corrêa LC, Santos JS, Cruz C, Leite M, Castro L, Coelho AA, Almeida P. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *Journal of Asthma*, 48(2):171–176, 2011.

15. Bedouch P, Marra CA, FitzGerald JM, Lynd LD, Sadatsafavi M. Trends in asthma-related direct medical costs from 2002 to 2007 in British Columbia, Canada: a population based-cohort study. *PLoS One*, 7: e50949, 2012.

16. Ben Brumpton, Arnulf Langhammer, Pal Romundstad, Yue Chen, Xiao-Mei Ma. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *European Respiratory Society*, 41(2):323-9, 2013.

17. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175:661-6, 2007.

18. Boari L , Cavalcanti CM, Bannwart SR , Sofia OB , Dolci JE. Avaliação da escala de Epworth em pacientes com a Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, V.70, n.6, 752-6, nov./dez. 2004.

19. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L , Haahtela T, Lodrup Carlsen KC, Price D , Samolinski B, Simons FER , Wickman M, Annesi-Maesano I,17 , Baena-Cagnani CE, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Casale TB , Chiriac A , Cruz AA , Dubakiene R , Durham SR , Fokkens WJ , Gerth-van-Wijk R, Kalayci O, Kowalski ML, Mari A, Mullo J , Nazamova-Baranova L, O’Hehir RE , Ohta K , Panzner P, Passalacqua G, Ring J, Rogala B, Romano A, Ryan D, Schmid-Grendelmeier P, Todo-Bom A , Valenta R , Woehrl S, Yusuf OM, Zuberbier T, Demoly P. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 67(1):18-24, 2012.

20. _____, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Aït-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen

Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 63(86):8-160, 2008.

21. _____, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, Brightling CE, Burney P, Bush A, Busse WW, Casale TB, Chan-Yeung M, Chen R, Chowdhury B, Chung KF, Dahl R, Drazen JM, Fabbri LM, Holgate ST, Kauffmann F, Haahtela T, Khaltaev N, Kiley JP, Masjedi MR, Mohammad Y, O'Byrne P, Partridge MR, Rabe KF, Togias A, van Weel C, Wenzel S, Zhong N, Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(5):926-38, 2010 nov.

22. Brandão HV, Guimarães A, Cruz AA, Cruz CS. Fatores associados à gravidade da asma entre adultos de um centro de referência para asma. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 35(3):98-102, 2012.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: obesidade. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 212 p. : il. – (*Cadernos de Atenção Básica*, n. 38).

24. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *Journal of Asthma*, 38:509-15, 2001.

25. Busse WW, Lemanske Junior RF. Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 344: 350-62, 2001.
25. Campo P, Rodriguez F, Sanchez-Garcia S, Barranco P, Quirce S, Perez Frances C, Gomez-Torrijos E, Cardenas R, Olaguibel JM, Delgado J. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 23: 76-88, 2013.
26. Capelo AV, Fonseca VM, Peixoto VM, Carvalho SR, Guerino LG. Central obesity and other factors associated with uncontrolled asthma in women. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 31;11(1):12, 2015.
27. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Atopy, obesity, and asthma in adults: the Humboldt study. *Journal Agromedicine*. 14 (2): 222-7, 2009.
28. Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171, 224-230, 2005.
29. Clerisme-Beaty EM, Karam S, Rand C, Patino CM, Bilderback A, Riekert KA, et al. Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(2):207–12, 2009.
30. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Santos PM, Barreto ML. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organization Journal*, 3(4):167-74, 2010.
96. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. *São Paulo: Casa do Psicólogo*; 2001.
31. Desai D, Newby C, Symon FA, Haldar P, Shah S, Gupta S. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Home, 188:657–63, 2013.
32. Dias-Júnior SA, Reis M, Carvalho Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *European Respiratory Journal*, 43(5):1368-77, 2014.
33. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, Garudathri J, Raymond D, Poynter ME, Bunn JY, et al. Effects of obesity and

bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128:508–515, 2011.

34. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 92: 32–39, 2004.

35. Earl S. Ford. The epidemiology of obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115:897-909, 2005.

36. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *New England Journal of Medicine*, 355:2226-35, 2006.

37. Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Janzon L, Lindgärde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes*, 52:2097-101, 2003.

38. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(5):911-9, 2005.

39. Farah CS, Kermodie J, Downie SR, Brown NJ, Hardaker KM, Berend N, et al. Obesity is a determinant of asthma control, independent of inflammation and lung mechanics. *Chest*, 140:659, 2011.

40. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clinical & Experimental Allergy*, 42(5):747-59, 2012.

41. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on Asthma. *Archives of Disease in Childhood*, 91:334–339, 2006.

42. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *Journal of the American Medical Association*, 315(21):2284-91, 2016.

43. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *Journal of Experimental Medicine*, 183: 195-201, 1996.

44. Fornari F, Gruber AC, Lopes AB, Cecchetti D, Barros SG. Symptom's questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Arquivos de Gastroenterologia*. 41(4):263-7; 2004 Oct-Dec.

45. Franco R, Campos H, Sarinho EC, Neto AC. O custo da asma grave para o sistema público de saúde e para as famílias. *Gazeta Médica da Bahia*, 78 (Suplemento 2):45-5, 2008.
46. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395:763-70, 1998.
47. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American Journal of Clinical Nutrition*, V.72:694–70, 2000.
48. Garcia-Marcos L, Valverde-Molina J, Ortega ML, et al. Percent body fat, skinfoldthickness or body mass index for defining obesity or overweight, as a risk factor for asthma in schoolchildren: which one to use in epidemiological studies? *Maternal & Child Nutrition.*, 4:304-310, 2008.
49. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*, 2002.
50. _____. *Global strategy for asthma management and prevention*, 2006.
51. _____. *Global strategy for asthma management and prevention*, 2012.
52. _____. *Global strategy for asthma management and prevention*, 2015.
53. _____. *Global strategy for asthma management and prevention*, 2014.
54. _____. *Global strategy for asthma management and prevention*, 2016.
55. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Central Public Health*, .25;9:88, 2009 Mar.
56. Guillaume M, Lapidus L, Lambert A. Obesity and nutrition in children. The Belgian Luxembourg Child Study IV. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52:323-8, 1998.
57. Hogg JC. Pathology of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 92: 1–5, 1993.
58. Holgate ST. A Brief History of Asthma and Its Mechanisms to Modern Concepts of Disease Pathogenesis. *Allergy Asthma Immunol Research*, 2(3):165-171, 2010.
59. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston B, Israel E, Jarjour NN, Moore WC, Peters SP, Yonas M, Teague WG, Wenzel SE. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 127(6):1486-93, 2011

Jun.

60. Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respiratory Medicine*, 97(3):273-80, 2003.
61. ISAAC Steering Committee (The International Study of Asthma and Allergies in Children Steering Committee). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*, 351:1225-32, 1998.
62. Johnston RA, Theman TA, Lu FL, Terry RD, Williams ES, Shore SA. Diet-induced obesity causes innate airway hyperresponsiveness to methacholine and enhances ozone-induced pulmonary inflammation. *Journal of Applied Physiology*, 104(6):1727-35, 2008.
63. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*, 115(5):1265-70, 1999 May.
64. Kapadia SG, Wei C, Bartlett SJ, Lang J, Wise RA, Dixon AE. Obesity and symptoms of depression contribute independently to the poor asthma control of obesity. *Respiratory Medicine*, 108(8): 1100–1107, 2014 August.
65. Kim Sang-Ha, Sutherland ER, Gelfan EW. Is There a Link Between Obesity and Asthma? *Allergy Asthma Immunol Research*, 6(3):189-195, 2014 may.
66. Kronander UN, Falkenberg M, Zetterstrom O. Prevalence and incidence of asthma related to waist circumference and BMI in a Swedish community sample. *Respiratory Medicine*, 98(11):1108–16, 2004.
67. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nature Immunology*, 16: 45-56, 2015.
68. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory Medicine*, 100(4):648-57, 2006.
69. Leite M, Ponte E, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Avaliação do Questionário de Controle da Asma validado para uso no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34(10):756-763, 2008.
70. Lintomen L, Calixto MC, Schenka A, Antunes E. Allergen-induced bone marrow eosinophilopoiesis and airways eosinophilic inflammation in leptin-deficient ob/ob mice. *Obesity (Silver Spring)*, 20(10):1959-65, 2012 Oct.

71. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Bracho Y. Papel del adipocito em la inflamación del síndrome metabólico. *Acta Médica Colombiana*, 30:137-40, 2005.
72. MA J, XIAO L. Association of General and Central Obesity and Atopic and Nonatopic Asthma in US Adults. *Journal of Asthma*, 50(4): 395–402, 2013.
73. Magalhães SS, Santos MA, Silva Oliveira M, Fontes ES, Fernezlían S, Garippo AL, Castro I, Castro FF, Martins MA, Saldiva PH, Mauad T, Dolhnikoff M. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 35: 602-611, 2005.
74. Mai XM, Gäddlin PO, Nilsson L, Leijon I. Early rapid weight gain and current overweight in relation to asthma in adolescents born with very low birth weight. *Pediatric Allergy and Immunology*, 16:380-5, 2005.
75. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*, 382: 1360–72, 2013.
76. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax*, 60(9):730-4, 2005.
77. Miller MK, Johnson C, Miller DP, Deniz Y, Bleecker ER, Wenzel SE. Severity assessment in asthma: An evolving concept. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116, 990–995, 2005.
78. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Clark MP, , Dweik RA, Fitzpatrick AM, Gaston B, Hew M, Hussain I, Jarjour NN, Israel E, Levy BD, Murphy JR, Peters SP, Teague WG, Meyers DA, Busse WW, Wenzel SE; National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119:405–413, 2007.
79. Moore WC, Fitzpatrick AM, Li X., Hastie AT, Li H, MeyersDA, Bleecker ER, Clinical Heterogeneity in the Severe Asthma Research Program. *Annals of the American Thoracic Society*, Vol 10, Supplement, pp S118–S124, Dec 2013.
80. _____, Meyers D, Wenzel S, Teague W, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181:315–323, 2010.

81. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA., Jr The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 122(3):507-11, 2008.
82. Newson RB, Jones M, Forsberg B, Janson C, Bossios A, Dahlen SE, Toskala EM, Al-Kalemji A, Kowalski ML, Rymarczyk B, Salagean EM, van Drunen CM, Bachert C, Wehrend T, Krämer U, Mota-Pinto A, Burney P, Leynaert B, Jarvis D. The association of asthma, nasal allergies, and positive skin prick tests with obesity, leptin, and adiponectin. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(2):250-60, 2014.
83. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116: 274-278, 2005.
84. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor A, FitzGerald JM, Hernandez P, Lemiere C, Sharma S, Field SK, Alvarez GG, Dales R, Aaron SD. A Comparison of Obese and Nonobese People With Asthma- Exploring an Asthma-Obesity Interaction. *CHEST*, 137(6):1316, 2010.
85. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153(1):141-46, 1996.
86. Pelegriño NRG, Faganello MM, Sanchez FF, Padovani CR, Godoy I. Relação entre o índice de massa corporal e a gravidade da asma em adultos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33(6):641-646, 2007.
87. Pereira CA, Duarte AA, Gimenez A, Soares MR. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 40(4):397-402, 2014.
88. _____, Sato, T, Rodrigues, SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33(4):397-406, 2007.
89. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *European Respiratory Journal*, 27:495– 503, 2006.
90. Ponte E, Franco A, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde . *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33(1): 15-19, 2007.
91. _____, Souza-Machado A, Franco RA, Sarkis V, Shah k, Souza-Machado C,

Moura P, Pereira JL, Cruz AA. Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR)- Um modelo de integração assistência, ensino e pesquisa. *Revista Bahiana de Saúde Pública*, v.28 n.1, p.124-132, jan/jul 2004.

92. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(6):2341-51, 2000.

93. Rackemann FM. A working classification of asthma. *American Journal of Medicine*, 3: 601-606, 1947.

94. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, Hanania NA, Nair P. Revisiting Type 2-high and Type 2-lo. *Clinical & Experimental Allergy*, 2016 Dec 30.

95. Santamaria F., Montella S., Pietrobelli A. Obesity and pulmonary disease: unanswered Questions. *Obesity Reviews*, 13, 822–833, 2012.

96. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*, 56(1):4-8, 2001.

97. Schleich F, Brusselle G, Louis R et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respiratory Medicine*, 108:1723–32, 2014.

98. _____, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BioMed Central Pulmonary Medicine*, 26;13:11, 2013.

99. Schwarzenberg SJ, Sinaiko AR. Obesity and inflammation in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 7(4):239-46, 2006.

100. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *European Respiratory Journal*, 38(3):594-602, 2011.

101. Sears MR, Rea HH. Patients at risk for dying of asthma: New Zealand experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 80(3 Pt 2):477-81, 1987 Sep.

102. Shore SA. Obesity and asthma: Possible mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121: 1078-83, 2008.

103. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, Dienz O, Irvin CG, Dixon AE. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(7):598-605, 2012.
104. Silva LCC, Rubin AS, Silva LMC. Avaliação Funcional Pulmonar. *Rio de Janeiro, Revinter*, 1-118, 2000.
105. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Archives of internal medicine*, 162(13):1477-81, 2002.
106. _____, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax*, 58:695-8, 2003.
107. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma- 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.38, Suplemento 1, p.S1-S46, Abril 2012.
108. Souza- Machado A, Souza- Machado C, Silva DF, Ponte EV, Cruz AA. Causas de óbitos entre asmáticos graves admitidos no Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 4, p. 372-379, 2007.
109. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(3):1107-36, 1995.
110. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Annals of the New York academy of sciences*, 31–41, 2014.
111. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Carlsen KC, Sandvik L. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatrica*, 95; 1197-1201, 2006.
112. Taylor B, Mannino D, Brown C, et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 63(1):14-20, 2008 Jan.
113. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, Hacken NH, Timens W, Postma DS, et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 67(8):1060–8, 2012.
114. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *International Diabetes Federation*, 2005.

115. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms. *European Respiratory Journal*, 12: 315-35, 1998.
116. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *European Respiratory Journal*, 24(5): 822-833, 2004.
117. Van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax*, 70:659–667, 2015.
118. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 63(5):570-4, 2008 May.
119. Verma M, Chhatwal J, George SM. Obesity and hypertension in children. *Indian Pediatrics*, 31:1065-9,1994.
120. Wagener AH, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*, 70:115–120, 2015.
121. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18:716-25, 2012.
122. _____. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*, 26;368(9537):804-13; 2006 Aug.
123. _____, Busse WW. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119:14-21, 2007.
124. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, Nijs SB, de Groot JC, Wang J, Weersink EJ, ten Brinke A, Bossuyt PM, Bel EH. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *European Respiratory Journal*, 46:688–696, 2015.
125. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *Organ Mundial Health Technical report series*. 894: i-xii, 1-253, 2000.
126. Yiallourous PK, Lamnisos D, Kolokotroni O, Moustaki M, Middleton N. Associations of body fat percent and body mass index with childhood asthma by age and gender. *Obesity (Silver Spring)*.,21(9):E474-82, 2013 Sep.

127. Youssef DM1, Elbehidy RM, Shokry DM, Elbehidy EM. The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 39(5):562-8; 2013 Sep-Oct.
128. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*,19:972-8, 1999.
129. Zhang Y, Proenca R, Maffie M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372:425-32; 1994.
130. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Lin JT, Gibson PG. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory Phenotypes. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(9):1137-45, 2014.
131. Ziora D, Sitek P, Machura E, Ziora K. Bronchial asthma in obesity--a distinct phenotype of asthma? *Pneumologia i Alergologia Polska*,80(5):454-62; 2012.

ANEXO 1
Ficha de Avaliação Clínica

1. Identificação e dados sociodemográficos.

Nome:	Data da consulta __/__/__
Data de admissão no ProAR __/__/__	Nascimento __/__/__
Idade ____ anos	Gênero: (0) F (1) M
Renda familiar R\$: (99999.99) Não Respondeu	Profissão:

1.1 Estado Civil:

(0)Solteiro(a) (1)Casado(a) (2)União estável (3)Divorciado/separado (4)Viúvo(a)

1.2 Endereço do paciente:

Ponto de Referência:

Telefone fixo:

Telefone celular:

Apelido:

Possui familiares cadastrados no Proar: (0) não	(1) sim
Nome do familiar:	(9) NA

1.3 Cor ou raça referida.

(0)Branca	(1)Preta	(2)Parda
(3)Indígena	(4)Amarela	

1.4 Escolaridade:

até que série estudou? _____ (série do primário; ginásio; ensino médio)

(0) Analfabeto

(1) primário incompleto

(2) primário completo (1ª série a 4ª série)

(3) ginásio incompleto

(4) ginásio completo (5ª série a 8ª série)

(5) 2º grau incompleto

(6) 2º grau completo (1º ao 3º ano)

(7) superior incompleto

(8) superior completo ou mais

2. Critérios de inclusão e exclusão no estudo.

2.1 Critérios de inclusão:

1. Diagnóstico de asma 2. Maior que 18 anos 3. Residente em Salvador ou Lauro de Freitas
4. Em acompanhamento no ProAR há pelo menos 6 meses 5. Concordar em assinar o consentimento

Paciente preenche todos os critérios de inclusão? (0) não (1) sim

2.2 Critérios de exclusão:

Paciente excluído (0) não (1) sim, marcar sim no critério correspondente

1. Mulheres grávidas (0) não (1) sim
2. AVC, ICC, miopatia, doença pulmonar (além da asma) ou outras doenças que causam dispneia (0) não (1) sim
3. Alergia a medicações disponibilizadas para asma grave (0) não (1) sim
4. Neoplasia avançada (0) não (1) sim

Assinatura _____

3. Histórico clínico

- Sibilos (0) não (1) sim
- Dispneia (0) não (1) sim
- Tosse (0) não (1) sim
- Aperto no peito (0) não (1) sim
- Melhora com broncodilatador (0) não (1) sim
- Histórico de sintomas compatíveis com asma: (0) não (1) sim
- Exame físico atual compatível com asma: (0) não (1) sim
- Lesões sugestivas de candidíase oral: (0) não (1) sim

4. Antropometria/ dados vitais:**Dados coletados no dia da assinatura do TC**

Data da coleta dos dados ____ / ____ / ____

Procedimento	Valores	Rubrica do observador
PA sistólica		
PA diastólica		
Frequencia Cardíaca		
Frequencia Respiratória		
Saturação de O2(555.55-não mensurado)		
Altura		
Circunferência quadril		

Dados coletados no dia da consulta Data da coleta dos dados __/__/__

Peso		
IMC		
Circunferência abdominal		
Circunferência pescoço		
PFIO (Pico de fluxo inspiratório oral)		
PFIN (Pico de fluxo inspiratório nasal)		
Bioimpedância: (0)abaixo (1)saudável (2)acima (3)obeso		

5. Raio X do torax:

solicitado no dia da assinatura do TCLE: (0)não (1)sim

normal ou quase normal (0)não (1)sim (2)aguardando resultado

data de realização do exame: ____ / ____ / ____

5.1 Tomografia de tórax compatível com asma

(0)não (1)sim (2)não fez (3)aguardando resultado

Data: ____ / ____ / ____

Outros exames: (0)não (1)sim

Se sim,especificar:

6. Idade de início dos sintomas da asma: _____ (99) não sabe

6.1 Avaliação do controle da asma nas quatro últimas semanas:

Características	Controlado (todos) ()	Parcialmente Controlado ()	Não controlado ()
Sintomas diários	Nenhum ou \leq duas vezes/semana	> duas vezes/semana	
Limitações das atividades	Nenhuma	Qualquer	
Despertar/Sintomas noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de tratamento de resgate/alívio	Nenhuma ou \leq duas vezes/semana	> duas vezes/semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF1)	Normal	<80% do predito, ou melhor valor	3 ou mais características da

6.2 Número de ciclos de corticoide oral para asma no último ano: ____ (99) não sabe

6.3 Número de internações em hospital por asma no último ano: ____ (99) não sabe

6.4 Número de atendimentos em emergência por asma no último ano: ____ (99) não sabe

6.5 Internações em UTI alguma vez na vida? (0) não (1) sim (9) não sabe

Se sim, alguma no último ano? (0) não (1) sim (9) NA , se não ou não sabe em 6.5

6.6 Paciente relata exposição ambiental frequente que dificulta o controle da asma?

(0) não (1) sim Qual? _____ (9) NA

6.7 Fogão de lenha:

(0) não (1) atual (2)pregresso Durante quantos anos? _____(99)NA

6.8 Exposição ocupacional? (0) não (1) sim (2)pregresso Se Sim OU Progresso, especifique.

Qual _____ quanto anos? _____ (99)NA

Qual _____ quanto anos? _____ (99)NA

6.9 Fumo ativo:

(0) não, NA nos próximos 3 itens e pule para 6.10

(1) atual (2) pregresso

n° cigarros por dia _____ (999)NA

n° de anos de tabagismo _____ (999)NA anos/maço: _____ (999.99)NA

6.10 Fumo passivo:

(0) não (1) sim

7. Medicação em uso regular para asma nos últimos 3 meses

- | | | |
|------------------|----------------|---------|
| 1. Budesonida | _____ mcg/dia | (9)NA |
| 2. Beclometasona | _____ mcg/dia | (9)NA |
| 3. Fluticasona | _____ mcg/dia | (9)NA |
| 4. Formoterol | _____ mcg/dia | (9)NA |
| 5. Salmeterol | _____ mcg/dia | (9)NA |
| 6. Mometasona | _____ mcg/ dia | (9)NA |
| 7. Ciclesonida | _____ mcg/ dia | (9)NA |

8. Adesão ao tratamento da asma no último mês (> 70% das doses utilizadas nas últimas semanas)

Adesão ao tratamento estimada durante a consulta	(0) não	(1) sim
Adesão de acordo com registro da farmácia	(0) não	(1) sim

9. Diagnóstico de rinite (0) não, NA em 9.1, 9.2 e 9.3 e pule para 10 (1) sim

9.1 Gravidade da rinite de acordo com os critérios da iniciativa ARIA (9)NA

A rinite atrapalha o sono, impacta nas atividades diárias, do lazer, no esporte, na escola ou no trabalho?

(0) Não (Rinite leve)

(1) Sim (Moderada\grave)

A rinite incomoda < 4 x semana ou < 4 semanas?

(0) Não (Rinite persistente)

(1) Sim (Rinite intermitente)

9.2 Medicação em uso regular para rinite nos últimos 3 meses

1. Budesonida _____ mcg/ dia (9)NA
2. Beclometasona _____ mcg/ dia (9)NA
3. Fluticasona _____ mcg/ dia (9)NA
4. Mometasona _____ mcg/ dia (9)NA
5. Ciclesonida _____ mcg/ dia (9)NA

9.3 Adesão ao tratamento da rinite no último mês (>70% das doses utilizadas nas últimas semanas) Adesão estimada durante a consulta	(0)não	(1)sim	(9) NA
---	----------	----------	----------

10. Refluxo gastroesofágico

Paciente tem sintomas sugestivos de refluxo gastroesofágico? (0) não, *NA no próximo item, em 10.1, 10.2 e pule para 11*) (1) sim

Os sintomas de refluxo gastroesofágico são importantes atualmente? (0) não (1) sim (9) NA

10.1 Medicação em uso regular para RGE nos últimos 3 meses

1. Omeprazol _____ mg/dia (9)NA
2. Ranitidina _____ mg/dia (9)NA
3. Bromoprida _____ mg/dia (9)NA
4. Pantoprazol _____ mg/ dia (9)NA
5. Outros 1 _____ mg/ dia (9)NA
6. Outros 2 _____ mg/ dia (9)NA

10.2 Adesão ao tratamento da RGE no último mês (> 70% das doses utilizadas nas últimas semanas)

Adesão estimada durante a consulta	(0)não	(1)sim	(9) NA
------------------------------------	----------	----------	----------

11. Comorbidades:

1. Osteoporose (0) não (1) sim
2. HAS (0) não (1) sim
3. DM (0) não (1) sim
4. Dislipidemia (0) não (1) sim
5. AIDS (0) não (1) sim

6. Hipotireoidismo (0) não (1) sim
 7. Hipertireoidismo (0) não (1) sim
 8. Doença psiquiátrica (0) não (1) sim Qual: _____ NA (9)
 9. Doença autoimune (0) não (1) sim Qual: _____ NA (9)
)
 10. Outros: _____ NA (9)

12. Medicações em uso diário nos últimos 3 meses (exceto medicações para asma, RGE e rinite): NA(9)

13. História de doença prévia.

- Pneumonia (0) não (1) sim (9) Não lembra
 Tuberculose (0) não (1) sim (9) Não lembra

14. Histórico de infância

- Parto normal (0) não (1) sim (9) não sabe
 Aleitamento materno (0) não (1) sim (9) não sabe
 Número de irmãos _____ (99) não sabe
 Morou em zona rural (0) não (1) sim (9) não sabe
 Qual: _____ (9) NA Até qual idade: _____ (99) NA

15. História familiar

- Asma diagnosticada no pai (0) não (1) sim (9) não sabe
 Asma diagnosticada na mãe (0) não (1) sim (9) não sabe

OBSERVAÇÕES: (0) não (1) sim

ANEXO 2

Classificação dos pacientes com ASMA acompanhados no ProAR:

(Baseada na classificação de controle da GINA¹, na proposta de definição de gravidade de experts reunidos na OMS² e na definição de asma refratária da ATS³)

Nome do paciente: _____ Registro: _____

1. Classificação do controle adaptada da GINA¹

1.1 Asma bem controlada

- Sintomas controlados¹ e < 2 exacerbações ao ano.
- Uso de dose baixa de corticoide inalatório (< 1.000 mcg de fluticasona/dia ou equivalente)

1.2 Asma parcialmente controlada

- Sintomas parcialmente controlados¹ e < 2 exacerbações/ ano
- Uso de dose baixa de corticoide inalatório (< 1.000 mcg de fluticasona/dia ou equivalente)

1.3 Asma NÃO controlada

- Sintomas não controlados¹ e/ou ≥ 2 exacerbações/ ano
- Uso de qualquer dose de corticoide inalatório

2. Classificação do controle adaptada de experts da OMS²

2.1 Asma grave não tratada²

- Sintomas pobremente controlados¹ e/ou ≥ 2 exacerbações ao ano
- Ausência de tratamento regular com corticóide inalatório nas últimas 4 semanas

2.2 Asma grave de difícil tratamento²

- Sintomas parcialmente/pobremente controlados¹ e/ou ≥ 2 exacerbações ao ano
- Uso de subdose de tratamento com corticóide inalatório (< 1000 mcg de fluticasona/dia ou equivalente)
- Uso inadequado do dispositivo inalatório
- Pouca adesão ao tratamento
- Exposição ambiental significativa
- Controle inadequado de co-morbidade que dificulta o controle da asma

2.3 Asma grave resistente ao tratamento²

2.3.1 Asma controlada com dose elevada de medicação

- Sintomas controlados

- Uso de dose elevada de corticoide inalatório (≥ 1000 mcg de fluticasona/dia ou equivalente)
- Uso apropriado do dispositivo inalatório
- Boa adesão ao tratamento

2.3.2 Asma refratária ou asma resistente ao tratamento



- Sintomas parcialmente/pobremente controlados e/ou ≥ 2 exacerbações ao ano
- Uso de dose elevada de corticóide inalatório (≥ 1000 mcg de fluticasona/dia ou equivalente) associado ao LABA
- Exclusão de outras doenças pulmonares (DPOC, FC, DCV, AOS, S. Chrug-Strauss, disfunção cardíaca, ABPA)
- Uso apropriado do dispositivo inalatório
- Boa aderência ao tratamento
- Exposição ambiental controlada
- Controle adequado de co-morbidade que dificulta o controle da asma

3. Classificação da ATS para asma refratária³








3.1 Asma Refratária

Sim () Nao ()

3.2.1 CRITÉRIOS MAIORES (≥ 1):

- a) Tratamento com corticóide oral contínuo ou $\geq 50\%$ do  ano
- b) Uso contínuo de altas doses de CI (≥ 880 de  fluticasona/dia ou equivalente)

3.2.2 CRITÉRIOS MENORES (≥ 2):

- a) Uso diário, além do CI, de $\beta 2$ de longa ação, anti-leucotrieno ou teofilina 
- b) Sintomas diários de asma, com uso de medicação de resgate 
- c) Obstrução brônquica persistente ($VEF_1 < 80$ ou variação de PFE $> 20\%$) 
- d) 1 ou mais visitas a emergência no ano 
- e) ≥ 3 cursos de corticóide oral/ ano 
- f) Deterioração rápida com redução $\leq 25\%$ da dose do CI ou CO 
- g) Evento de asma quase fatal no ano anterior 

1. Global Initiative for Asthma. A Global Strategy for Asthma Prevention and Management, 2006. Disponível em http://www.ginasthma.org/documents/5/documents_variants/31 e acessado pela última vez em 17 de abril de 2013.
2. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):926-38.
3. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2341-51.

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DE ASMA (ACQ) (PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL)

Por favor, responda as questões de 1 a 6:

Circule o número da resposta que melhor descreve como você tem estado durante os últimos sete dias:

1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão freqüentemente você se acordou, por causa de sua asma, durante a noite?

- | | |
|----------------|-----------------------------------|
| 0 Nunca | 4 Muitas vezes |
| 1 Quase nunca | 5 MUITÍSSIMAS vezes |
| 2 Poucas vezes | 6 Incapaz de dormir devido a asma |
| 3 Várias vezes | |

2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram os seus sintomas da asma, quando você se acordou pela manhã?

- | | |
|------------------------|----------------------------|
| 0 Sem sintomas | 4 Sintomas um tanto graves |
| 1 Sintomas muito leves | 5 Sintomas graves |
| 2 Sintomas leves | 6 Sintomas muito graves |
| 3 Sintomas moderados | |

3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitado você tem estado em suas atividades por causa de sua asma?

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| 0 Nada limitado | 4 Muito limitado |
| 1 Muito pouco limitado | 5 Extremamente limitado |
| 2 Pouco limitado | 6 Totalmente limitado |
| 3 Moderadamente limitado | |

4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma?

- | | |
|---------------|--------------|
| 0 Nenhuma | 4 Bastante |
| 1 Muito pouca | 5 Muita |
| 2 Alguma | 6 MUITÍSSIMA |
| 3 Moderada | |

5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado?

- | | |
|---------------|------------------|
| 0 Nunca | 4 Bastante tempo |
| 1 Quase nunca | 5 Quase sempre |
| 2 Pouco tempo | 6 Sempre |
| 3 Algum tempo | |

6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos/inalações de sua bombinha de broncodilatador de curta-ação (ex: Aerolin/Bricanyl) você usou por dia?

(* Se você não tiver certeza em como responder esta questão, por favor, solicite auxílio)

0=> Nenhum(a)

1=> 1 - 2 bombadas/inalações na maioria dos dias

2=> 3 - 4 bombadas/inalações na maioria dos dias

3=> 5 - 8 bombadas/inalações na maioria dos dias

4=> 9 - 12 bombadas/inalações na maioria dos dias

5=> 13 - 16 bombadas/inalações na maioria dos dias

6=> Mais que 16 bombadas/inalações na maioria dos dias

Somar as 6 questões e dividir por 6. Colocar até 2 decimais. Pontuação varia de 0 a 6.

PONTUAÇÃO ACQ	
----------------------	--

ANEXO 4

Questionário sobre qualidade de vida em asma (AQLQ)

A. Lista de Atividades

1. FAZER SUAS ATIVIDADES NO TRABALHO	15. FAZER COMPRAS E CARREGAR SACOLAS
2. ANDAR DE BICICLETA	16. LAVAR O CARRO
3. DANÇAR	17. CANTAR
4. FAZER REPAROS EM CASA	18. JOGAR FUTEBOL
5. FAZER O TRABALHO DE CASA	19. ATIVIDADE SEXUAL
6. CUIDAR DO JARDIM/LIMPAR O QUINTAL	20. DORMIR
7. ESTAR APRESSADO	21. FALAR
8. FAZER EXERCÍCIOS OU CORRER	22. SUBIR ESCADAS OU MORROS CORRENDO
9. DAR RISADAS	23. PASSAR ASPIRADOR DE PÓ
10. ESFREGAR OU LIMPAR O CHÃO	24. VISITAR AMIGOS OU PARENTES
11. CORTAR A GRAMA	25. SAIR PARA UMA CAMINHADA
12. BRINCAR COM ANIMAIS DOMÉSTICOS	26. SUBIR ESCADAS OU MORRO
13. BRINCAR COM CRIANÇAS OU NETOS	27. PARTICIPAR DE ATIVIDADE SOCIAIS REGULARES
14. PRATICAR ESPORTES	28. USAR TRANSPORTE PÚBLICO

Limitações de acordo com as perguntas:

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Bastante tempo
4. Algum tempo
5. Pouco tempo
6. Quase nunca
7. Nunca

1. Muitíssimo
2. Muito
3. Bastante
4. Moderado
5. Algum
6. Muito pouco
7. Nenhum

1. Completamente limitado
2. Extremamente limitado
3. Muito limitado
4. Moderadamente limitado
5. Pouco limitado
6. Muito pouco limitado
7. Nada limitado

1. Totalmente limitado
2. Extremamente limitado
3. Muito limitado
4. Moderadamente limitado
5. Pouco limitado
6. Muito pouco limitado
7. Nada limitado

Indique o quanto você tem estado limitado pela sua asma na Atividade ^A

1: ____ durante as duas últimas semanas ____

2: ____ durante as duas últimas semanas ____

3: ____ durante as duas últimas semanas ____

4: ____ durante as duas últimas semanas ____

5: ____ durante as duas últimas semanas ____

6. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas como resultado de um **aperto no peito**? ____

7. De modo geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu **preocupado por ter asma**? ____

8. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu com **falta de ar** por causa da sua asma? ____

9. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas da asma devido ao fato de **ter sido exposto à fumaça de cigarro**? ___
10. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve **chiado** no peito? ___
11. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu que teve que **evitar uma situação ou um ambiente devido à fumaça de cigarro**? ___
12. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas devido a **tosse**? ___
13. De modo geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu **frustrado** (porque não pode fazer o que gosta) por causa de sua asma? ___
14. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve uma sensação de **peso no peito**? ___
15. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu **preocupado quanto a necessidade de usar medicação** para sua asma? ___
16. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu a necessidade de **pigarrear**? ___
17. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu sintomas da asma como resultado de **estar exposto à poeira**? ___
18. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve **dificuldade para soltar o ar** por causa de sua asma? ___
19. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve que **evitar uma situação ou um ambiente devido a poeira**? ___
20. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você **acordou de manhã com sintomas da asma**? ___
21. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu **medo de não ter disponível sua medicação para asma**? ___
22. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se sentiu incomodado pela **respiração difícil**? ___
23. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas da asma devido ao **tempo ruim ou poluição do ar**? ___
24. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você se **acordou à noite** por causa de sua asma? ___
25. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas **você evitou sair devido ao tempo ruim ou a poluição do ar**? ___

26. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve sintomas de asma devido a **exposição a cheiros fortes ou perfume?** ____
27. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve **receio de perder o fôlego?** ____
28. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você sentiu que teve que **evitar uma situação ou um ambiente devido a cheiros fortes ou perfume?** ____
29. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sua asma **interferiu em que você tivesse uma boa noite de sono?** ____
30. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas você teve a sensação de ter que brigar pelo ar? ____
31. Pense todo tipo de atividade que você gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas ____
32. De modo geral, entre todas as atividades que você tem feito durante as 2 últimas semanas, o quão limitado você tem estado por causa de sua asma? ____

Total _____

ANEXO 5

Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico (QS-DRGE)

1. Quanto o incomoda a sua azia?	0	1	2	3	4	5
2. Sente azia quando está deitado?	0	1	2	3	4	5
3. Sente azia quando está em pé?	0	1	2	3	4	5
4. Sente azia após as refeições?	0	1	2	3	4	5
5. A azia altera seus hábitos de alimentação?	0	1	2	3	4	5
6. A azia acorda você durante o sono?	0	1	2	3	4	5
7. Você sente dificuldade para engolir?	0	1	2	3	4	5
8. Você sente dor ao engolir?	0	1	2	3	4	5
9. Se você precisa tomar remédios, isto atrapalha o seu dia-a-dia?	0	1	2	3	4	5
10. Volta líquido ou alimento do estômago em direção à boca?	0	1	2	3	4	5
11. Qual o grau de satisfação com a sua situação atual?	0 muito satisfeito	1 satisfeito	2 neutro	3 insatisfeito	4 muito insatisfeito	5 Incapacita do

0 não sinto; **1** sinto, mas não me incomoda; **2** sinto e me incomoda, mas não todos os dias; **3** sinto e me incomoda todos os dias; **4** sinto e isto atrapalha o que eu faço durante o dia; **5** sinto e os sintomas não me deixam fazer nada.

ANEXO 6**Inventário de Depressão de Beck****Nome:****Código:****Entrevistador:****Data**

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.

1 Eu me sinto triste.

2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.

3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.

2 Acho que nada tenho a esperar.

3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto um fracasso.

1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.

2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.

3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.

1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.

2 Não encontro um prazer real em mais nada.

3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0 Não me sinto especialmente culpado.

1 Eu me sinto culpado às vezes.

2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.

3 Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 Não acho que esteja sendo punido.

1 Acho que posso ser punido.

- 2 Creio que vou ser punido.
 - 3 Acho que estou sendo punido.
- 7. 0** Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
 - 2 Estou enojado de mim.
 - 3 Eu me odeio.
- 8. 0** Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
- 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
- 9. 0** Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
 - 2 Gostaria de me matar.
 - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10. 0** Não choro mais que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava.
 - 2 Agora, choro o tempo todo.
 - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- 11. 0** Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
 - 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
- 12. 0** Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13. 0** Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
 - 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 - 3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14. 0** Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 - 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 - 3 Considero-me feio.
- 15. 0** Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 - 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
 - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

- 16.** 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17.** 0 Não fico mais cansado que de hábito.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.** 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.** 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1 Perdi mais de 2,5 Kg.
2 Perdi mais de 5,0 Kg.
3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: **0** sim () **1** não ()

- 20.** 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.** 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO 7
ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

Situações	Chance de cochilar (0-3)
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	

- 0** - nenhuma chance de cochilar
1 - pequena chance de cochilar
2 – moderada chance de cochilar
3 - alta chance de cochilar

Dez ou mais pontos – sonolência excessiva que deve ser investigada

ANEXO 8
TESTE ALÉRGICO CUTÂNEO

Controle positivo **Controle negativo**

<i>Aspergillus flavus</i>		<i>Blomia tropicalis</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>		<i>Epitélio de gato</i>
<i>Aspergillus níger</i>		<i>Epitélio de cachorro</i>
<i>Alternaria alternata</i>		<i>Blatella germanica</i>
<i>Cladosporium herbarum</i>		<i>Periplaneta americana</i>
<i>Dermatophagoides farinae</i>		<i>Paspalum notatum</i>
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>		<i>Cynodon dactolon</i>

RESULTADO: POSITIVO NEGATIVO

Obs: o valor da pápula corresponde à média dos diâmetros.

ANEXO 9**QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE ASMA LEVE/MODERADA**

1. Mora em Salvador ou Lauro de Freitas? () sim () não
2. Você já teve chiado ou falta de ar alguma vez na vida? () sim () não
3. É maior de 18 anos? () sim () não
4. Se for mulher, está grávida? () sim () não
5. Já teve ou tem AVC (derrame) GRAVE, doença no coração GRAVE, câncer GRAVE ou alguma doença pulmonar GRAVE? () sim () não
Qual? _____
6. Qual foi a última vez que você teve falta de ar ou chiado no peito?
Há menos de 2 anos () incluir Há mais de 2 anos () excluir
7. A falta de ar melhora rapidamente com medicação? () sim () não
8. Alguma vez na vida um médico disse que você tem asma? () sim () não
9. Faz uso de alguma dessas medicações abaixo?
Aerolin/sabultamol () Berotec () Atrovent () Fluir () Aminofilina ()
Miflonide () Oximax () Clenil () se usar regularmente e os sintomas persistirem,
excluir ()
Seretide () Alenia () Foraseq () Symbicort () se usar regularmente, excluir ()
10. No último mês seus sintomas:
() < 3 vezes por semana () mais que três vezes por semana
11. No último ano suas crises duraram:
() menos que sete dias () mais que sete dias () precisou ir para emergência
12. Você acorda durante a noite com falta de ar, cansaço ou chiado?
() menos que duas vezes por mês (raro) () mais que duas vezes por mês
13. Usa broncodilatador (sabultamol, aerolin, berotec)
() ≤ 3 vezes por semana () mais que 3 vezes por semana
14. Esteve internado por asma no último ano? () sim () não
15. Esteve em UTI (por asma) no último ano? () sim () não
16. No último mês você conseguiu fazer atividade física normalmente (esportes, subir escada, andar)

ANEXO 10

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave” (para pessoas com asma) - Versão IV. De 06.11.12.

Você está sendo convidado (a) para participar do estudo **“Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”** cujo objetivo é estudar a asma grave e identificar os fatores pessoais e do ambiente que podem contribuir para esta forma da doença. Iremos investigar ainda possíveis sinais indicadores da asma grave, que possam servir como guias para o seu diagnóstico e tratamento. Por meio deste estudo poderemos obter resultados que contribuam para a prevenção e o controle da asma grave. A sua participação é voluntária e antes de decidir se irá ou não participar é importante que você entenda por que a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, dedique algum tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes. Nos pergunte se houver qualquer coisa que não está clara ou se você precisar de mais informações. Utilize o tempo que for necessário para decidir se deseja participar do estudo. Se você decidir participar e depois se arrepender, não há nenhum problema.

Procedimentos do Estudo:

Você está sendo convidado pela equipe de pesquisadores do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Gostaríamos de obter informações referentes à sua saúde prévia e atual. Você responderá a questionários para avaliação de saúde mental, controle da asma, qualidade de vida, padrão nutricional, exposição à fumaça do cigarro, sintomas de problemas no nariz e seios da face, depressão, sintomas de doença do refluxo gastro-esofágico e sonolência. Você realizará espirometria (exame do sopro), teste alérgico (pressão com estilete plástico sobre a pele) e exame da sua urina para obtermos informações a respeito do seu contato com fumaça de cigarro. Além disto, gostaríamos de fazer uma consulta médica, consulta com um dentista (para avaliação bucal e dentária) e avaliação laboratorial (exames de sangue, urina e fezes). Serão colhidos cerca de 60 ml de sangue (mais ou menos uma xícara das de cafézinho) para a realização de vários exames para avaliar a sua saúde e investigar alterações que possam orientar a prevenção e o tratamento da asma. A critério médico, poderá ser solicitada uma radiografia do tórax, uma citologia nasal ou uma tomografia computadorizada do tórax, para avaliar melhor os seus pulmões, e um

eletrocardiograma para avaliar o seu coração. Do sangue colhido, uma parte será usada para estudos de genes que impliquem em risco para asma grave. Examinaremos a frequência de variações dos genes para tentar identificar características genéticas que predisõem à asma grave. Os genes investigados incluirão os que relacionam-se com inflamação e alergia (genes HLADTB1, IL-4R, IL-13, IL-33 e CD14), ou fragilidade epitelial (da pele e das mucosas) (ADRB2), potencialmente importantes para a asma. Outros genes importantes podem ser analisados para alcançarmos o objetivo do trabalho. Buscaremos adicionalmente a identificação de variações genéticas que nos informem sobre os seus antepassados para estudar se existe uma tendência relacionada com sua origem étnica (racial) predominante. As amostras de sangue para os estudos genéticos serão enviadas para a Universidade Johns Hopkins, nos Estados Unidos da América, onde serão avaliadas pela equipe da Professora Kathleen Barnes, uma das maiores autoridades mundiais em genética da asma, que tem colaborado conosco na investigação de fatores de risco para asma há 7 anos. Você pode decidir se deseja ou não ser informado sobre os resultados dos seus exames, inclusive dos estudos genéticos. A coleta de sangue pode ser repetida uma segunda vez, se houver algum problema com os resultados dos seus exames que necessite de esclarecimento. Outra pequena parte do sangue colhido será centrifugado para separar o soro, que vai ser guardado em um freezer de ultra baixa temperatura (-70°C) por muitos anos. Assim, poderemos fazer novos exames futuramente de acordo com a necessidade para esclarecimentos adicionais. Os pesquisadores assumem o compromisso de lhe repassar todas as informações sobre a sua avaliação e solicitar o seu consentimento para novos exames não previstos, no futuro, se esta for a sua opção. O prontuário médico contendo as suas informações será mantido no ProAR, em arquivo confidencial, ao qual não será permitido acesso de terceiros. Todos os seus exames encaminhados para fora do ProAR serão identificados por um código específico para impedir a sua identificação por outras pessoas. Poderá ser realizada também uma avaliação da inflamação dos seus brônquios e pulmões, por meio de escarro colhido após uma nebulização com soro hipertônico (água e sal) e lavagem do nariz com soro comum. Poderá ser necessária uma visita para avaliação do ar do ambiente em que você mora, obtido por meio de equipamento que irá coletar amostras do ar em sua casa.

Segurança dos procedimentos e eventual desconforto:

A experiência prévia indica que os exames aos quais você será submetido são seguros. Durante a realização do teste alérgico cutâneo você poderá apresentar coceira no braço. Muito raramente a reação pode se espalhar pelo corpo. Na realização da espirometria (exame do sopro) você poderá ter um desconforto no peito e tosse. Durante a coleta de sangue você poderá sentir dor no local. Algumas pessoas, ao sentir dor ou ver o sangue podem desmaiar. Mais raramente pode ocorrer uma inflamação no local em que houve a penetração da agulha. Durante a nebulização para indução de escarro você poderá tossir, ter chiado e falta de ar. Durante a lavagem nasal com soro você pode engasgar e tossir. Todos os sintomas descritos são transitórios e você estará sendo acompanhado pela equipe de médicos e pesquisadores durante todos os momentos. A aplicação de questionários pode ser demorada e cansativa. Alguma pergunta pode ser difícil de responder ou lhe deixar encabulado(a). Você pode se recusar a responder a qualquer uma delas.

Voluntariedade e Proteção Individual:

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se quiser participar, deverá assinar este formulário e manter uma cópia com você. Se você mudar de idéia durante a pesquisa, poderá sair a qualquer momento. Sua decisão não comprometerá, em hipótese alguma, o cuidado e atenção que você recebe da equipe de saúde da UFBA. As suas despesas de transporte e alimentação relacionadas à participação neste projeto serão reembolsadas. Será assegurada a todos os participantes deste projeto de pesquisa a assistência e o acompanhamento aos problemas de saúde relacionados à asma, bem como a quaisquer problemas decorrentes dos procedimentos realizados no estudo, nas unidades do Sistema Único de Saúde que participam do projeto (Centro de Saúde Carlos Gomes, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos e Hospital Especializado Octávio Mangabeira). Ademais, está prevista indeniza.: **3013-8462**. Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana (CEP) da MCO-UFBA, coordenado pelo Professor Eduardo Martins Netto e situado na Maternidade Climério de Oliveira – Rua do Limoeiro, 137 Nazaré, Salvador – BA. Cabe ao CEP acompanhar a realização do estudo por meio de relatórios periódicos e eventuais visitas no sentido de zelar pelo cumprimento das leis brasileiras que regulamentam a realização de

pesquisa em seres humanos. Se você tiver alguma dúvida ou queixa pode dirigir-se ao CEP pessoalmente ou fazer contato pelo telefone: **71 3283-9275**.

Consentimento:

Antes de assinar este documento, eu fui suficientemente informado (a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os perigos, o armazenamento de material para análises futuras e os benefícios que podem ocorrer quando eu estiver participando da pesquisa. Eu sei que posso desistir de participar a qualquer momento. Aceito participar voluntariamente da pesquisa.

ção por parte da instituição responsável pelo desenvolvimento do projeto (Universidade Federal da Bahia) no caso de qualquer dano decorrente dos procedimentos da pesquisa.

Confidencialidade e Controle:

Sua participação neste estudo será estritamente confidencial. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação. Se você, a qualquer momento, tiver mais alguma dúvida relacionada ao estudo, favor contatar o **Dr. Álvaro A. Cruz, Tel.: 3013-8462**. Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana (CEP) da MCO-UFBA, coordenado pelo Professor Eduardo Martins Netto e situado na Maternidade Climério de Oliveira – Rua do Limoeiro, 137 Nazaré, Salvador – BA. Cabe ao CEP acompanhar a realização do estudo por meio de relatórios periódicos e eventuais visitas no sentido de zelar pelo cumprimento das leis brasileiras que regulamentam a realização de pesquisa em seres humanos. Se você tiver alguma dúvida ou queixa pode dirigir-se ao CEP pessoalmente ou fazer contato pelo telefone: **71 3283-9275**.

Consentimento:

Antes de assinar este documento, eu fui suficientemente informado (a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os perigos, o armazenamento de material para análises futuras e os benefícios que podem ocorrer quando eu estiver participando da pesquisa. Eu sei que posso desistir de participar a qualquer momento. Aceito participar voluntariamente da pesquisa.

Data	Assinatura do Paciente ou Representante Legal	Nome do paciente
Data	Assinatura da Testemunha	Nome da testemunha
Data	Assinatura do Investigador	Nome do
investigador		

ANEXO 11

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
 MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
 IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Augusto Viana s/nº, Caixa – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1.º andar
 Cep: 40.110-100 – Salvador-Bahia tele/fax: (71) 3282-8043 e-mail: cep@ufba.br homepage: www.cep@ufba.br

Estabelecidos os parâmetros e objetivos que nortearão a pesquisa propriamente dita, após consolidação dos meios e plenamente justificada sua procedência médico-assistencial garantida pelas formações dos respectivos executores e entidades envolvidas, passa-se à correta **Metodologia** processante para todas as modalidades apresentadas pela ASMA e suas co-morbididades mantenedoras e/ou desencadeantes vastas Referências Bibliográficas encerram a proposição de trabalho em todos seus aspectos considerados. Toda esta complexidade executória será gerenciada por duas estruturas de Direção e Apoio: o Conselho Científico e o Comitê Executivo, cujas finalidades, composições e normas de ação estão precedentemente normatizadas e expostas.

Serão estudados 500 (quinhentos) pacientes com **asma grave**, de ambos os sexos e idade igual ou superior a 18 (dezoito) anos, divididos em grupos segundo o grau de controle obtido após 01 (um) ano de acompanhamento, observados por 02 (dois) “**experts**”. Igualmente outros 500 (quinhentos) com **asma leve** ou **intermitente**, também moradores em Salvador, serão acompanhados para valorização das informações clínicas, ambientais e biológicas. Finalmente, outros 500 (quinhentos) indivíduos sem história progressiva de asma e residência equivalente por vizinhança aos anteriores, serão igualmente estudados e acompanhados, inclusive geneticamente avaliados. Avaliação da Saúde Cral, Mental, das Vias Aéreas, Imunológica, Genética, Ambiental, Tabagismo e Nutrição, sob a objetividade Geral e Específica, constituem a **Amostra a ser estudada**, donde serão gerados o **Poder de Amostra** e o **Plano de Análise Estatística** cujos resultados, para melhoria da população específica, serão divulgados à sua constatação. Com base nos resultados parciais e finais esperados haverá impactos científicos, tecnológicos, sociais, ambientais e econômicos que exercerão influências e respostas individuais e comunitárias sobre a compreensão e o tratamento da patologia especificada. Outro resultado considerável será a formação de 20 (vinte) Mestres e 10 (dez) Doutores, com as respectivas publicações de suas Dissertações e Teses, apresentação de 50 (cinquenta) trabalhos ou comunicações em Congressos e 20 (vinte) publicações de Artigos em periódicos indexados. Cronograma exposto com duração prevista de 48 (quarenta e oito) meses, com demarcações de objetivos diversos e inúmeros a serem alcançados, desde a reorganização da Unidade até as várias etapas científicas e docentes. **Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido** sintético, inteligível à futura clientela e suficientemente esclarecedor encerra a longa, complexa e explícita proposição.

Comentários. Trabalho docente-assistencial que se traduz pela reestruturação e capacitação física, instrumental e docente de um Núcleo de Estudo e Pesquisa específico para a compreensão da terceira patologia que demanda a diuturna assistência médica geral e específica no Sistema Único de Saúde e, também, pela execução da pesquisa sobre os fatores individuais, sociais, ambientais e genéticos que presidem a sua ocorrência, evolução e persistência. A colaboração a ser prestada pela “Pesquisadora” da *Universidade Johns Hopkins* e por outros dois da “Universidade de São Paulo” e uma da *London School Hygiene and Tropical Medicine*, agregam e asseguram a



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Augusto Viana, Jr., Cande - Hospital Universitário Professor Edgar Santos, 1.º andar
 Cep: 40.110-100 - Salvador-Bahia telef: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepemco.ufba.br

validação genética e a experiência clínica à presente Propositura, dando-lhe, inclusive, a característica de colaboração estrangeira, esta restrita apenas ao aspecto processual — revisão lâminas genéticas — reduzidíssima quando comparada ao todo, porém não menos valiosa, fundamentada e certamente referencial. **Protocolo aprovável.**

APROVADO

Salvador, 11 de Novembro de 2009

Antônio dos Santos Barata
Professor, Doutor Antônio dos Santos Barata,
Coordenador - CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação,** (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. Assurance FWA00002471, expira em 13 de Fev/2019
 IRB00004123, expira em 14 de Fev/2017

Rua do Limoeiro, nº 137 – Nazaré Cep: 40.005-150 – Salvador-Bahia
 Telefax: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepmco@gmail.com

PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 032/2014

Para análise e deliberação deste Institucional o Professor, Doutor **Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**, Pesquisador Responsável pelo **Projeto de Pesquisa** intitulado **“Fatores de Risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”** aprovado em 14 de Abril de 2010 através do Parecer/Resolução N° 099/2009, encaminhou, em 19 de Novembro de 2014, os **“Relatórios Parciais de Janeiro de 2013 a Outubro de 2014, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave (para pessoas com asma), versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave (para pessoas sem asma), versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012”**.

Inexistindo nas referidas proposições conflitos administrativo, processual e ético que contra-indiquem a conseqüente execução da pesquisa, fica a mesma **aprovada** por mais 1 ano por esta Instância.

Salvador, 19 de Novembro de 2014.

Professor, Doutor, Eduardo Martins Netto
 Coordenador CEP/MCO/UFBA

Observação importante. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste ao (ã) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução Aditiva e nas “Recomendações Adicionais” apensa, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

ANEXO 12

Normas para Publicação - Jornal Brasileiro de Pneumologia

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713**, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após aprovação pelo Conselho Editorial serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento.

Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto numa versão em língua latina como também em inglês. Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o Jornal Brasileiro de Pneumologia adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer

pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. As intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc".

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou em pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados autores, auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos, não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito agradecimento especial.

Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir do sistema de submissão ScholarOne:

<https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>. As instruções e o processo de submissão estão descritos abaixo.

Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível aqui: **Declaração de Conflito de Interesse"**

Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

Instruções especiais se aplicam para a confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na homepage do jornal.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui (**Lista de Abreviaturas e Siglas**). Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos se possível. Ao longo do texto igualmente evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento

incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..."

No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ..."

PREPARO DO MANUSCRITO

	Artigo Original	Artigo de Revisão / Atualização	Relato de Caso	Ensaio Pictórico	Comunicação Breve	Carta ao Editor	Correspondência	Imagens em Pneumologia
N.º máximo de autores	8	5	5	5	5	5	3	3
Resumo	250 com estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	100 sem estrutura	-	-	-
N.º máximo de palavras	3.000	5.000	1.500	3.000	1.500	1000	500	200
N.º máximo de palavras	40	60	20	30	20	5	3	3
N.º máximo de referências	6	8	3	12	2	1	-	3
N.º de tabelas e figuras								

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver. Essa página deve ser enviada como um arquivo a parte, separado do manuscrito principal. (enviar como TITLE PAGE)

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na

forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho.

Texto:

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 6 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de grande interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaios pictóricos: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos apresentados exceder 3, o manuscrito será classificado como uma Série de Casos, e serão aplicadas as mesmas regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Cartas ao Editor: Devem ser contribuições originais contendo resultados preliminares, não ultrapassando 1000 palavras e com não mais do que 5 referências bibliográficas e 2 tabelas e/ou figuras.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos JPEG acima de 300 dpi. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e

símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>).

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

ANEXO 13

Comprovante de submissão

29/01/2017

ScholarOne Manuscripts

 [Jornal Brasileiro de Pneumologia](#)[# Home](#)[# Author](#)[# Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Manuscript ID

JBPNEU-2017-0034

Title

Obesidade e asma: caracterização clínica e laboratorial de uma associação frequente.

Authors

Jesus, Juliana

Matos, Aline

Almeida, Paula

Lima, Valmar

Souza-Machado, Adelmir

Ponte, Eduardo

Cruz, Alvaro

Date Submitted

29-Jan-2017

[Author Dashboard](#)