

**Sérvulo Azevedo Dias Júnior**

**Efeitos clínicos, funcionais e em citocinas circulantes da  
redução do peso em pacientes  
asmáticos obesos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Alberto Cukier

São Paulo

2012

**Sérvulo Azevedo Dias Júnior**

**Efeitos clínicos, funcionais e em citocinas circulantes  
da redução do peso em pacientes  
asmáticos obesos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Alberto Cukier

São Paulo

2012

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dias Júnior, Sérvulo Azevedo

Efeitos clínicos, funcionais e em citocinas circulantes da redução do peso em  
pacientes asmáticos obesos / Sérvulo Azevedo Dias Júnior. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de  
São Paulo.

Programa de Pneumologia.  
Orientador: Alberto Cukier.

Descritores: 1.Asma 2.Obesidade 3.Asma de difícil controle 4.Questionários  
5.Questionário de controle de asma

USP/FM/DBD-359/12

À minha filha Isadora que me ensinou  
o verdadeiro sentido da palavra amor  
e à Danyele pelo exemplo de mãe e  
esposa.

Aos meus pais, Sérvulo e Salete, e  
aos meus irmãos, Thalles e Samaíra,  
por sonharem comigo esse momento.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Alberto Cukier pelo incentivo e orientação, pelo entusiasmo contagiante com a tese, pelas horas que gastou comigo nos momentos de incertezas e angústias durante a coleta de dados e principalmente por me dar o prazer de tê-lo hoje como um grande amigo.

Ao Dr. Rafael Stelmach pela sua indispensável contribuição na discussão, elaboração e condução do estudo. Mas principalmente pela sua simplicidade e amizade com todos do grupo da obstrução.

À Dra. Regina Carvalho e à Luciene Angelini, minhas colegas de pós-graduação, que me mostraram como fazer o trabalho realmente acontecer.

Ao Dr. Frederico Leon (Fred) pela ajuda no dia-a-dia com os pacientes e também nas discussões imprescindíveis sobre estatística.

Aos Drs. Rodrigo Athanzio e Samia Rached por serem os “quebradores de galho” oficiais. Sempre que precisei deles, nunca recebi um “não” como resposta.

Ao Prof. Dr. Alfredo Halpern e à Dra. Mônica Reis pela indispensável condução do programa de emagrecimento.

Aos Drs. Felipe Marinho, Marcelo Jorge, Rafael Musolino, Alexandre Kawasaki, André Apanavícius e Susana Hoette, pela amizade que construímos ao longo da residência. Sem dúvida, pilar de sustentação para enfrentar a ausência da minha família.

Ao Prof. Dr. Francisco Vargas, ao Prof. Dr. Mário Terra e ao Prof. Dr. Rogério de Souza pela forma brilhante com que conduzem a pós-graduação da disciplina de Pneumologia.

À Milena, responsável do laboratório da pleura, e à Profa. Lisete Teixeira pela enorme contribuição que deram na viabilização das análises dos dados derivados de amostras sanguíneas.

Aos queridíssimos funcionários da Pneumologia pela disponibilidade em ajudar que sempre foi a marca de vocês. Vou me reservar o direito de não citar nomes, pois não quero me esquecer de, absolutamente, ninguém.

A todos os colegas pós-graduandos que compartilharam comigo as reuniões da pós-graduação, os créditos e as aulas.

E, finalmente, aos meus queridos pacientes, por terem me dado o prazer de poder ser o seu médico. Por terem confiado a mim a sua saúde e as suas angústias. Por terem sido tão tolerantes com a frequência de visitas

ao ambulatório e com a quantidade de exames a que foram submetidos. Por terem me ajudado a realizar um sonho. Muito obrigado!!!

## NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (New England Journal of Medicine).

- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## Sumário

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**LISTA DE SÍMBOLOS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**RESUMO**

***SUMMARY***

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Preâmbulo .....	1
1.2 Epidemiologia Asma x Obesidade.....	2
1.3 Obesidade x Gravidade da Asma.....	4
1.4 Obesidade x Controle da Asma.....	6
1.5 Asma de Difícil Controle.....	9
1.6 Fisiopatologia.....	12
1.6.1 Componentes da dieta.....	12
1.6.2 Exercícios físicos.....	14
1.6.3 Mecânica da caixa torácica.....	16
1.6.4 Refluxo gastroesofágico.....	17
1.6.5 Mediadores inflamatórios.....	18
1.7 Trabalhos avaliando os efeitos da perda de peso.....	21

<b>2 OBJETIVOS</b> .....	27
2.1 Objetivo primário.....	27
2.2 Objetivos secundários.....	27
<b>3 MÉTODOS</b> .....	28
3.1 Tipo de estudo.....	28
3.2 População estudada.....	28
3.3 Fase de 'run-in' .....	31
3.4 Randomização.....	33
3.5 Programa de redução do peso.....	33
3.6 Seguimento da asma.....	33
3.7 Desfechos avaliados.....	34
3.8 Análise estatística.....	36
<b>4 RESULTADOS</b> .....	38
4.1 População estudada.....	38
4.2 Efeitos da redução do peso sobre o controle da asma.....	44
4.2.1 Análise ITT.....	44
4.2.2 Análise PP.....	47
4.3 Efeitos da redução do peso sobre a função pulmonar.....	50
4.4 Efeitos da redução do peso sobre os marcadores inflamatórios.....	53
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	56
5.1 População estudada.....	56

5.2 Desfechos clínicos.....	60
5.3 Função Pulmonar.....	63
5.4 Hiperresponsividade brônquica.....	65
5.5 Marcadores inflamatórios de vias aéreas.....	69
5.6 Marcadores séricos.....	72
5.7 Limitações.....	79
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>81</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>82</b>
<b>8 APÊNDICES.....</b>	<b>104</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ATAQ	Asthma Therapy Assessment Questionnaire
BP	broncoprovocação
CI	Capacidade Inspiratória
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CRF	Capacidade Residual Funcional
CSI	corticosteróides inalados
CVF	Capacidade Vital Forçada
DRGE	doença do refluxo gastroesofágico
et al	e outros
FEF25-75	Fluxo Expiratório Forçado a 25-75% da curva expiratória
Gaw	Condutância das vias aéreas
GC	grupo controle
GERD-HRQL	Gastroesophageal Reflux Disease - Health-Related Quality-of-Life Scale
GEPP	grupo que efetivamente perdeu peso
GPP	grupo perda de peso
HRB	hiperresponsividade brônquica
IgE	Imunoglobulina E

IL	Interleucina
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
INF-gama	Interferon-gama
ITT	<i>intention-to-treat</i>
LABA	broncodilatadores de longa duração
LBA	lavado broncoalveolar
NOex	óxido nítrico exalado
NS	não significante
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	proteína C reativa
PD <sub>20</sub>	dose de metacolina necessária para causar queda de 20% do VEF1 basal
PC <sub>20</sub>	concentração de metacolina necessária para causar queda de 20% do VEF1 basal
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
PP	<i>per protocol</i>
PS	pronto-socorro
Raw	resistência de vias aéreas
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire
TGF-β1	Transforming Growth Factor β1
TNF-α	Tumoral Necrosis Factor α
UI	Unidades Internacionais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

VEF1	Volume Expiratório Forçado do Primeiro Segundo
VR	Volume Residual
VRE	Volume de Reserva Expiratório

## LISTA DE SÍMBOLOS

Kg	Quilograma
Kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro quadrado
β	beta
μg	micrograma
mg	miligrama
mL	mililitro
ppb	partes por bilhão
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual a
/	por
%	Por cento

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios para definição de asma controlada	32
Tabela 2	Dados demográficos e características clínicas basais	40
Tabela 3	Comorbidades iniciais	41
Tabela 4	Internações por asma	41
Tabela 5	Função pulmonar basal dos pacientes	43
Tabela 6	Marcadores inflamatórios sistêmicos e de vias aéreas no início do estudo	44
Tabela 7	Desfechos clínicos antes e 6 meses após o início do programa de redução de peso – Análise ITT	46
Tabela 8	Desfechos clínicos antes e 6 meses após o início do programa de redução de peso – Análise PP	48
Tabela 9	Função pulmonar antes e 6 meses após o início do programa de redução de peso	51
Tabela 10	Responsividade brônquica e marcadores inflamatórios de vias aéreas	54
Tabela 11	Marcadores inflamatórios sistêmicos	55

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Seleção dos paciente	39
Figura 2	Porcentagem de dias livres de sintomas antes e depois da redução do peso	49

## RESUMO

Dias-Júnior SA. Efeitos clínicos, funcionais e em citocinas circulantes da redução do peso em pacientes asmáticos obesos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**INTRODUÇÃO:** A asma grave acomete menos de 10% dos asmáticos, mas tem um impacto desproporcional sobre a utilização de recursos de saúde, contribuindo para, pelo menos, metade dos custos diretos e indiretos da doença. A proporção de indivíduos obesos ou com sobrepeso é elevada em pacientes com asma grave. Na verdade, a obesidade é um fator de risco para a asma, está associada com a gravidade da doença, com pior resposta a corticosteroides e pior controle clínico. Estudos sobre os efeitos da perda de peso em pacientes com asma ainda são escassos. **OBJETIVOS:** Avaliar o impacto da perda de peso com medidas clínicas em pacientes com asma grave e obesidade. **MÉTODOS:** Este é um estudo prospectivo randomizado aberto com dois grupos paralelos. Os participantes eram obesos e com asma grave e que, depois de um período de *run-in* de três meses, não estavam controlados de acordo com critérios da GINA. Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 2:1 (perda de peso: controle). Todos os participantes passaram por consultas bimensais no ambulatório de asma e foram acompanhados por seis meses. O desfecho primário foi o nível de controle da asma seis meses após o início do programa de redução de peso medido pelo Questionário de Controle da Asma (ACQ). Os desfechos secundários incluíram o Teste de Controle da Asma (ACT), resultados de função pulmonar, o Questionário Respiratório de St. George (SGRQ), a mudança na reatividade brônquica à metacolina, o uso diário de medicação de alívio para asma, percentagem de dias livres de sintomas, número de visitas ao pronto-socorro e exacerbações, marcadores de inflamação das vias aéreas medidos pelo escarro induzido e pelo óxido nítrico exalado (FeNO). IgE, proteína C reactiva, eotaxina, leptina e *Transforming Growth Factor beta 1* (TGF  $\beta$  1) também foram medidos. **RESULTADOS:** Trinta e três foram randomizados. O grupo era composto predominantemente de mulheres com obstrução moderada, aprisionamento de ar, aumento da resistência das vias aéreas e marcada eosinofilia no escarro. O aumento dos níveis séricos de IgE foram consistentes com uma predominância de asma atópica. Dos 22 pacientes randomizados para submeterem-se a tratamento para a obesidade, 12 atingiram a meta de perda de peso de, pelo menos, 10% do peso corporal. A redução de peso no grupo de tratamento foi associada com melhor controle da asma medido pelo ACQ, ACT e SGRQ. Houve aumento de dias sem sintomas, menor uso de medicação de resgate e menos visitas ao serviço de emergência durante o período de estudo. Não houve diferença no número de exacerbações. A capacidade vital forçada (CVF) aumentou significativamente no grupo de tratamento e permaneceu inalterada no grupo de controle. As outras

medidas da função pulmonar não mostraram diferenças entre os grupos. A hiperreatividade das vias aéreas, níveis de óxido nítrico exalado e celularidade do escarro induzido não se alterou ao longo do estudo. Os níveis de leptina diminuíram em ambos os grupos. Os níveis séricos de IgE, proteína C-reativa, eotaxina, e TGF- $\beta$ 1 não se alteraram. CONCLUSÃO: Nosso estudo adiciona informações à controvérsia sobre o impacto da obesidade e seu tratamento no controle da asma. Nossos resultados sugerem que a redução de peso em pacientes obesos com asma grave melhore os resultados de asma por mecanismos não relacionados com a inflamação das vias aéreas e que o controle da asma pobre em pessoas obesas é, pelo menos em parte, o resultado de fatores relacionados com a obesidade. A abordagem terapêutica para pacientes obesos com dificuldade de tratar a asma deve ser destinada à redução de peso, bem como à intensificação do tratamento anti-inflamatório.

Descritores: asma, obesidade, asma de difícil controle, questionário de controle de asma (ACQ).

## SUMMARY

Dias-Júnior SA. Clinical, functional and cytokines effects of weight reduction in patients obese asthmatics [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**INTRODUCTION:** Severe asthma affects less than 10% of asthmatics, but has a disproportionate impact on the use of health resources, contributing to at least half of the direct and indirect costs of the disease. The proportion of obese or overweight individuals is elevated in patients with severe asthma. In fact, obesity is a risk factor for asthma, is associated with the severity of the disease, a poor response to corticosteroids and worse clinical control. Studies on the effects of weight loss in patients with asthma are still scarce.

**OBJECTIVES:** Assess the impact of weight loss with a medical weight loss program in patients with severe asthma associated with obesity.

**METHODS:** This is a prospective open study with two randomized parallel groups. The participants were obese and with severe asthma and, after a three month run-in period, were not controlled according to GINA criteria. Eligible patients were randomized in a 2:1 ratio (weight loss:control). All participants attended bimonthly consultations in the asthma clinic and were followed for six months. The primary outcome measure was the level of asthma control 6 months after initiation of the weight reduction program quantified by using the Asthma Control Questionnaire (ACQ). Secondary clinical outcomes included the Asthma Control Test (ACT), lung function results, score on the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), change in metacholine reactivity, daily use of asthma reliever medication, percentage of asthma symptom free days, number of visits to emergency room and exacerbations, markers of airway cellular inflammation measured in induced sputum and with exhaled nitric oxide (FeNO). IgE, C reactive protein, leptin, eotaxin and Transforming Growth Factor beta 1 (TGF $\beta$ 1) levels in serum were also measured.

**RESULTS:** Thirty-three patients were randomized. The group consisted predominantly of women with moderate airflow obstruction, air trapping, increased airway resistance and marked eosinophilia in the sputum. The increased serum levels of IgE were consistent with a predominance of atopic asthma. Of the 22 patients randomized to undergo treatment for obesity, 12 achieved the weight loss goal of at least 10% of body weight. The reduction in weight in the treatment group was associated with improvement in the control as measured by ACQ, ACT and SGRQ. There was increase of symptom-free days, less use of rescue medication and fewer visits to the emergency room during the study period. There were no differences in the number of exacerbations. The forced vital capacity (FVC) increased significantly in the treatment group and remained unchanged in the control group. The other measures of the pulmonary function showed no differences between groups. The airway hyperresponsiveness, exhaled nitric oxide levels and induced sputum cellularity did not change throughout the study. Leptin

levels decreased in both groups. Serum levels of IgE, C-reactive protein, eotaxin, and TGF- $\beta$ 1 did not change. CONCLUSION: Our study adds information to the controversy about the impact of obesity and its treatment on asthma control. Our results suggest that weight reduction in obese patients with severe asthma improves asthma outcomes by mechanisms not related to airway inflammation and that poor asthma control in people who are obese is at least in part the result of obesity-related factors. The therapeutic approach for obese patients with difficult-to-treat asthma should therefore be aimed at weight reduction as well as on intensifying anti-inflammatory treatment.

Keywords: asthma, obesity, difficult-to-treat asthma, asthma control questionnaire(ACQ)

## INTRODUÇÃO

### **1.1 Preâmbulo**

A asma é uma doença com manifestações patológicas, fisiológicas e clínicas variáveis e uma condição que resulta de uma complexa interação entre agentes ambientais e influências genéticas. Numerosos fatores de risco para o desenvolvimento da asma têm sido identificados, sendo os mais estudados a atopia, infecções, tabagismo, exposição a alérgenos ambientais e hiperreatividade brônquica<sup>1, 2</sup>. Nos últimos anos, entretanto, o crescente aumento da prevalência tanto da asma<sup>3, 4</sup>, quanto da obesidade<sup>5, 6</sup>, sugere que esta também seja fator de risco para asma<sup>7</sup>. Dados da população americana mostram que, em 2002, 65% dos adultos estavam com sobrepeso ou obesidade<sup>8</sup>. No Brasil, Monteiro *et al* fizeram um levantamento retrospectivo a partir dos dados de três trabalhos realizados em três momentos distintos (o primeiro de 1975, o segundo de 1989 e o último concluído em 2003) e observaram que a proporção de mulheres com sobrepeso (Índice de Massa Corpórea – IMC – maior que 25Kg/m<sup>2</sup>) era, respectivamente, de 27,3%, 39,9% e 39,8%. Entre os homens essa proporção foi de 18% em 1975, 29,1% em 1989 e 41% em 2003. O número de obesos (IMC maior que 30Kg/m<sup>2</sup>) também cresceu. Entre as mulheres, as obesas eram 7,4% da população em 1975, 12,4% em 1989 e 13% em 2003.

Os homens obesos passaram de 2,7% em 1975 para 5,1% em 1989 e para 8,8% em 2003<sup>9</sup>. Estima-se que no Brasil existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos se for considerada uma prevalência global de 10%<sup>10</sup>, mas ainda não temos dados prospectivos sobre o comportamento desta ao longo do tempo.

Como tanto a asma quanto a obesidade são doenças inflamatórias, surgiu a hipótese de que uma poderia ser fator de risco para a outra, que passou a ser testada em diversos estudos.

### **1.2 Epidemiologia Asma x Obesidade**

Com o objetivo de avaliar se a obesidade seria fator de risco para o desenvolvimento de asma, Camargo *et al*<sup>11</sup> realizaram um dos primeiros trabalhos longitudinais envolvendo o tema. Trata-se de um estudo de coorte que observou 85.911 mulheres num período de quatro anos (1991-1995) e determinou o risco de aparecimento de asma de acordo com IMC das pacientes. Foram consideradas asmáticas as pacientes com diagnóstico de asma feito por um médico, que usassem pelo menos uma medicação específica de asma. Os resultados mostraram que o risco para o surgimento de novos casos de asma aumentou 60% nas pacientes que tinham IMC > 25Kg/m<sup>2</sup>, isto é, que estavam com sobrepeso, e chegou a 2,6 vezes naquelas com obesidade (IMC > 30Kg/m<sup>2</sup>) (P<0,001), sugerindo um efeito dose-resposta nessa associação, ou seja, quanto maior o peso, maior o

risco para asma. Esse trabalho também avaliou a evolução do peso das pacientes após os 18 anos de idade e sua relação com a possibilidade de desenvolver asma. Constatou-se que mulheres com ganho de peso igual ou superior a 10 quilos tinham aumentado o risco de desenvolver asma. Quando esse ganho superou os 25 quilos, o risco chegou a ser 2,7 vezes maior ( $P < 0,001$ ), novamente mostrando um efeito dose-resposta.

Nystad *et al*<sup>12</sup> também conduziram uma coorte prospectiva de 135.000 pacientes (dessa vez incluíram-se homens e mulheres), seguidos por 21 anos, cujo objetivo, novamente, era determinar se o sobrepeso e a obesidade seriam fator de risco para o aparecimento de asma. Considerou-se asma sempre que o paciente respondia positivamente à pergunta “Você tem asma?”. Os resultados mostraram que, comparando com pessoas normais, tanto homens quanto mulheres com sobrepeso tinham um risco relativo de asma de 1,27 e 1,30, respectivamente, enquanto nos obesos esse risco passou para 1,78 entre os homens e 1,99 entre as mulheres, sempre com o intervalo de confiança de 95%, excluindo a unidade. Os efeitos do excesso de peso persistem mesmo depois que os autores estratificaram a população em fumantes e não fumantes, sedentários e indivíduos com atividade física moderada e indivíduos com mais de 12 anos de educação escolar contra os que tinham menos tempo.

Como esses grandes estudos sempre tinham entre suas principais críticas o fato de o diagnóstico de asma ser bastante subjetivo, outro grupo de pesquisadores conduziu um estudo de caso-controle para avaliar se a obesidade era fator de risco para casos novos de asma. Nesse trabalho, o

diagnóstico de asma só era considerado quando o paciente fosse avaliado por um grupo de especialistas em doenças respiratórias e submetido a *prick-test*, espirometria, teste de broncoprovocação com metacolina e verificação diária de pico de fluxo. Identificados os casos e definidos os controles (pacientes não asmáticos), procedeu-se uma análise multivariada que novamente encontrou associação positiva entre sobrepeso e obesidade e o surgimento da asma, tanto em homens quanto em mulheres<sup>13</sup>.

Outros trabalhos com populações de várias etnias também atestaram que a obesidade é fator de risco para asma<sup>14-16</sup> e, em 2007, Beuther *et al*<sup>7</sup> compilaram os estudos mais importantes sobre o tema numa metanálise que, com o expressivo número de 333.102 pacientes, concluiu que sobrepeso e obesidade elevam o risco para asma em 38% e 92%, respectivamente. O efeito dose-resposta ficou novamente evidenciado e definiu-se, também, que tanto homens (risco 46% maior em relação aos pacientes normais) quanto mulheres (risco 68% maior) são afetados.

### **1.3 Obesidade x Gravidade da Asma**

Além de ser fator de risco, obesidade também implica em quadros mais severos de asma. Apesar de estar em desuso, sua classificação em intermitente leve ou persistente leve, moderada ou grave depende de sintomas respiratórios diurnos, despertares noturnos, da quantidade de medicação de resgate utilizada, da limitação de atividades por causa da

asma e do Volume Expiratório Forçado do Primeiro Segundo (VEF1). Esses quesitos foram testados numa população de 3.095 asmáticos divididos em pacientes com peso normal, sobrepeso e obesos. Comparados com indivíduos normais, os obesos possuíam maior probabilidade de ter asma persistente grave, ao passo que os pacientes sem sobrepeso ou obesidade tendiam a tê-la em remissão completa ( $p=0,01$ )<sup>17</sup>.

Classificar a gravidade é complexo e não é amplamente utilizado na prática clínica<sup>18</sup>. Estudos transversais mostraram que o uso de corticosteroides inalados(CSI) e medicações de alívio independem da classificação da gravidade da asma dos pacientes<sup>19, 20</sup>. A gravidade da asma não é fixa. Ela flutua ao longo do tempo e é reforçada por fatores desencadeantes, tais como exposição a alérgenos sazonais, infecções e até modificações feitas no tratamento. Quando, por um período de três meses, estimou-se a gravidade de um grupo de asmáticos considerados, inicialmente, como persistentes moderados e tratados com placebo, notou-se que poderiam ser classificados com asma persistente grave em 6% do tempo, persistente leve em 14% do tempo e até com asma intermitente leve em 9% do tempo<sup>21</sup>. Mesmo entre especialistas, essa classificação não é fácil, por isso, a tendência atual é basear-se no grau de controle da doença<sup>22</sup>.

#### **1.4 Obesidade x Controle da Asma**

Já está comprovado que o nível de controle está intimamente associado à utilização do sistema de saúde, ao grau de limitação para atividades diárias e à qualidade de vida<sup>23, 24</sup>.

A obesidade afeta negativamente o controle clínico da asma como demonstrado em alguns estudos. Mosen *et al* avaliaram os efeitos da obesidade no controle da asma, medido a partir do *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* (ATAQ – instrumento que mede o controle da asma no último mês; pior quanto maior for o valor obtido; variando de zero a quatro pontos) e pelo *mini-Asthma Quality of Life Questionnaire* (mini-AQLQ – modelo que mede o controle nos últimos 15 dias; pior quanto menor for o valor atingido; em que cada quesito é pontuado de 1 a 7 e ao final tira-se uma média entre o total de pontos dividido pelo número de questões), além da quantidade de hospitalizações relacionadas com a asma no último ano. Compararam-se pacientes normais, com sobrepeso e obesos. Os resultados mostraram que o ATAQ foi  $0,7 \pm 0,9$ ,  $0,8 \pm 1,0$ ,  $1,2 \pm 1,1$ , respectivamente ( $p < 0,001$ ). A proporção de pacientes que tiveram ATAQ maior que um ponto foi 18,5% nos normais, 23,3% nos com sobrepeso e 38,9% nos obesos. O comportamento do mini-AQLQ foi semelhante, com 14,1% dos normais apresentando um escore maior que 3,9 pontos contra 28,6% dos obesos ( $p < 0,001$ ). Na mesma linha, a proporção de indivíduos que necessitou de uma hospitalização no ano anterior foi de 3,9% nos

normais, 3,7% nos com sobrepeso e 8,8% nos obesos ( $p=0,002$ ), confirmando a informação de que os obesos são menos controlados.

O controle das limitações atuais deve ser preferencialmente avaliado em relação às últimas quatro semanas<sup>1</sup>. Assim, Taylor *et al*<sup>17</sup> conduziram um estudo transversal comparando obesos a indivíduos normais em diversas questões que tratam do estado de saúde dos pacientes em relação à asma, encontraram que no mês anterior às entrevistas os obesos apresentaram sintomas diurnos de asma em 5,0 dias contra 4,4 dias nos indivíduos normais ( $p=0,01$ ); obesos tiveram sintomas noturnos em 4,6 dias ante 2,7 dias nos normais ( $p<0,01$ ). Os autores ainda observaram que 56,1% dos obesos usaram broncodilatador de resgate nos últimos 90 dias contra 46,5% ( $p=0,01$ ) dos normais. A proporção de pacientes com necessidade de ir ao pronto-socorro nos 12 meses anteriores foi 17,9% dos obesos e 11,2% dos normais ( $p=0,01$ ).

Esses estudos, apesar de terem um bom número de pacientes, são limitados por serem transversais, o que impossibilita a correta avaliação dos efeitos dos CSI, bem como o comportamento da função pulmonar e da inflamação nesses indivíduos. Assim, Farah *et al*<sup>25</sup> desenharam um estudo prospectivo no qual 49 asmáticos tiveram o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) avaliado antes e três meses após receberem tratamento com CSI e broncodilatadores de longa duração (LABA). Os efeitos do tratamento foram avaliados de acordo com o IMC e os pacientes foram divididos em normais, com sobrepeso e obesos. Após a análise multivariada, concluiu-se que apenas o IMC maior que  $30\text{kg/m}^2$  e a medida da resistência de vias aéreas

influenciavam os valores obtidos de ACQ no pós-tratamento, mostrando que a obesidade é um determinante independente do controle da asma.

Esses pacientes também apresentaram maior dificuldade de controle dos sintomas durante uma eventual crise asmática. Em um estudo puramente observacional com 426 asmáticos que deram entrada no pronto-socorro com crise grave de asma (VEF1 médio =  $28,2 \pm 11,9\%$  do predito) e foram tratados de acordo com um protocolo existente e único para todos os grupos, o sobrepeso e a obesidade estiveram associados ao tempo maior em que o paciente necessitou ficar no pronto-socorro (2,3 horas, contra 1,9 hora dos pacientes com  $IMC < 25\text{kg/m}^2$  –  $p=0,01$ ) e a uma maior taxa de internação (13,7% *versus* 6,8% –  $p=0,02$ ), mesmo depois de ajustados para potenciais variáveis confundidoras. Indivíduos com sobrepeso também precisaram usar doses maiores de albuterol enquanto estavam no hospital, mesmo assim o pico de fluxo expiratório (PFE) inicial aumentou 79,5% em relação ao valor inicial, enquanto os normais melhoraram seu PFE em 100,4% ( $p=0,04$ ). Por fim, quando se avaliou o tratamento que os pacientes faziam antes da chegada ao hospital, aqueles com  $IMC > 25\text{kg/m}^2$  estavam usando maiores doses de corticoides inalados e de teofilina. Estes dados mostram que o sobrepeso pode determinar também o comportamento e a gravidade de uma crise de asma<sup>26</sup>.

### **1.5 Asma de Difícil Controle**

Corroborando os dados que atestam obesidade associada a dificuldade maior de controle da asma, os estudos com asmáticos de difícil controle têm mostrado que grande parte dos pacientes que preenchem os critérios para esse subtipo de asma têm IMC > 25Kg/m<sup>2</sup>.

Não há uma definição universalmente aceita de asma de difícil controle. Entretanto, é razoável considerá-la quando o indivíduo apresenta persistência dos sintomas, mesmo recebendo doses altas de CSI e LABA<sup>27</sup>, após terem sido descartadas outras doenças que simulem asma, estar afastado de todas as exposições ambientais associadas com asma e ter assegurada a aderência ao tratamento. São pacientes que perdem mais dias de trabalho ou de aula, com mais visitas médicas não programadas, com maior necessidade de pronto-socorro; portanto, de maior risco para asma fatal ou quase fatal. A prevalência é incerta, mas deve girar em torno de 5% a 10% dos asmáticos<sup>1</sup>. Os custos são desproporcionalmente elevados, já que estão diretamente relacionados com o nível de controle. O valor gasto para um paciente com controle inadequado chega a ser duas vezes maior quando se compara com indivíduos controlados. Esse custo se deve ao maior número de internações, maior quantidade de medicação e maior número de visitas ao pronto-socorro<sup>28, 29</sup>.

Um dos mais amplos trabalhos com asmáticos de difícil controle é o estudo TENOR, cujo objetivo principal foi a descrição das características clínico-funcionais dos pacientes considerados asmáticos de difícil controle.

Tratou-se de um estudo multicêntrico americano que incluiu 4.756 pacientes acima de 6 anos de idade e com asma de difícil controle confirmada. Nos resultados, observou-se que o IMC médio dos adultos, que representaram 73% da população do estudo, foi de  $30,4\text{Kg/m}^2 \pm 7,73\text{Kg/m}^2$ <sup>30</sup>.

O estudo ENFUMOSA também foi delineado com o intuito de conhecer as características clínicas de uma população de asmáticos de difícil controle de países europeus. Novamente se percebeu que a média de IMC desses pacientes estava elevada ( $26,5\text{Kg/m}^2 \pm 4,2\text{Kg/m}^2$  em homens e  $27,2\text{Kg/m}^2 \pm 6,0\text{Kg/m}^2$  nas mulheres)<sup>31</sup>.

Com o objetivo de identificar os fatores de risco associados à resistência ao tratamento da asma, Fukutomi *et al*<sup>32</sup> conduziram um estudo que comparou 486 pacientes com asma de difícil controle *versus* 621 pacientes com asma grave, porém controlados. Eles fizeram uma análise multivariada, identificando apenas dois fatores de risco para o não controle da asma que foram história de intolerância à aspirina (*Odds Ratio* – OR=1,92; intervalo de confiança – IC: 1,07-3,43) e obesidade (OR=2,56; IC: 1,44-4,57). Ao estratificar a população pelo gênero, percebeu-se que a associação entre obesidade e asma de difícil controle permaneceu nas mulheres (OR=2,76; IC: 1,31-5,78), mas não nos homens (OR=1,03; IC: 0,38-2,81). Já com a estratificação pelo *status* alérgico, a relação da obesidade com asma de difícil controle se mostrou presente nos indivíduos não atópicos (OR=4,03; IC: 1,15-14,08). Nos atópicos essa relação não existia (OR=1,54; IC: 0,79-3,02).

De fato, o sexo feminino parece mais associado com quadro de asma de difícil controle. No estudo TENOR, por exemplo, entre os adultos, 71,2% eram mulheres contra 28,8% de homens<sup>30</sup>. No ENFUMOSA, a relação mulheres *versus* homens era de 1,6:1 nos pacientes com asma controlada e de 4,4:1 nos pacientes com asma não controlada<sup>31</sup>. Essa informação também foi evidenciada por Haldar *et al*<sup>33</sup> em estudo cujo objetivo era identificar fenótipos distintos em três grupos diferentes de asmáticos. Um era de pacientes com asma refratária ao tratamento e tinha 65,8% de mulheres. Quando os autores aplicaram modelos matemáticos específicos para separação dos pacientes em grupos (*clusters*), observou-se a presença de um segmento que tinha uma composição predominante de pacientes obesos. Neste subgrupo, a proporção de mulheres chegou a 87%.

No Brasil, o único dado a respeito da nossa população foi um estudo do nosso grupo, conduzido por Carvalho-Pinto *et al*<sup>34</sup>, delineado para identificar as características clínicas, os fatores de risco e encontrar os fenótipos dos pacientes com asma de difícil controle. Para serem considerados de difícil controle, os pacientes tinham que preencher critérios de inclusão bastante rígidos. Precisavam ser diagnosticados por um médico e ter recebido tratamento específico para asma por, pelo menos, um ano; ter comprovada a reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo nos últimos cinco anos, receber dose alta de CSI, usar diária e quase diariamente broncodilatador de curta duração para alívio dos sintomas e ter tido, pelo menos, uma exacerbação da asma no último ano. Dos 74 pacientes arrolados para o estudo, 55% eram obesos. O IMC médio, incluindo tanto os normais quanto os com

sobrepeso, foi de  $30,0\text{Kg/m}^2 \pm 6,2\text{Kg/m}^2$ . A proporção de mulheres foi de 77%.

## **1.6 Fisiopatologia**

Embora a natureza exata da associação de obesidade com asma não esteja esclarecida, muito se tem especulado sobre o assunto. Atualmente as hipóteses que tentam explicar tal relação passam por alterações da mecânica do sistema respiratório, pela coexistência da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e pelo processo inflamatório gerado pela obesidade, que lançaria mediadores na corrente sanguínea associados com asma. Cita-se, ainda, o papel dos exercícios físicos e os componentes da dieta dos pacientes.

### **1.6.1 Componentes da dieta**

O *link* entre componentes de dieta, obesidade e asma – se ele realmente existir – é indiscutivelmente complexo. Estudos transversais têm sugerido um papel deletério do ácido linoleico e outros ácidos graxos derivados do tecido adiposo e a asma<sup>35, 36</sup>. O ácido linoleico implica a produção de alguns prostanoídes e leucotrienos associados com

broncoconstrição e quimiotaxia de neutrófilos. Também já se demonstrou que dietas ricas em ômega-6 estavam associadas à asma em crianças<sup>37</sup>.

Em contrapartida, o ômega-3 atua competindo com o ácido aracdônico, formando metabólitos menos ativos, reduzindo tal inflamação e broncoconstrição. Num longo estudo duplo-cego, a suplementação de ômega-3 para pacientes com asma esteve associada com melhora da função pulmonar<sup>38</sup>.

Os mais recentes estudos da área contestam a teoria de que o consumo de um determinado tipo de gordura pode alterar desfechos da asma. Nagel *et al*<sup>39</sup> não perceberam diferença entre grupos de pacientes que tiveram um consumo predominante de ácidos graxos saturados ou monossaturados ou de ômega 3. Almqvist *et al*<sup>40</sup> examinaram uma coorte de 516 pacientes cujo objetivo foi avaliar a relação entre uma dieta rica em ômega-3 e a probabilidade de desenvolver eczema, atopia ou asma. O principal critério de inclusão nesse estudo foi a presença de, pelo menos, um dos pais com alguma das doenças em estudo; o tratamento começou imediatamente após o nascimento dos bebês e durou cinco anos. Nos três momentos escolhidos pelos autores para analisar se a reposição de ômega-3 traria efeito protetor, que foi aos 18 meses, aos 3 e aos 5 anos, não houve diferença em relação aos controles sem suplementação dietética.

### **1.6.2 Exercícios físicos**

Numa revisão sistemática, Lucas e Platts-Mills<sup>41</sup> descreveram cinco estudos prospectivos realizados tanto em crianças quanto em adultos que mostraram relação entre baixa quantidade de exercícios físicos e aumento da incidência de asma, sugerindo que o sedentarismo pode preceder o aparecimento da doença. O excesso de peso, por sua vez, também está associado ao sedentarismo, indicando que o nível de atividade física teria relação com o binômio obesidade-asma.

Uma das explicações para relacionar sedentarismo e asma é que a falta de exercícios físicos está associada a maior probabilidade de desenvolvimento de hiperresponsividade brônquica (HRB), como foi demonstrado no *European Community Respiratory Health Survey II*. Nesse trabalho os autores evidenciaram que os participantes (todos previamente hígidos) que se exercitavam quatro ou mais horas numa semana tinham menor probabilidade de ter HRB, comparados com indivíduos que faziam atividade física por menos de uma hora na semana (OR=0,63; IC: 0,50-0,81). Nesse mesmo trabalho também se encontrou um efeito protetor da atividade física em relação à HRB ao comparar pessoas que praticavam exercícios físicos quatro ou mais vezes por semana a aquelas que os faziam uma vez ou menos (OR=0,72; IC: 0,56-0,94)<sup>42</sup>.

A relação da atividade física com a diminuição da HRB também foi demonstrada em outro estudo no qual dez indivíduos saudáveis e sedentários foram submetidos a um programa de treinamento aeróbico

durante dez semanas e cujo desfecho primário foi a porcentagem de queda da capacidade vital inspirada durante uma manobra de broncoprovocação (BP). Estas, por sua vez, foram repetidas no momento zero, na quinta e na décima, quando se encerrou o período de treinamento e ainda uma medida na 16ª semana, com os indivíduos já sem atividade física. O que se viu foi que, no momento inicial, a média da queda da capacidade vital inspirada foi de 31%. Esse valor passou para 21% na quinta semana ( $p=0,01$ , em relação à inicial), 15% na décima ( $p=0,0008$ , em relação à inicial) e manteve-se em 15% na 16ª semana; demonstrando que atividade física reduz a HRB<sup>43</sup>.

Como se observa, a falta da prática regular de exercícios físicos pode deixar um indivíduo previamente normal com maior predisposição de desenvolver HRB e, conseqüentemente, ter um diagnóstico de asma no futuro. Além desse fato, já se demonstrou que, uma vez o paciente sendo asmático, a prática de exercício está associada à diminuição de marcadores de inflamação de vias aéreas como a celularidade do escarro induzido, especialmente de eosinófilos, e de óxido nítrico exalado (NOex), o que explicaria a melhora da função pulmonar e a diminuição dos sintomas<sup>44</sup>. Em modelos animais, além da redução de marcadores inflamatórios, o treinamento aeróbico esteve ligado à diminuição do remodelamento das vias aéreas observado em fragmentos de tecido pulmonar<sup>45</sup>.

### **1.6.3 Mecânica da caixa torácica**

As especulações sobre associar sobrepeso e asma ocorrem pelas alterações da mecânica da caixa torácica porque é sabido que a obesidade causa diminuição da complacência do sistema respiratório. Essa mudança acontece por meio de três mecanismos: o excesso de tecido adiposo na parede do tórax, o qual, pelo peso que exerce, dificulta manobras completas de inspiração profunda; pela infiltração de células adiposas na parede torácica e na musculatura respiratória, prejudicando o seu perfeito funcionamento, além de aumentar o volume de sangue circulante no pulmão<sup>46</sup>.

Essas alterações na fisiologia pulmonar levam os obesos a respirarem mais próximos do volume de fechamento o que, em parte, pode explicar a diminuição do volume de reserva expiratório (VRE) e da capacidade residual funcional (CRF), bem como o aumento do consumo de oxigênio e a sensação de dispneia<sup>46</sup>. Também já se mostrou que a obesidade está associada com a redução do calibre de vias aéreas mais periféricas, fenômeno que pode potencializar uma obstrução já existente, como, por exemplo, em asmáticos, ou desencadear HRB<sup>47</sup>, justificando achados comuns da espirometria de obesos que são a redução do VEF1 e da capacidade vital forçada (CVF)<sup>48</sup>.

#### **1.6.4 Refluxo gastroesofágico**

A prevalência da DRGE é bastante aumentada em pacientes com sobrepeso ou obesos quando comparados com os indivíduos normais<sup>49</sup>. Durante muito tempo se considerou como certo que a DRGE poderia desencadear ou piorar a asma. Parte da explicação para essa interpretação está no fato de que os asmáticos frequentemente têm DRGE. Dados de revisões sistemáticas já publicadas ratificam essa observação<sup>50, 51</sup>. Numa dessas revisões, constatou-se que a prevalência da DRGE em asmáticos foi de 59,2% enquanto a do controle não passou de 38,1%. Quando a DRGE foi diagnosticada por pHmetria, a prevalência em asmáticos ficou em 51%<sup>51</sup>.

Do ponto de vista teórico, a DRGE pode afetar a asma por meio de dois mecanismos, que podem ou não coexistir. O primeiro trata da teoria da acidificação do esôfago, sugerindo que a estimulação vagal provocada pela presença de conteúdo ácido provocaria broncoespasmo uma vez que a origem embrionária e a inervação das vias aéreas e do esôfago é a mesma. A segunda teoria é da microaspiração que ocorreria durante os episódios de refluxo, provocando aumento na resistência das vias aéreas<sup>52</sup>. Nesse sentido, analisou-se o efeito da perfusão do esôfago e da traqueia com ácido clorídrico de dois grupos de cobaias, um que tinha inflamação alérgica de vias aéreas (induzida por ovalbumina) e um controle. Esse procedimento, mesmo realizado em grandes volumes, no esôfago não causou qualquer mudança na resistência das vias aéreas em ambos os grupos de animais. Quando a instilação de ácido foi feita na traqueia, houve um aumento

substancial da resistência das vias aéreas, mesmo nas cobaias do grupo controle<sup>53</sup>.

Na literatura encontramos estudos sobre o efeito positivo da medicação antirrefluxo no controle da asma, fortalecendo a teoria de que a DRGE poderia piorar a asma<sup>54, 55</sup>. Entretanto, grandes e bem delineados estudos publicados recentemente não encontraram tais efeitos, colocando em dúvida tal afirmação<sup>56, 57</sup>.

### **1.6.5 Mediadores inflamatórios**

O tecido adiposo, longe de ser biologicamente inerte, secreta grande quantidade de importantes citocinas. Algumas têm efeitos pró-inflamatórios, implicados na associação já conhecida da obesidade com um *status* de inflamação crônica persistente<sup>58</sup>. Esse estado inflamatório tem sido considerado fator de risco para um grande número de patologias cardiovasculares<sup>59</sup>, renais<sup>60</sup> e metabólicas<sup>61</sup>; porém, se esse ambiente sistêmico poderia ou não modular a resposta inflamatória das vias aéreas, levando um indivíduo a desenvolver asma, ainda não se sabe<sup>46</sup>. De fato, algumas das citocinas produzidas no nível do tecido adiposo implicam asma, por isso foram motivo de estudos científicos anteriores.

A leptina é um hormônio que atua no hipotálamo, induzindo a sensação de saciedade. Nos obesos, os níveis circulantes desta molécula encontram-se elevados e sugerem resistência à leptina, semelhante ao que ocorre, por

exemplo, na resistência insulínica que leva ao diabetes<sup>62</sup>. A leptina também tem efeitos pró-inflamatórios. Células hematopoiéticas expressam receptores de leptina e monócitos, macrófagos e linfócitos T CD4 respondem, quando estimuladas por essa molécula, aumentando a secreção de citocinas<sup>63</sup>. Estudos em animais submetidos à administração exógena de leptina mostram que esta pode modular a resposta alérgica das vias aéreas e parece associada ao aumento da HRB<sup>64, 65</sup>. Em humanos, os dados são inconclusivos. Alguns estudos mostraram que, mesmo depois de corrigidos para o IMC, os níveis de leptina de asmáticos são maiores que nos indivíduos normais<sup>66, 67</sup>. Porém, outros trabalhos não foram capazes de detectar tal efeito, como o de Jartti *et al*<sup>68</sup> que usou um desenho de caso-controle sequencial numa coorte finlandesa e não conseguiu encontrar relação da leptina com a asma.

A Interleucina-6 (IL-6) é uma citocina cujos níveis séricos são aumentados na obesidade e parecem associados ao desenvolvimento de patologias relacionadas ao excesso de peso, incluindo aterosclerose e diabetes<sup>69</sup>. Em asmáticos, o conhecimento sobre os efeitos da IL-6 advém de estudos que mostraram que os genes da IL-6 estão entre os mais expressos no pulmão de cobaias submetidas a uma exposição inalatória a ozônio. Essa expressão parece ser aumentada nos animais obesos<sup>65</sup>. Experiências que usaram anticorpos anti-IL-6 indicam que a resposta ao ozônio foi bem menor, caracterizada por diminuição do número de neutrófilos, eotaxina e outros mediadores inflamatórios no lavado broncoalveolar (LBA)<sup>69</sup>. Em humanos, os dados são novamente conflitantes,

alguns autores sugeriram níveis elevados em asmáticos em relação aos controles normais<sup>70</sup>, mas outros não encontraram tais achados<sup>71</sup>.

A eotaxina é uma citocina cuja função primordial é promover quimiotaxia de eosinófilos. Seus receptores estão presentes em vários tipos celulares que atuam na fisiopatologia da asma como os eosinófilos, basófilos e linfócitos T. Sua expressão é induzida por exposição a alérgenos, que estimulam a produção da eotaxina nas células do epitélio respiratório<sup>72</sup>. Em asmáticos, a eotaxina está elevada se comparada à de indivíduos normais e seus níveis apresentam relação inversa com a função pulmonar medida pela porcentagem de VEF1 predito<sup>73</sup>. Pacientes com crises de asma também têm seus níveis de eotaxina elevados quando comparados a asmáticos com a doença estável<sup>72</sup>. O interesse nessa citocina advém do fato que ela também é produzida pelo tecido adiposo como se demonstrou no estudo de Vasudevan *et al*<sup>74</sup>, que encontraram, em não asmáticos, uma relação proporcional entre o peso e os níveis dessa molécula. Eles também observaram queda nos níveis de eotaxina dos indivíduos que perderam peso.

O *Transforming Growth Factor*  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) é uma molécula que está bastante implicada no processo de remodelamento de vias aéreas. Ele possui papel essencial na transformação de fibroblastos em miofibroblastos que são os grandes produtores de colágeno<sup>75</sup>. Tem sua expressão aumentada em asmáticos<sup>76, 77</sup> e mostra relação direta com a severidade da doença<sup>78</sup>. Isto ocorre porque o TGF- $\beta$ 1 está associado com o aumento da expressão de diversos componentes da matriz extracelular<sup>79</sup>, causando um

espessamento de membrana basal e lâmina própria<sup>80</sup> e, também, por implicar hiperplasia/hipertrofia da camada muscular lisa das vias aéreas<sup>81</sup>. O remodelamento de vias aéreas é uma complicação que ocorre em asmáticos crônicos e mal controlados, associada com a persistência dos sintomas. Como a produção do TGF- $\beta$ 1 no tecido adiposo já foi documentada<sup>82</sup>, é possível que o excesso dessa molécula, produzida periféricamente, seja um dos fatores que levam ao aparecimento de asma e à piora do controle.

### ***1.7 Trabalhos avaliando os efeitos da perda de peso***

Até o momento, poucos foram os estudos que avaliaram os efeitos da perda de peso sobre os desfechos de pacientes com asma. A reversibilidade de um efeito é importante critério de causalidade, o que justifica a importância de trabalhos dessa natureza. Sob essa ótica, se o excesso de peso fosse fator de risco para asma, sua redução deveria mostrar diminuição da prevalência ou, pelo menos, diminuição dos sintomas.

Recentemente, Eneli *et al*<sup>83</sup> realizaram uma revisão sistemática de trabalhos publicados, de janeiro de 1966 a janeiro de 2007, nas bases de dados do PubMed e da *Cochrane Clinical Trial Database*. Só foram incluídos estudos cujos desfechos avaliados estivessem relacionados com asma e sua intervenção fosse perda de peso. Excluíram-se da análise os estudos de caso, as revisões e as publicações nas quais os desfechos foram limitados à função pulmonar, já que esta, isoladamente, não define o diagnóstico de

asma. Ao final, 15 trabalhos preencheram os requisitos da pesquisa. Destes, apenas sete<sup>84-90</sup> tinham desfechos de asma como seus *end-points* primários. A maioria não possuía uma definição clara da asma e os desfechos relacionados a esta foram apresentados numa lista com diversas comorbidades, como diabetes, hipertensão, apneia do sono e dislipidemia.

Um dos primeiros estudos com foco em desfechos relacionados a asma foi o de Dixon *et al*<sup>86</sup>. Eles avaliaram a gravidade da doença de acordo com os critérios da época, os sintomas e seu impacto nas atividades diárias, a porcentagem de pacientes sob medicação de resgate e as hospitalizações antes e depois de 12 meses de cirurgia bariátrica. Entre os 32 pacientes que participaram, 10 tinham asma grave no início do estudo e todos apresentaram diminuição da intensidade dos sintomas no decorrer dos 12 meses. O impacto nas atividades diárias melhorou 50% e houve um declínio de 57% no número de pacientes que precisavam de medicação de resgate. Os investigadores reportaram, ainda, uma correlação entre a porcentagem de perda de peso e a diminuição dos sintomas.

Stenius-Aarniala *et al*<sup>85</sup> conduziram o único desses estudos que foi randomizado. Baseado em um tratamento com dieta hipocalórica, eles investigaram sintomas de dispneia e tosse (escala analógica) e a qualidade de vida usando o Saint George *Respiratory Questionnaire* (SGRQ) numa população de asmáticos leves a moderados. Após o período de intervenção, houve diminuição da escala de dispneia, acompanhada de melhora da qualidade de vida nos indivíduos do grupo que perdeu peso, quando comparado aos controles. Este grupo de autores investigou o

comportamento da função pulmonar de 14 asmáticos submetidos ao mesmo tratamento. A avaliação ocorreu antes e depois da perda de peso. Os resultados mostraram que, após a perda de peso, havia diminuição da variação de pico de fluxo expiratório ( $p=0,01$ ), aumento de VEF1 ( $p=0,001$ ), de CVF ( $p<0,05$ ), da CRF ( $p<0,05$ ) e do VRE ( $p<0,005$ ). Esse estudo também examinou asmáticos leves, que tinham VEF1 médio próximo de 80% do predito e que necessitavam de doses baixas de CSI para o controle da asma<sup>88</sup>.

Macgregor *et al*<sup>84</sup> e Simard *et al*<sup>87</sup> conduziram estudos cuja intervenção foi cirurgia bariátrica e, em ambos, os asmáticos tiveram melhora de sintomas relacionados e diminuição da gravidade da asma.

Aaron *et al*<sup>90</sup> avaliaram o comportamento da HRB em 58 obesas que foram submetidas a um programa de perda de peso com medidas clínicas, dentre as quais 24 eram asmáticas. Eles novamente encontraram uma melhora no VEF1 e na CVF, mas falharam em encontrar diferença da HRB após o tratamento.

Depois dessa revisão sistemática, mais quatro trabalhos sobre o tema foram publicados. Maniscalco *et al*<sup>91</sup> compararam 12 asmáticas leves a moderadas e obesas submetidas a cirurgia bariátrica a 10 asmáticas obesas ainda não operadas a respeito do controle da asma (usando ACQ), função pulmonar e a medida do NOex. A melhora observada ocorreu no controle e na função pulmonar, enquanto que o NOex permaneceu inalterado em ambos os grupos.

Reddy *et al*<sup>92</sup> analisaram 2.562 asmáticos submetidos a cirurgia bariátrica e compararam a quantidade de medicação específica para asma que os pacientes usavam no pré-operatório à que usavam um ano após o procedimento cirúrgico. Apenas 10% dos pacientes responderam ao chamado dos autores no ano seguinte. Dentre os 257 que enviaram suas informações, 13 de 28 que inicialmente usavam corticosteroides por via oral não precisavam mais da medicação. A porcentagem de pacientes usando CSI diminuiu de 49,8% para 29,6%.

Talvez o mais importante desses novos estudos seja de Dixon *et al*<sup>93</sup> por ter, pela primeira vez, avaliado marcadores de inflamação sistêmica e de vias aéreas em asmáticos submetidos à perda de peso. Foi um estudo prospectivo comparando 23 asmáticos *versus* 21 não asmáticos submetidos à cirurgia bariátrica no momento inicial e seguiu apenas o grupo de asmáticos por 12 meses, quando houve nova comparação, dessa vez contra os próprios dados no pré-operatório. Então, face aos *controllers*, os asmáticos tinham menor VEF1 e CVF e menor número de linfócitos no LBA. Dozes meses depois da cirurgia, eles tiveram uma importante perda de peso e experimentaram significativa melhora no controle da asma (medido pelo ACQ;  $p < 0,001$ ) e da qualidade de vida (medida pelo AQLQ;  $p < 0,001$ ). A HRB melhorou significativamente ( $p < 0,01$ ), porém apenas no grupo de pacientes que tinha IgE baixo. Outros marcadores de inflamação, incluindo a porcentagem de eosinófilos no LBA não mudaram.

O mais recente é o trabalho de Boulet *et al*<sup>94</sup>. Também foi um estudo prospectivo que comparou 12 pacientes com asma leve submetidos à

cirurgia bariátrica a 11 controles no pré-operatório, 6 meses e 12 meses após a cirurgia. Em cada avaliação os pacientes foram avaliados quanto ao controle da asma, foram medidas a proteína C reativa (PCR) e a função pulmonar e também submetidos a uma BP com metacolina. Ao término do estudo, os pacientes apresentaram melhora do VEF1, CVF, CRF e VRE ( $p < 0,006$ ) e do controle da asma ( $p = 0,03$ ). A PCR havia caído ( $p < 0,001$ ) e a concentração de metacolina necessária para broncoprovocar aumentou, ou seja, a HRB diminuiu ( $p < 0,001$ ).

Uma característica desses estudos é a população de asmáticos leves, com VEF1 normal ou muito próximo do normal, que necessitam de pouca medicação para o tratamento de manutenção da asma. Justifica-se, em parte, por observarem pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Os asmáticos em geral são pacientes com mais riscos de complicações cirúrgicas no pós-operatório, principalmente quando têm função pulmonar abaixo do normal ou com a doença sem controle<sup>95</sup>. Assim, é natural que apenas aqueles mais leves encontrem condições para se submeterem a uma intervenção cirúrgica.

Outro ponto em comum é que os trabalhos não analisaram o perfil inflamatório das vias aéreas dos pacientes. A exceção está na pesquisa de Dixon *et al*<sup>93</sup>, que a avaliaram parcialmente. Tanto a celularidade do escarro<sup>96</sup> quanto a medida de NOex<sup>97</sup> são marcadores reconhecidos de inflamação de vias aéreas e estão intimamente associados com o controle da asma. Marcadores sanguíneos produzidos no tecido adiposo podem

explicar a associação entre obesidade e asma, mas poucos foram os estudos que avaliaram o perfil de citocinas circulantes<sup>93, 94</sup>.

## 2 OBJETIVOS

Estudar o comportamento clínico, funcional, de marcadores de inflamação de vias aéreas e de citocinas circulantes em pacientes asmáticos de difícil controle e obesos submetidos a um programa de redução de peso baseado em medidas clínicas.

### **2.1 Objetivo primário**

- Avaliar os efeitos da redução do peso no controle da asma por meio do ACQ.

### **2.2 Objetivos secundários**

- Avaliar os efeitos da redução do peso no controle da asma por meio do *Asthma Control Test* (ACT).

- Medir a qualidade de vida por meio do SGRQ.

- Verificar o comportamento dos pacientes em relação ao uso de medicações de resgate, visitas ao pronto-socorro e exacerbações da asma.

- Quantificar os dias livres de sintomas.

- Observar o comportamento da broncoprovocação com metacolina e da função pulmonar.

- Analisar os marcadores de inflamação sistêmica (TGF- $\beta$ 1, eotaxina e leptina) e de vias aéreas (NOex e celularidade do escarro induzido).

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 *Tipo de estudo*

Trata-se de um estudo prospectivo, aberto, randomizado de dois grupos paralelos.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética e Pesquisa e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 1).

Esse trabalho está registrado no *ClinicalTrial.gov* sob o NCT 01049657.

#### 3.2 *População estudada*

Os pacientes eram obesos e portadores de asma de difícil controle, atendidos no Ambulatório de Asma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e preencheram os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 65 anos.
- Diagnóstico de asma dado por um especialista, e paciente tratado há, pelo menos, um ano de acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>2</sup>.

- Reversibilidade na prova de função pulmonar documentada nos últimos cinco anos (aumento do VEF1  $\geq$  12% e mais que 200mL após o uso de 400 $\mu$ g de salbutamol).
- Ter asma de difícil controle caracterizada pelo uso de altas doses de corticoides inalados (budesonida  $\geq$  1600 $\mu$ g por dia ou equivalente) e dois dos seguintes critérios: necessidade de outro medicamento diário além dos CI (broncodilatador de longa duração, antagonistas dos leucotrienos ou teofilina); necessidade diária ou quase diária de beta-2 agonistas de curta duração; VEF1  $<$  80% previsto; variação diurna do pico de fluxo expiratório  $>$  20%; uma ou mais exacerbações com necessidade de ida a pronto-socorro por ano; piora rápida após redução de, pelo menos, 25% da dose de corticosteroides inalatórios; história anterior de exacerbação de asma quase fatal.
- No mínimo uma exacerbação que exigiu corticoide sistêmico no último ano.
- Não fumantes ou ex-fumantes com carga tabágica inferior a dez maço/ano.

- Critérios de exclusão

- Mulheres grávidas.
- Pacientes portadores de qualquer doença pulmonar que não a asma.

- História de alergia conhecida a alguma das medicações usadas no estudo.
- Hipertensos graves e/ou não controlados.
- Pacientes com história de arritmias cardíacas atuais ou pregressas.
- Indivíduos que tiveram infecção respiratória nas quatro semanas que antecederam a entrada no estudo.
- Usuários crônicos de corticoides sistêmicos.

### **3.3 Fase de run-in**

Os pacientes que encontraram os critérios de inclusão passaram por um período de *run-in* de três meses, em que eram vistos a cada 15 dias para confirmar sua aderência às medicações, identificar e afastá-los de exposições de risco e tratar comorbidades que, eventualmente, pudessem interferir no controle da asma. A adesão ao tratamento ocorreu tanto pela contagem de doses da medicação quanto pela checagem da técnica no uso dos dispositivos inalatórios que eram feitas em todas as visitas.

Padronizou-se a associação formoterol/budesonida 12/400mcg (Symbicort®) para o tratamento de manutenção. A dose diária variava entre os pacientes, porém elas permaneceram fixas durante todo o estudo. A associação formoterol/budesonida 6/200mcg (Symbicort®) foi escolhida como medicação de resgate e os pacientes a usaram de acordo com sua

necessidade, imitando a estratégia SMART - *Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy*.

Ainda nessa fase, o tratamento para DRGE foi uniformizado e todos os pacientes receberam informações sobre medidas clínicas para diminuir os episódios de refluxo e também iniciaram ou aumentaram a dose de omeprazol para 80mg por dia, divididos em duas doses iguais de 40mg.

Ao final dos três meses, o controle da asma foi novamente testado e apenas aqueles que permaneceram com sua doença não controlada, de acordo com os dados da tabela 1, foram de fato incluídos no estudo.

Tabela 1: Critérios para definição de asma controlada

<b>Preencher dois ou mais dos seguintes critérios</b>
Sintomas de curta duração em $\leq$ dois dias/semana
Uso de medicação de alívio $\leq$ dois dias/semana e $\leq$ quatro vezes/semana
PFE matinal $\geq$ 80% do predito diariamente
<b>E todos os critérios seguintes</b>
Sem qualquer despertar durante o sono noturno devido à asma
Sem qualquer visita ao OS
Sem uso de corticoide oral
Sem necessidade de modificação do tratamento da asma por efeitos colaterais

### **3.4 Randomização**

A randomização foi feita pelo método de aleatorização em blocos. Nós consideramos que nem todos os pacientes que fossem randomizados para o grupo intervenção atingiriam a meta do estudo de redução de 10% do peso ao longo de seis meses, então estabelecemos uma proporção de 2:1, sendo dois pacientes para o grupo intervenção e um para o grupo controle.

### **3.5 Programa de redução do peso**

O programa de redução do peso foi conduzido por dois especialistas em obesidade (Prof. Dr. Alfredo Halpern e Dra. Mônica Reis Palminheri) e consistiu de dieta hipocalórica, uso de sibutramina (10mg por dia) e orlistat (na dose máxima de 120mg por dia), acompanhamento psicológico e nutricional. Os pacientes tinham consultas quinzenais no ambulatório de obesidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **3.6 Seguimento da asma**

As consultas para o seguimento da asma também eram quinzenais e aconteciam logo após o atendimento no ambulatório de obesidade.

Estabelecemos que os pacientes seriam tratados com as mesmas drogas que recebiam no início do estudo. Não fizemos modificações nas doses das medicações inalatórias durante todo o período de seguimento, exceto se houvesse necessidade de aumento da dose devido ao mau controle da asma (usando os critérios clínicos e funcionais já estabelecidos pelos consensos<sup>1,2</sup>).

Pacientes que apresentaram exacerbação da asma em qualquer período foram tratados com corticoide sistêmico (prednisona 40mg/dia por sete dias) e, se indicado, antibiótico (levofloxacino 500mg/dia por sete dias). O número de exacerbações será medido e apresentado como desfecho secundário.

Os pacientes do grupo controle também eram atendidos e seguiam protocolos semelhantes aos pacientes do grupo intervenção na pneumologia, mas não passavam no ambulatório de obesidade.

### **3.7 Desfechos avaliados**

No início e no final do estudo obtivemos os seguintes desfechos:

- ACQ – avalia o controle da asma. Mede a intensidade e a duração dos sintomas e também o uso de medicação de resgate nos últimos sete dias. Quanto menor, melhor. Uma variação de meio ponto é clinicamente significativa<sup>98</sup>(apêndice 2).

- ACT – avalia o controle da asma. Verifica os sintomas, a necessidade de medicação de alívio e a impressão subjetiva a respeito do controle da asma nos últimos 30 dias. Quanto menor, melhor. Variação de quatro pontos é considerada clinicamente significativa<sup>99</sup>(apêndice 3).
- SGRQ – questionário de qualidade de vida. Possui um total de 50 questões e é dividido nos domínios, Impacto, Atividade e Sintomas. Quanto menor, melhor. Variação de quatro pontos é considerada clinicamente significativa<sup>100</sup>(apêndice 4).
- *Gastroesophageal Reflux Disease-Health-Related Quality-of-Life Scale* (GERD-HRQL) – questionário que avalia a qualidade de vida relacionada com a DRGE. Quanto maior o escore, pior a qualidade de vida<sup>101</sup>(apêndice 5).
- Diário de sintomas. Das informações contidas no diário, extraímos o número de dias com sintomas, dias livres de sintomas e a quantidade de medicação de resgate utilizada no período (apêndice 6).
- Pletismografia de corpo inteiro - avaliar o grau de limitação ao fluxo aéreo, os volumes e capacidades pulmonares e a difusão de monóxido de carbono. Todos os exames serão feitos no Pletismógrafo de Corpo Inteiro da Série Elite da MedGraphics®.
- Teste de Broncoprovocação com Metacolina – avaliar o grau de hiperresponsividade brônquica. Apenas os pacientes com VEF1 >

50% do predito fizeram esse exame já que o risco de broncoespasmo grave aumenta naqueles com VEF1 < 50%<sup>102</sup>.

- Marcadores de inflamação na aérea - Usamos a análise da celularidade do escarro induzido<sup>103</sup> e o valor do óxido nítrico exalado (FeNO) (NIOXMINO - Aerocrine AB, Solda, Sweden).
- Marcadores de inflamação sistêmica – medimos, em duplicata, os níveis séricos de proteína C reativa (PCR), imunoglobulina E (IgE), leptina, eotaxina e TGFβ1 (ELISA - R&D System Inc., Minneapolis, MN, EUA).

### **3.8 Análise estatística**

O cálculo amostral baseou-se em uma diferença de 0,5 ponto no escore do ACQ entre os grupos. Considerando um erro tipo I de 0,05, 11 participantes teriam um poder de 80% em detectar uma diferença significativa.

Foram realizadas análises *intention-to-treat* (ITT), usando todos os pacientes que concluíram os seis meses de acompanhamento, e *per protocol* (PP), com os pacientes que conseguiram atingir a meta de redução de 10% do peso.

Os resultados estão expressos em valores absolutos e porcentagem para as variáveis qualitativas, em médias e erro-padrão para as de

distribuição normal, e em mediana, mínimo, máximo, 1º e 3º quartis para as de distribuição não normal.

As variáveis basais foram comparadas entre os grupos pelo teste *t-Student*, teste exato de Fisher ou Mann-Whitney, conforme apropriado.

A comparação dos parâmetros basais e ao final do programa de emagrecimento foi realizada por análise de variância para medidas repetidas. Nós estudamos a diferença entre os grupos, o efeito do tempo e a interação entre grupo e efeito do tempo. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre os grupos e o teste de Friedman, para comparação em cada grupo.

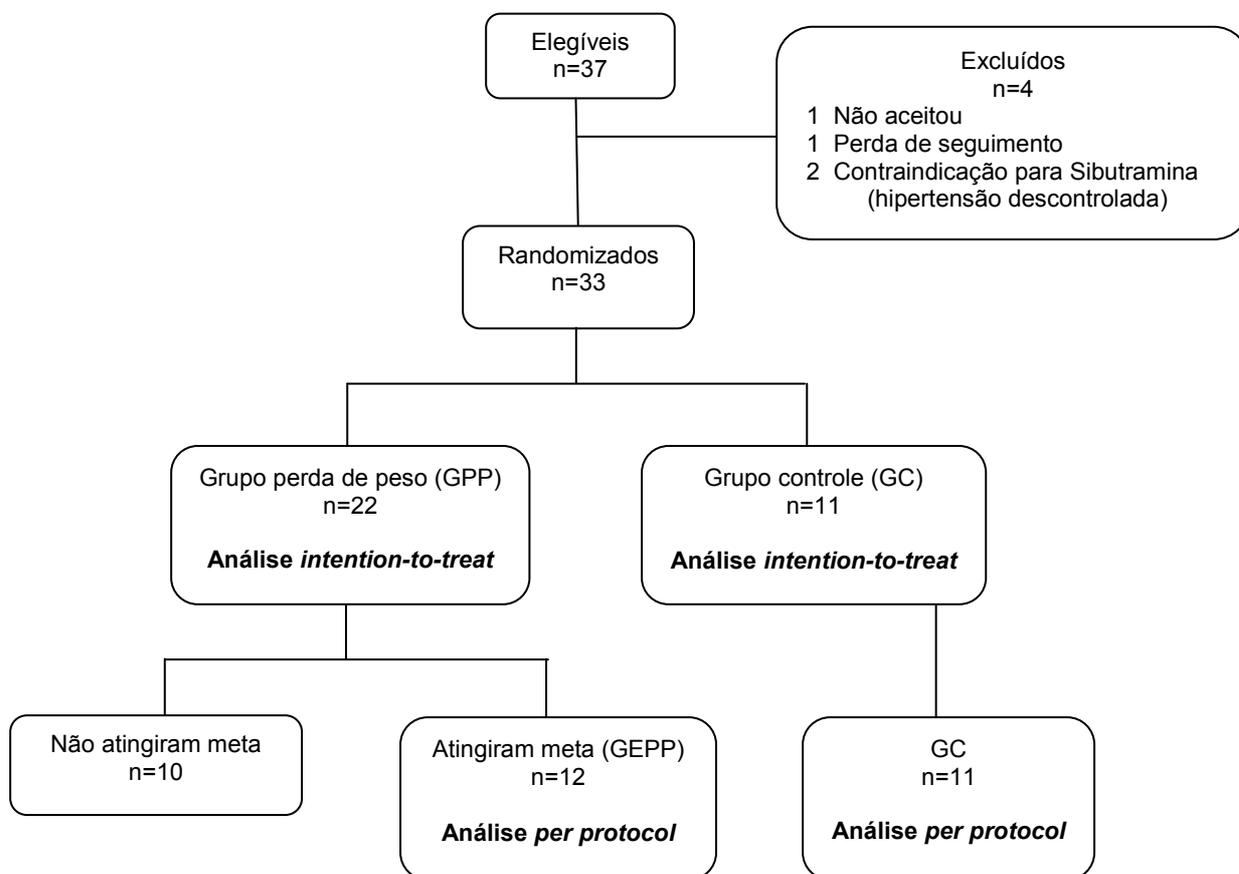
O nível de significância estabelecido para as análises foi de 5%.

## **4 RESULTADOS**

### ***4.1 População estudada***

Trinta e sete pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo. Destes, 33 foram randomizados, sendo 22 para o grupo perda de peso (GPP) e 11 para o grupo controle (GC) (Figura 1). Dentre os pacientes que foram randomizados para o GPP, 12 efetivamente perderam 10% ou mais do seu peso inicial. Esses indivíduos passaram, então, a compor o grupo que efetivamente perdeu peso (GEPP).

Figura 1 – Seleção dos pacientes



As características dos pacientes no início do estudo estão apresentadas na tabela 2. O grupo era constituído predominantemente por mulheres com obesidade acentuada e com asma grave e não controlada, apesar do uso de altas doses de medicação de manutenção. A maioria dos pacientes referia diagnóstico da asma na infância ou adolescência. Não havia diferença entre os grupos nas variáveis analisadas.

Tabela 2 – Dados demográficos e características clínicas basais

	GC (n=11)	GPP (n=22)	p
Idade (anos)*	44 (24)	42 (15,75)	0,825
Sexo feminino (%)	100	90,9	0,542 <sup>¥</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37,29 ± 1,07	39,68 ± 1,31	0,243 <sup>¥</sup>
Início da asma (idade)*	12 (19)	10 (25)	0,795
Duração (anos)*	32 (27)	27 (23,75)	0,821
Dose média de budesonida (mcg)*	1600 (800)	1600 (0)	0,985
Dose média de formoterol (mcg)*	48 (0)	48 (0)	0,895
Uso de antileucotrienos (%)	72,7	40,9	0,141 <sup>¥</sup>
Uso de xantinas (%)	9,1	4,5	>0,999 <sup>¥</sup>
Uso de corticoide nasal (%)	90,9	77,3	0,637 <sup>¥</sup>
Ocupação de risco para asma (%) #	27,3	31,8	>0,999 <sup>¥</sup>
Ex-tabagistas (%) <sup>&amp;</sup>	45,5	27,3	0,437 <sup>¥</sup>

\* Expresso em mediana (diferença intertercils) e analisado pelo teste Mann-Whitney.

¥ Teste exato de Fisher.

& No Grupo GWL a carga tabágica foi de 4,50 ± 1,44 maço/ano e no Grupo GC, de 3,86 ± 1,12 maço/ano.

# Todos os pacientes estavam afastados de tais profissões por, pelo menos, cinco anos.

Esses pacientes tinham diversas comorbidades, como pode ser observado na tabela 3. Com exceção da piora da asma com o uso de anti-inflamatórios não hormonais, que foi mais comum no GPP, todas as outras comorbidades não mostraram diferença estatística entre os grupos. Percebemos que se tratava de um grupo com elevada prevalência de rinite, sinusite e DRGE. Entre as mulheres, havia uma frequente associação de piora da asma durante o período menstrual.

Tabela 3 – Comorbidades iniciais

	GC (n=11)	GPP (n=22)	p <sup>‡</sup>
Rinite (%)	90,9	77,3	0,407
DRGE (%)	81,8	59,1	0,258
Rinite (%)	90,9	77,3	0,407
Sinusite (%)	36,4	31,8	0,600
Hipertensão arterial (%)	27,3	54,5	0,266
Diabetes (%)	9,1	4,5	>0,999
Disfunção de prega vocal (%)	0,0	9,1	0,542
Piora com a menstruação (%)*	45,5	40,9	>0,999
Piora com anti-inflamatório (%)	0,0	36,8	<b>0,031</b>

<sup>‡</sup> Teste exato de Fisher

\* O 'n' do GPP foi de 20 pacientes porque nesse grupo havia dois homens.

Os pacientes apresentavam altas taxas de utilização dos serviços de saúde. A maioria já havia sido internada, pelo menos uma vez, por causa da asma, muitos necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e até foram intubados em momentos de crises graves (tabela 4).

Tabela 4 – Internações por asma

	GC (n=11)	GPP (n=22)	p <sup>‡</sup>
Internação por asma (%)	90,9	95,5	>0,999
Internação em UTI (%)	54,5	27,3	0,149
Intubação orotraqueal (%)	27,3	18,2	0,661

<sup>‡</sup> Teste exato de Fisher

A função pulmonar mostrava um padrão de obstrução moderada ao fluxo de ar, com represamento aéreo e importante aumento da resistência das vias aéreas. Na análise ITT, a capacidade inspiratória (CI) percentual era normal em ambos os grupos, porém ela foi, estatisticamente, maior no GPP. Já o volume residual (VR) percentual encontrava-se aumentado em ambos os grupos, mas de modo mais importante no GC. Essa diferença do VR impactou também a relação VR sobre capacidade pulmonar total (VR/CPT). As demais medidas não foram diferentes entre os grupos no início do estudo (tabela 5). Na análise PP, a única diferença percebida foi na relação VR/CPT, que era menor no GEPP quando comparada com o GC. As demais medidas não eram diferentes entre os grupos (tabela 5).

Os marcadores inflamatórios de vias aéreas e sistêmicos também não apresentaram diferenças entre os grupos, tanto na análise ITT quanto na PP, porém em ambos os grupos percebemos uma marcada eosinofilia no escarro. Os níveis de IgE aumentados eram compatíveis com um predomínio de asma alérgica (tabela 6).

Tabela 5 – Função pulmonar basal dos pacientes

	GC (n=11)	GPP (n=22)	p*	GEPP (n=12)	p*
VEF1 (L)	1,64 ± 0,13	1,89 ± 0,10	0,073	1,85 ± 0,15	0,150
VEF1 (%)	59,2 ± 4,2	65,7 ± 2,7	0,105	64,0 ± 3,3	0,210
CVF (L)	2,55 ± 0,11	2,82 ± 0,12	0,167	2,92 ± 0,17	0,092
CVF (%)	74,5 ± 1,5	80,5 ± 2,8	0,053	82,4 ± 3,1	0,053
VEF1/CVF	0,64 ± 0,04	0,67 ± 0,02	0,635	0,64 ± 0,03	0,694
FEF 25-75% (L)	1,08 ± 0,18	1,21 ± 0,15	0,359	1,13 ± 0,21	0,766
FEF 25-75% (%)	37,6 ± 6,3	39,4 ± 4,0	0,592	36,7 ± 5,7	0,617
CI (L)	2,16 ± 0,11	2,43 ± 0,11	0,061	2,49 ± 0,17	0,082
CI (%)	96,7 ± 5,6	108,0 ± 4,3	<b>0,008</b>	109,0 ± 6,0	0,147
CPT (L)	5,54 ± 0,29	5,30 ± 0,20	0,957	5,70 ± 0,26	0,396
CPT (%)	111,2 ± 3,3	106,5 ± 3,8	0,756	113,5 ± 4,7	0,655
VRE (L)	0,44 ± 0,07	0,43 ± 0,09	0,619	0,40 ± 0,09	0,167
VRE (%)	41,1 ± 6,6	36,6 ± 9,0	0,886	35,7 ± 11,6	0,373
VR (L)	2,96 ± 0,28	2,45 ± 0,18	0,141	2,80 ± 0,26	0,488
VR (%)	186,4 ± 13,7	153,0 ± 8,4	<b>0,043</b>	168,3 ± 10,6	0,188
VR/CPT	0,53 ± 0,03	0,45 ± 0,02	<b>0,006</b>	0,49 ± 0,03	<b>0,031</b>
Raw (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	4,69 ± 0,58	3,63 ± 0,33	0,177	3,44 ± 0,40	0,121
Raw (%)	257,5 ± 31,0	196,8 ± 17,7	0,183	188,0 ± 21,1	0,142
Gaw (L/s/ cmH <sub>2</sub> O)	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,634	0,16 ± 0,03	0,997
Gaw (%)	31,8 ± 6,6	41,7 ± 4,6	0,481	42,3 ± 6,8	0,576

\*ANOVA e a comparação feita com o GC

(CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF1 = Volume Expiratório Forçado 1s; FEF 25-75 = Fluxo Expiratório Forçado 25-75%; CI = Capacidade Inspiratória; CPT = Capacidade Pulmonar Total; VRE = Volume de Reserva Expiratório; VR = Volume Residual; Raw = Resistência de vias aéreas; Gaw = Condutância de vias aéreas)

Tabela 6 – Marcadores inflamatórios de vias aéreas e sistêmicos no início do estudo.

	Análise ITT			Análise PP	
	GC (n=11)	GPP (n=22)	p*	GEPP (n=12)	p*
NOex (ppb)	20,1 ± 4,9	25,1 ± 3,1	0,089	19,6 ± 3,7	0,495
Escarro induzido (EI)					
EI eosinófilos (%)	11,9 ± 3,9	13,9 ± 2,8	0,489	15,0 ± 4,9	0,628
EI neutrófilos (%)	41,7 ± 4,0	40,3 ± 4,4	0,450	40,2 ± 5,8	0,337
EI linfócitos (%) <sup>#</sup>	3,0 (4,0)	2,0 (1,0)	0,367	2,0 (4,0)	0,699
EI macrófagos (%)	20,3 ± 4,6	15,4 ± 1,8	0,641	17,4 ± 3,1	0,834
EI cél. epiteliais(%)	22,4 ± 5,9	27,9 ± 5,6	0,532	24,4 ± 6,5	0,608
IgE sérico	409,1 ± 107,0	382,8 ± 56,7	0,344	268,5 ± 62,0	0,158
CRP sérico	10,3 ± 2,6	9,8 ± 1,4	0,520	8,5 ± 2,4	0,299
Leptina sérica	52,7 ± 5,3	59,5 ± 6,8	0,485	66,2 ± 10,0	0,600
Eotaxina sérica	116,1 ± 28,8	98,3 ± 20,0	0,378	101,6 ± 25,2	0,669
TGFβ1 <sup>#</sup>	2652,5 (311,7)	2684,6 (327,1)	0,721	2620,8 (287,8)	0,976

\*ANOVA e a comparação feita com o GC

<sup>#</sup> Expresso em mediana e intervalos interquartis e analisados pelo teste de Mann-Whitney

(NO = Nitric Oxide; EI = Escarro induzido; IgE = Imunoglobulina E; PCR = Proteína C reativa; TGFβ1 = Transforming Growth Factor-β1)

## 4.2 Efeitos da redução do peso sobre o controle da asma

### 4.2.1 Análise ITT

A redução média do peso no GPP foi de 7,88Kg, o que correspondeu a 7,5% do peso inicial. Isso se refletiu no IMC que se reduziu

significativamente. O GC não experimentou essas alterações. A diminuição do peso resultou em melhora clínica e estatisticamente significativa do controle da asma, medida pelo ACQ. O ACT, porém, não detectou tal benefício. No SGRQ apenas o domínio Atividade mostrou diferença. O questionário de qualidade de vida na DRGE não se modificou em nenhum dos grupos (tabela 7).

No GPP, houve aumento da quantidade de dias livres de sintomas (Figura 2A) e diminuição do uso de medicação de resgate ( $p=0,002$ ), mas isso não se refletiu em diminuição do número de visitas ao pronto-socorro ( $p = 0,105$ ) nem na redução das exacerbações ( $p = 0,585$ ). No GC não se detectou qualquer diferença (tabela 7).

Tabela 7 – Desfechos clínicos antes e seis meses após o início do programa de redução de peso – Análise ITT.

	GC (n=11)			GPP (n=22)		
	Inicial	Final	p*	Inicial	Final	p*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37,29 ± 1,07	36,85 ± 1,06	NS	39,68 ± 1,31	36,71 ± 1,37	<0,001 <sup>#</sup>
ACQ	2,91 ± 0,25	2,90 ± 0,16	NS	3,02 ± 0,19	2,25 ± 0,28	0,001 <sup>‡</sup>
ACT	11,18 ± 1,15	12,09 ± 0,65	NS	12,36 ± 0,72	15,82 ± 0,97	NS
SGRQ total	67,29 ± 3,37	62,42 ± 3,27	NS	63,97 ± 2,17	50,04 ± 3,53	NS
Sintomas	57,41 ± 5,97	53,85 ± 6,74	NS	59,72 ± 3,34	56,45 ± 4,86	NS
Atividade	82,43 ± 2,86	81,17 ± 2,95	NS	80,74 ± 3,14	64,39 ± 3,55	<0,001 <sup>¥</sup>
Impacto	61,65 ± 4,88	54,40 ± 4,28	NS	56,10 ± 2,60	39,46 ± 3,81	NS
GERD-HRQL	8,00 ± 2,93	10,38 ± 2,12	NS	7,28 ± 1,54	7,89 ± 1,19	NS
Medicação de resgate (dose por dia) <sup>§</sup>	3,0 (4,14)	2,0 (2,08)	NS	1,64 (2,7)	0,73 (1,82)	0,002 <sup>**</sup>

\* ANOVA \*\* Teste Mann-Whitney NS = não significante

§ Apresentado em mediana e intervalo interquartis

# p = 0.015 para comparação entre os grupos

‡ p = 0.044 para comparação entre os grupos

¥ p = 0.009 para comparação entre os grupos

### **Análise PP**

A média de redução do peso no GEPP ficou em 14,04Kg, correspondendo a 13,36% da medida inicial, o que, de novo, impactou o IMC. Mais uma vez, isso se associou à melhora clínica medida pelo ACQ e, agora, também pelo ACT. No SGRQ, tanto o escore total quanto os domínios Atividade e Impacto também melhoraram com a perda de peso (Tabela 8). O questionário de qualidade de vida na DRGE continuou sem se modificar em ambos os grupos (tabela 8).

Esses pacientes tiveram aumento da quantidade de dias livres de sintomas (Figura 2B) e diminuição do uso de medicação de resgate ( $p = 0,002$ ). O número de visitas ao pronto-socorro também se reduziu ( $p = 0,019$ ). As exacerbações continuaram sem mostrar diferença entre os grupos ( $p = 0,211$ ). No GC não se detectou qualquer diferença (tabela 8).

Tabela 8 – Desfechos clínicos antes e seis meses após o início do programa de redução de peso – Análise PP

	GC (n=11)			GEPP (n=12)		
	Inicial	Final	p*	Inicial	Final	p*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37,29 ± 1,07	36,85 ± 1,06	NS	39,88 ± 1,85	34,58 ± 1,74	<0,001 <sup>¥</sup>
ACQ	2,91 ± 0,25	2,90 ± 0,16	NS	3,04 ± 0,25	1,64 ± 0,19	<0,001 <sup>¥</sup>
ACT	11,18 ± 1,15	12,09 ± 0,65	NS	12,25 ± 1,08	17,42 ± 1,11	<0,001 <sup>#</sup>
SGRQ total	67,29 ± 3,37	62,42 ± 3,27	NS	65,12 ± 3,02	45,47 ± 4,42	<0,001 <sup>†</sup>
Sintomas	57,41 ± 5,97	53,85 ± 6,74	NS	62,41 ± 5,19	55,12 ± 7,54	NS
Atividade	82,43 ± 2,86	81,17 ± 2,95	NS	79,63 ± 4,58	59,97 ± 5,14	<0,001 <sup>†</sup>
Impacto	61,65 ± 4,88	54,40 ± 4,28	NS	57,69 ± 2,89	34,18 ± 4,71	<0,001 <sup>§</sup>
GERD-HRQL	8,00 ± 2,93	10,38 ± 2,12	NS	8,20 ± 2,26	8,50 ± 1,55	NS
Medicação de resgate (dose por dia) <sup>§</sup>	3,0 (4,14)	2,0 (2,08)	NS	1,64 (2,7)	0,73 (1,82)	0,002 <sup>**</sup>

\* ANOVA \*\* Teste Mann-Whitney NS = não significante

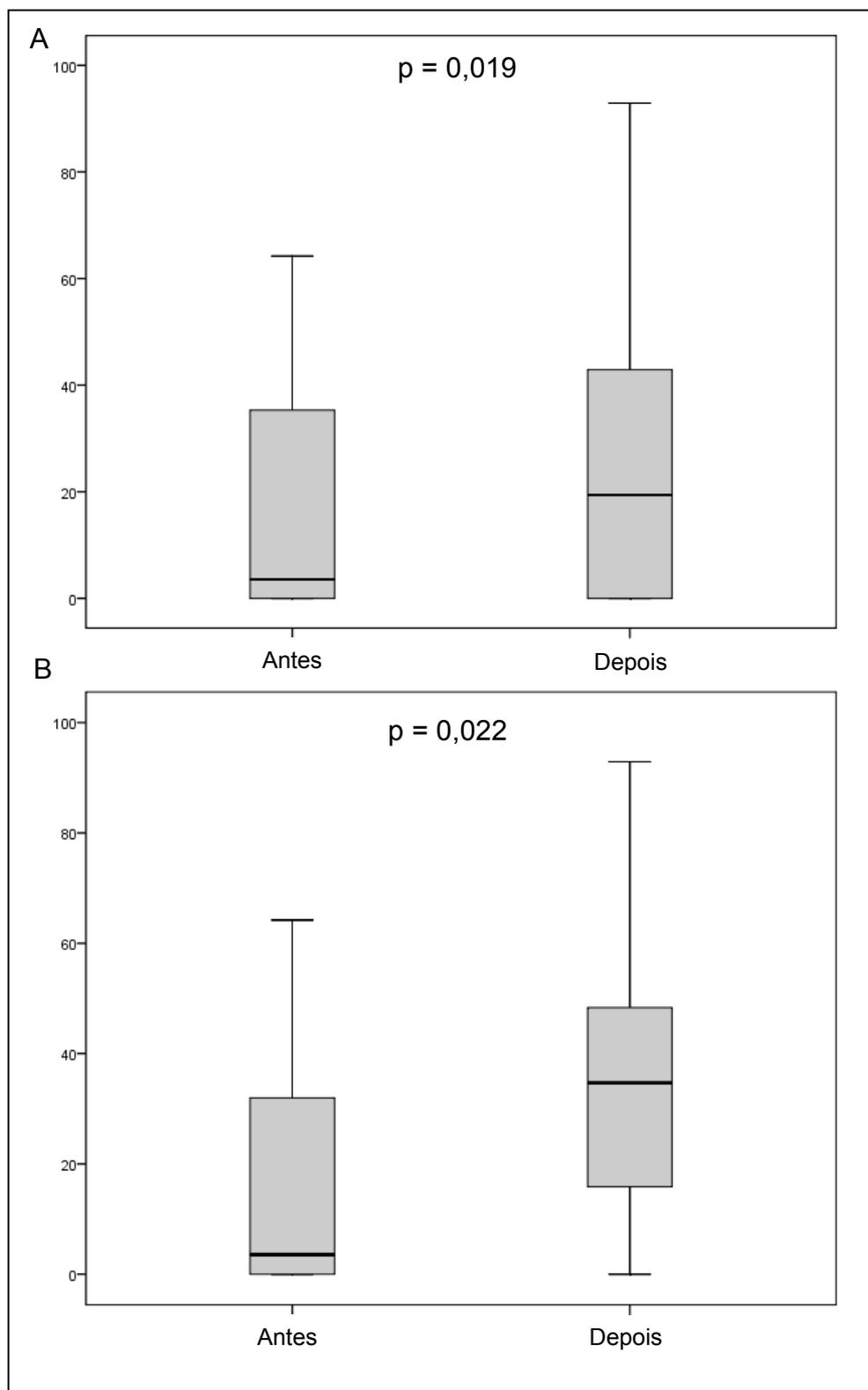
§ Apresentado em mediana e intervalo interquartis

¥ p < 0.001 para comparação entre os grupos

# p = 0.024 para comparação entre os grupos

† p = 0.011 para comparação entre os grupos

Figura 2 – Porcentagem de dias livres de sintomas antes e depois da redução do peso



(A = análise ITT e B = análise PP)

### ***4.3 Efeitos da redução do peso sobre a função pulmonar***

O comportamento da função pulmonar está apresentado na tabela 9. A CVF aumentou significativamente no GEPP (análise PP) e no GPP (análise ITT) e manteve-se inalterada no GC. As demais medidas não apresentaram alterações ao longo do período de estudo.

Tabela 9 – Função pulmonar antes e seis meses após o início do programa de redução de peso.

	CG (n=11)			GEPP <sup>‡</sup> (n=22)			GPP <sup>§</sup> (n=12)		
	Início	Final	p*	Início	Final	p*	Início	Final	p*
VEF1 (L)	1,64 ± 0,13	1,67 ± 0,12	NS	1,85 ± 0,15	2,01 ± 0,15	NS	1,89 ± 0,10	2,02 ± 0,10	NS
VEF1 (%)	59,2 ± 4,2	61,5 ± 3,2	NS	64,08 ± 3,35	70,00 ± 4,89	NS	65,7 ± 2,7	70,6 ± 3,2	NS
CVF (L)	2,55 ± 0,11	2,48 ± 0,12	NS	2,92 ± 0,17	3,16 ± 0,16	<b>0.002*</b>	2,82 ± 0,12	2,98 ± 0,12	<b>0.004<sup>&amp;</sup></b>
CVF (%)	74,5 ± 1,5	74,4 ± 2,0	NS	82,42 ± 3,16	87,75 ± 2,99	NS	80,5 ± 2,8	84,1 ± 2,6	NS
VEF1/CVF	0,64 ± 0,04	0,67 ± 0,03	NS	0,64 ± 0,03	0,64 ± 0,04	NS	0,67 ± 0,02	0,68 ± 0,02	NS
FEF 25-75% (L)	1,08 ± 0,18	1,09 ± 0,15	NS	1,13 ± 0,21	1,32 ± 0,23	NS	1,21 ± 0,15	1,39 ± 0,15	NS
FEF 25-75% (%)	37,6 ± 6,3	39,18 ± 5,39	NS	36,75 ± 5,70	44,92 ± 6,78	NS	39,4 ± 4,0	44,5 ± 4,1	NS
CI (L)	2,16 ± 0,11	2,03 ± 0,17	NS	2,49 ± 0,17	2,45 ± 0,19	NS	2,43 ± 0,11	2,40 ± 0,13	NS
CI (%)	96,7 ± 5,6	93,5 ± 7,5	NS	109,00 ± 6,08	103,42 ± 7,25	NS	108,0 ± 4,3	104,3 ± 5,1	NS
CPT (L)	5,54 ± 0,29	5,22 ± 0,19	NS	5,70 ± 0,26	5,80 ± 0,36	NS	5,30 ± 0,20	5,51 ± 0,25	NS
CPT (%)	111,2 ± 3,3	107,2 ± 4,5	NS	113,50 ± 4,71	111,92 ± 4,76	NS	106,5 ± 3,8	108,53 ± 3,6	NS
VRE (L)	0,44 ± 0,07	0,38 ± 0,07	NS	0,40 ± 0,09	0,73 ± 0,17	NS	0,43 ± 0,09	0,57 ± 0,12	NS
VRE (%)	41,1 ± 6,6	33,9 ± 6,1	NS	35,75 ± 11,60	63,67 ± 19,45	NS	36,6 ± 9,0	48,5 ± 13,3	NS

Continuação da Tabela 9

	CG			GEPP <sup>‡</sup>			GPP <sup>§</sup>		
	Início	Final	p*	Início	Final	p*	Início	Final	p*
VR (L)	2,96 ± 0,28	2,69 ± 0,19	NS	2,80 ± 0,26	2,62 ± 0,32	NS	2,45 ± 0,18	2,52 ± 0,21	NS
VR (%)	186,4 ± 13,7	171,0 ± 14,0	NS	168,33 ± 10,60	158,75 ± 17,54	NS	153,0 ± 8,4	156,3 ± 11,6	NS
VR/CPT	0,53 ± 0,03	0,51 ± 0,03	NS	0,49 ± 0,03	0,44 ± 0,03	NS	0,45 ± 0,02	0,45 ± 0,02	NS
Raw (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	4,69 ± 0,58	4,10 ± 0,54	NS	3,44 ± 0,40	3,63 ± 0,39	NS	3,63 ± 0,33	4,78 ± 0,42	NS
Raw (%)	257,5 ± 31,0	220,4 ± 29,0	NS	188,00 ± 21,17	202,75 ± 20,57	NS	196,8 ± 17,7	207,8 ± 22,2	NS
Gaw (L/s/ cmH <sub>2</sub> O)	0,16 ± 0,03	0,09 ± 0,02	NS	0,16 ± 0,03	0,09 ± 0,01	NS	0,16 ± 0,02	0,10 ± 0,02	NS
Gaw (%)	31,8 ± 6,6	43,2 ± 8,1	NS	42,33 ± 6,80	43,08 ± 6,79	NS	41,7 ± 4,6	44,5 ± 5,9	NS

\*ANOVA  $\neq$  p = 0.006 para comparação entre os grupos & p = 0.017 para comparação entre os grupos

‡ Análise PP

§ Análise ITT

(CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF1 = Volume Expiratório Forçado 1s; FEF 25-75 = Fluxo Expiratório Forçado 25-75%; CI = Capacidade Inspiratória; CPT = Capacidade Pulmonar Total; VRE = Volume de Reserva Expiratório; VR = Volume Residual; Raw = Resistência de vias aéreas; Gaw = Condutância de vias aéreas)

#### ***4.4 Efeitos da redução do peso sobre os marcadores inflamatórios***

Os marcadores inflamatórios de vias aéreas e a dose de metacolina necessária para causar queda de 20% do VEF1 basal (PD<sub>20</sub>) não se modificaram ao longo do estudo (tabela 10). A leptina apresentou redução em ambos os grupos quando comparados com o momento inicial (p=0,013), porém não foram diferentes entre os grupos. A IgE, PCR, eotaxina e TGF-β1 não se alteraram (tabela 11).

Tabela 10 – Responsividade brônquica e marcadores inflamatórios de vias aéreas

	CG (n=11)			GEPP (n =12)			GPP (n =22)		
	Inicial	Final	p*	Inicial	Final	p*	Inicial	Final	p*
PD <sub>20</sub> <sup>&amp;#</sup>	0,35 (0,36)	0,89 (2,58)	NS	1,10 (2,65)	2,30 (13,55)	NS	0,60 (2,05)	1,07 (1,88)	NS
NOex	20,1 ± 4,9	19,3 ± 3,2	NS	19,6 ± 3,7	26,8 ± 5,2	NS	25,1 ± 3,1	30,8 ± 3,3	NS
Escarro induzido									
Eosinófilos	11,9 ± 3,9	12,5 ± 3,2	NS	15,0 ± 4,9	14,4 ± 4,7	NS	13,9 ± 2,8	16,1 ± 2,9	NS
Neutrófilos	41,7 ± 4,0	53,6 ± 4,1	NS	40,2 ± 5,8	41,9 ± 7,3	NS	40,3 ± 4,4	45,1 ± 5,0	NS
Linfócitos <sup>&amp;</sup>	3,0 (4,0)	3,0 (4,0)	NS	2,0 (4,0)	2,0 (2,0)	NS	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)	NS
Macrófagos	20,3 ± 4,6	12,5 ± 3,4	NS	17,4 ± 3,1	17,3 ± 3,9	NS	15,4 ± 1,8	14,1 ± 2,4	NS
Céls. Epiteliais	22,4 ± 5,9	17,7 ± 5,3	NS	24,4 ± 6,5	23,8 ± 6,3	NS	27,9 ± 5,6	21,9 ± 4,7	NS

\*ANOVA

<sup>&</sup>Expresso em mediana e intervalo interquartis e analisados pelo teste Mann-Whitney

# N = 10 no GEPP e N = 20 no GPP, pois dois pacientes tinham menos de 50% de VEF1

(PD20 – Dose de metacolina necessária para diminuir 20% do VEF1, NOex = Óxido Nítrico)

Tabela 11 – Marcadores inflamatórios sistêmicos

	GC (n=11)			GEPP (n=12)			GPP (n=22)		
	Inicial	Final	p	Inicial	Final	p	Inicial	Final	P
IgE	409,1 ± 107,0	507,5 ± 124,3	NS	268,5 ± 62,0	292,8 ± 80,7	NS	382,8 ± 56,7	339,9 ± 53,4	NS
PCR	10,3 ± 2,6	15,0 ± 4,3	NS	8,5 ± 2,4	9,3 ± 2,4	NS	9,8 ± 1,4	11,7 ± 2,0	NS
Leptina	52,7 ± 5,3	41,4 ± 7,2	NS	66,2 ± 10,0	37,9 ± 5,8	NS	59,5 ± 6,8	45,8 ± 5,2	NS
Eotaxina	116,1 ± 28,8	118,15 ± 23,86	NS	101,6 ± 25,2	106,1 ± 23,4	NS	98,3 ± 20,0	89,7 ± 14,8	NS
TGFβ1 <sup>&amp;</sup>	2652,5 (311,7)	2482,7 (2688,6)	NS	2620,8 (287,8)	2658,8 (2529,1)	NS	2684,6 (327,1)	2759,2 (2527,7)	NS

Tabela 11 – Marcadores inflamatórios sistêmicos

\*ANOVA

<sup>&</sup>Expresso em mediana e intervalo interquartis e analisados pelo teste Mann-Whitney

(IgE = Imunoglobulina E, PCR = Proteína C Reativa, TGFβ1 = Fator de Crescimento β1)

## 5 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que, em pacientes obesos com asma de difícil controle, o tratamento clínico da obesidade melhora o controle da asma. Esses dados estendem à asma grave os resultados já demonstrados em pacientes leves a moderados<sup>85, 90</sup>. Que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro a avaliar os efeitos do emagrecimento em asmáticos de difícil controle. Dentre os poucos trabalhos prospectivos já publicados sobre o tema, a população analisada sempre consistiu de indivíduos com asma leve a moderada<sup>84-94</sup>. O único que considerou asmáticos de difícil controle, apresentando os efeitos da obesidade foi o de Van Veen *et al*<sup>104</sup>; porém foi um estudo transversal com objetivo de comparar o padrão da inflamação das vias aéreas em asmáticos de difícil controle obesos *versus* não obesos.

### 5.1 População estudada

Nossos pacientes realmente tinham uma doença grave e pouco responsiva ao tratamento. A grande maioria foi recrutada de um grupo de pacientes que já haviam participado de um estudo prévio do nosso grupo<sup>34</sup>, no qual eles foram rigorosamente seguidos e avaliados durante um período de quatro meses, sem, no entanto, conseguirem atingir o controle da asma. Quando foram incluídos no atual estudo, todos passaram novamente por um

período de *run-in* de três meses (relativamente prolongado para os padrões usados em trabalhos com asmáticos), durante o qual foram vistos, no mínimo, quinzenalmente. Aqueles que tivessem alguma exposição inalatória de risco foram afastados e as comorbidades passíveis de tratamento também foram corrigidas. A aderência à terapêutica foi testada a cada consulta. É importante destacar que todos os pacientes do ambulatório do Hospital das Clínicas tinham acesso gratuito ao tratamento da asma desde o ano de 2004, quando foi instituído o Programa de Medicamentos Especiais do Ministério da Saúde. Esse fato contribuiu para aumentar a aderência visto que a maioria da nossa população é constituída de indivíduos de baixa renda.

Mesmo com a disponibilidade das medicações, a não adesão ao tratamento continua sendo um dos principais fatores para a falta de controle da asma e, portanto, um alvo a ser perseguido sempre. Dados de um estudo que avaliou a aderência entre 405 adultos com asma mostrou que apenas 50% usavam corticoides inalatórios de forma regular, mesmo sendo portadores de asma persistente. Os que não usavam corretamente a medicação foram exatamente aqueles que tiveram mais idas ao pronto-socorro e maior necessidade de uso de corticoide oral. Nesse grupo, a taxa de hospitalização dobrou a cada aumento de 25% no tempo em que o paciente passava sem o corticoide inalatório<sup>105</sup>. No Brasil, os dados não são diferentes e a taxa de aderência ficou em 51,9%<sup>106</sup>.

O julgamento clínico, o registro do uso da medicação feito pelo paciente ou por familiares, a pesagem digital dos dispositivos, dosadores eletrônicos,

controle de dispensação de medicação e monitoramento bioquímico são formas de checar a adesão ao tratamento, tendo suas vantagens e desvantagens<sup>107</sup>. Então, além do julgamento clínico que já era feito habitualmente em todas as consultas médicas, nós passamos a ser os responsáveis pela dispensação da medicação para esses indivíduos e não mais a farmácia central, como era habitual. Dessa forma nós tínhamos o controle de quanto foi entregue e qual era o prazo para que o paciente novamente precisasse da medicação de manutenção e também do tratamento de resgate. Os pacientes também eram orientados a nos devolver os frascos de medicação vazios para que nós confirmássemos o uso completo da medicação.

Nós não identificamos pacientes não aderentes ao tratamento durante todo o período em que foram acompanhados. Já sabíamos, previamente, que a maioria desses indivíduos tinha boa aderência<sup>34</sup> e dessa forma imaginamos que as nossas análises não tiveram vieses secundários à má adesão ao tratamento.

O nosso grupo de pacientes foi constituído predominantemente por mulheres, com asma de início precoce, pouco responsiva ao tratamento mesmo quando foram usadas altas doses de corticoides inalatórios, com má qualidade de vida relacionada à saúde, limitação funcional, níveis elevados de IgE e uma marcada inflamação eosinofílica nas vias aéreas. Essas características são bastante semelhantes às encontradas em um dos subgrupos (*cluster 5*) mostrados por Moore *et al*<sup>108</sup> em um trabalho cujo objetivo foi identificar fenótipos distintos numa parte da coorte do *Severe*

*Asthma Research Program* (SARP). Este subgrupo era constituído principalmente por mulheres, com asma iniciada por volta dos 21 anos, a maioria obesa, com função pulmonar reduzida, que não atingia a normalidade mesmo após o uso do broncodilatador. Setenta e oito por cento usavam altas doses de CSI e formavam o grupo que mais tiveram visitas ao pronto-socorro, internações hospitalares e internações em UTI e que cursavam com o maior número de comorbidades.

Comparando com os subgrupos do trabalho de Haldar *et al*<sup>33</sup>, nossos pacientes se assemelham ao *cluster* de indivíduos com asma de início precoce, com predomínio de atópicos (*cluster 1*). Esse grupo também se caracterizou por maior comprometimento funcional e mais sintomas, apesar do uso de altas doses de CSI.

A principal diferença da nossa população para os *clusters* desses dois estudos é a inflamação eosinofílica muito marcada que detectamos. A média da porcentagem de eosinófilos no escarro no *cluster 5* do estudo de Moore *et al*<sup>108</sup> foi de 1,2%. No trabalho de Haldar *et al*<sup>33</sup> existia um subgrupo com grande quantidade de eosinófilos no escarro (*cluster 4*), muito diferente da nossa população, pois predominavam homens, com asma de início tardio e com pouca sintomatologia. No entanto, ao avaliar pacientes com asma refratária, observou-se a elevação do número de eosinófilos no escarro no *cluster 1* (média de 4,2%), mas ainda bem abaixo do valor encontrado em nossa população, que foi mais de 11%.

## **5.2 Desfechos clínicos**

Confirmando a esperada dificuldade em aderir ao programa de redução de peso, somente 12 dos 22 pacientes randomizados para o grupo intervenção conseguiram atingir a nossa meta de perder, no mínimo, 10% do peso inicial. Mesmo assim, tanto na análise ITT quanto na PP houve uma variação negativa significativa do IMC. Como o nosso objetivo inicial foi avaliar qual o impacto que a perda de peso traria na asma, a partir de agora passaremos a nos referir apenas aos resultados oriundos da análise PP. Entendemos que na análise ITT podemos ter vieses na hora da interpretação dos resultados visto que tivemos pacientes randomizados para o grupo intervenção, cuja variação de peso ao longo do estudo foi próxima de zero.

A redução de peso nos pacientes do GEPP se associou com diminuição do escore de ACQ em mais de meio ponto (limite a partir do qual a mudança é considerada clinicamente significativa) e ao aumento do ACT em mais de quatro pontos, mínimo necessário para considerar uma mudança como relevante. Esses escores são amplamente aceitos como marcadores do controle da asma, porém foram pouco utilizados nos estudos que avaliam obesos, talvez porque a população desses trabalhos sempre foi de pacientes leves a moderados. Os dois estudos que avaliaram tais escores (um com o ACQ<sup>93</sup> e outro com o ACT<sup>91</sup>) foram de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e ambos mostraram resultados semelhantes aos nossos.

O melhor controle da asma se fez acompanhar de um aumento do número de dias livres de sintomas, menor necessidade de medicação de resgate e menor número de idas ao pronto-socorro por causa de crises de asma. Isso impactou positivamente a qualidade de vida medida pelo SGRQ, que variou mais de quatro pontos (limite para que a mudança seja considerada clinicamente significativa) e foi estatisticamente melhor nos domínios atividade e impacto e também no escore total. O domínio sintomas, apesar de só o GEPP ter apresentado variação maior do que quatro pontos, não encontrou diferença estatística.

Em se tratando de asmáticos de difícil controle, esses resultados são expressivos, visto que esses pacientes habitualmente já se encontram no ápice da pirâmide do tratamento da asma, usando uma associação de drogas, por vezes com corticoides sistêmicos de uso crônico, mesmo assim mantendo sintomas. Mostramos que a porcentagem de dias livres de sintomas no início do estudo era próxima de zero, ou seja, todos os dias os pacientes tinham sintomas de asma. Após a perda de peso, essa taxa passou a ser de quase 40% dos dias sem sintomas.

Não podemos relacionar essa melhora à diminuição do refluxo gastroesofágico já que o escore GERD-HRQL não variou ao longo do período de tratamento. Esse questionário avalia a qualidade de vida relacionada com a DRGE. Concordamos que essa não é a melhor forma de avaliar a presença de refluxo mas, para minimizar ao máximo os efeitos da DRGE nos desfechos avaliados, no início do estudo todos os pacientes passaram a usar um inibidor de bomba de prótons em dose máxima (80mg

de omeprazol por dia) e receberam orientações a respeito das medidas comportamentais antirrefluxo. Assim, mesmo os pacientes assintomáticos receberam o tratamento.

O interesse na relação entre DRGE e asma é antigo e surgiu de observações de que a prevalência da primeira é bastante elevada em asmáticos<sup>49</sup> e da interpretação de resultados de trabalhos pequenos e nem sempre controlados que mostravam um efeito positivo da medicação antirrefluxo no controle da asma<sup>109, 110</sup>. Os últimos estudos sobre o tema, no entanto, têm falhado em confirmar tais achados<sup>56, 111</sup>, trazendo mais discussão sobre o assunto.

Em se tratando de pacientes obesos, sabe-se que eles também têm mais refluxo que pacientes com peso normal, sugerindo que a DRGE possa explicar o aumento da incidência de asma em obesos<sup>112</sup>. Os estudos prévios de asmáticos obesos submetidos à redução de peso não contemplam desfechos que relacionem DRGE e asma. O nosso trabalho, apesar de não ter sido delineado para esse fim, mostra que a melhora do controle da asma não parece relacionada à diminuição do refluxo.

É fato que muitos pacientes com asma que têm DRGE necessitam do tratamento para ambas as doenças, independentemente do efeito que a melhora de uma cause sobre a outra. Porém, questionamentos importantes surgem quando se considera a necessidade de tratamento para DRGE em pacientes assintomáticos dessa patologia, mas com asma não controlada, pois uma das teorias é que a simples presença do conteúdo gástrico no esôfago já seja capaz de causar broncoespasmo e piorar a asma<sup>52</sup>. Para

tentar responder a esse questionamento, conduziu-se um trabalho com asmáticos não controlados, apesar do uso de CSI, que tivessem mínimos sintomas de refluxo ou fossem assintomáticos. Eles foram randomizados para receber esomeprazol em doses máximas ou placebo e foram avaliados quanto ao controle da asma após seis meses de tratamento. Ao final do estudo, percebeu-se que não havia diferença nos desfechos de asma que foram medidos, com os pacientes permanecendo com a asma não controlada. Havia um subgrupo de pacientes (40% do total) cuja pHmetria de 24 horas foi compatível com DRGE, mesmo assim não se identificaram efeitos benéficos do tratamento do refluxo sobre o controle da asma.

Assim, apesar da alta prevalência da DRGE em asmáticos e em obesos, não podemos concluir que a melhora clínica apresentada por nossos pacientes ocorreu pela diminuição do refluxo gastroesofágico.

### ***5.3 Função Pulmonar***

Os nossos achados de função pulmonar estão em linha com os dados existentes na literatura até o momento. Os estudos envolvendo asmáticos obesos que avaliaram esses parâmetros são unânimes em mostrar que a redução de peso se associa com aumento dos valores medidos de CVF<sup>85, 88, 91, 93, 94, 113</sup>. Diferentemente deles, nós não observamos mudanças no VEF1.

A maioria desses trabalhos aconteceu em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, o que, indiscutivelmente, trouxe uma perda de peso muito

mais expressiva. Santana *et al*<sup>114</sup> já haviam demonstrado que, mesmo em pacientes não asmáticos, a redução do peso está associada à melhora de parâmetros de função pulmonar, especialmente na CVF e no VEF1. Essa melhora foi mais pronunciada nos pacientes cujo IMC inicial era mais elevado, pois foram os indivíduos que mais perderam peso. Nesses pacientes, para cada 10Kg/m<sup>2</sup> de redução do IMC havia um ganho de 150mL na CVF e 105mL no VEF1.

A obesidade está associada a uma importante anormalidade respiratória, que influencia os valores medidos na função pulmonar. A complacência do sistema respiratório encontra-se diminuída nos obesos<sup>115</sup>. Isso ocorre secundariamente a uma maior volemia nos vasos pulmonares que esses pacientes apresentam e à diminuição da complacência da parede torácica, devido ao acúmulo de gordura no pâncreo adiposo do tórax e no abdômen<sup>116</sup>. Essas duas modificações fisiológicas dos obesos também estão associadas a aumento da resistência de vias aéreas já que também causam redução da luz da via aérea<sup>116, 117</sup>. Desta forma, a redução de peso aumentaria a complacência por excluir tais fatores e estaria associada com melhora dos valores de CVF e VEF1.

Outra alteração bastante comum em indivíduos obesos é a redução do VRE, com o VR se mantendo inalterado, fazendo a CRF também diminuir. No nosso estudo percebemos a redução do VRE, porém encontramos uma elevação do VR. O fato de termos estudado uma população de asmáticos bastante graves justifica tais achados, já que são pacientes com maior probabilidade de apresentarem aprisionamento aéreo devido ao aumento da

resistência causado pela própria fisiopatologia da asma. A explicação para esses achados está no fato de que obesos e também asmáticos parecem ter um volume de fechamento mais elevado<sup>118</sup>. Esse volume representa o momento no qual o ar do final da expiração passa a não mais ser expirado devido ao fechamento completo das vias mais distais. Com isso acontecendo em volumes maiores, o VRE torna-se progressivamente menor, já que o VR quase não se altera. Então, se a redução do peso reduzir o volume de fechamento, o paciente terá mais tempo para expirar até que se atinja o ponto do colapso das vias aéreas e isso se refletirá nas medidas de CVF, principalmente, mas também de VEF1<sup>85</sup>. Pensando nessa teoria, podemos imaginar que não encontramos diferenças no VRE e no VEF1 pelo fato de a perda de peso que nossos pacientes apresentaram não ter sido suficiente para suplantarmos a intensidade do processo inflamatório de vias aéreas que eles demonstram devido à asma, o que fez perpetuar o volume de fechamento alto.

#### ***5.4 Hiperresponsividade brônquica***

A HRB medida pela dose de metacolina necessária para causar queda de 20% do VEF1 não se modificou ao longo de nosso estudo. De fato, nossos pacientes, em sua grande maioria, necessitaram de pequenas doses de metacolina para atingirem a queda preconizada no teste de

broncoprovocação (BP), denotando novamente a gravidade da população estudada.

Existe muita controvérsia sobre o impacto da obesidade no desenvolvimento da HRB. Estudos fisiológicos já foram capazes de mostrar que indivíduos normais, quando submetidos a condições que simulavam obesidade, apresentavam maior reatividade brônquica. Wang *et al*<sup>116</sup> avaliaram a reatividade brônquica à metacolina em oito voluntários de peso normal e sem doenças pulmonares. Estes usaram compressores pneumáticos nos membros inferiores para aumentar a volemia pulmonar e uma cinta no tronco que imitava o peso que o tecido adiposo de uma pessoa com IMC de 32Kg/m<sup>2</sup> exerce sobre a caixa torácica. Sob essas condições, eles realizaram provas de função pulmonar e foram submetidos a uma BP. Os resultados mostraram que a aplicação combinada da compressão pneumática e da cinta torácica causou diminuição do VRE, da CRF e da CPT. O VEF1 e a CVF também diminuíram e determinaram a máxima resposta à metacolina. Em linha com esses achados, Torchio *et al*<sup>119</sup> realizaram BP em 41 sujeitos saudáveis com IMC que variava de 20Kg/m<sup>2</sup> a 56Kg/m<sup>2</sup> e encontraram que a dose de metacolina para causar uma diminuição de 50% no VEF1 desse grupo era inversamente proporcional ao IMC. Litonjua *et al*<sup>120</sup>, por sua vez, conduziram um estudo de caso-controle, no qual mostraram que níveis elevados de IMC se correlacionavam positivamente ao aparecimento de HRB. Nesse trabalho, os autores avaliaram apenas pacientes que tinham, pelo menos, dois exames de BP realizados ao longo do período de tempo analisado e consideraram como

casos aqueles que tinham BP inicial negativa e a segunda positiva e, como controles, os que tinham as duas broncoprovocações negativas. Procedeu-se, então, a uma análise multivariada que identificou o IMC > 29,4Kg/m<sup>2</sup> como fator de risco para o desenvolvimento da HRB. Outros autores também já documentaram que o excesso de peso está relacionado com o desenvolvimento da HRB. É o caso de Celedon *et al*<sup>121</sup>, estudando uma população de cerca de 7.000 chineses, na qual o efeito da obesidade ocorreu predominantemente em mulheres; de Chinn *et al*<sup>122</sup> que avaliaram mais de 10.000 pacientes em um estudo multicêntrico europeu, no qual o predomínio do efeito foi em homens; e Sood *et al*<sup>123</sup> que analisaram mais de 1.700 sujeitos e perceberam que a obesidade esteve associada com o desenvolvimento da HRB, sendo que esse efeito só ocorreu nos não asmáticos.

Em contraposição a esses trabalhos, Schachter *et al*<sup>124</sup>, avaliando cerca de 1.900 pacientes de três coortes diferentes, não foram capazes de detectar que a obesidade era fator de risco para HRB, apesar de ter se correlacionado positivamente ao diagnóstico de asma. Da mesma forma, Bustos *et al*<sup>125</sup>, em um estudo de cerca de 1.200 pacientes, também não encontraram tal associação.

A avaliação prospectiva da HRB em asmáticos obesos que perderam peso é muito pouco estudada e os resultados continuam conflitantes. Antes do nosso trabalho, apenas dois estudos haviam sido publicados a respeito do assunto. No primeiro, Aaron *et al*<sup>90</sup> analisaram 58 mulheres (24 delas tinham asma) as quais foram submetidas a um programa clínico de redução

do peso que durou seis meses. Elas perderam em média 20kg durante o período e isso se associou à melhora dos valores de VEF1 e CVF e também a uma melhor qualidade de vida, mas a HRB não se modificou ( $p=0,23$ ). Já o trabalho de Dixon *et al*<sup>93</sup>, que avaliou o comportamento de diversos parâmetros relacionados à asma em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, mostrou que havia uma redução da concentração de metacolina necessária para induzir a queda de 20% do VEF1 ( $PC_{20}$ ). Uma análise *post hoc* mostrou que essa melhora só ocorrera no grupo de asmáticos não atópicos— considerados como aqueles com IgE normal ( $IgE < 100UI/mL$ ).

Especulamos que, pelo menos, três podem ser as explicações para essa diferença entre os resultados. Primeiro, nos estudos com medidas clínicas, a perda de peso foi bem menor do que a observada quando se usou a cirurgia bariátrica. Logo, se a intensidade da redução de peso for fator determinante para a melhora da HRB, esses trabalhos podem não ter potência para detectar tal efeito. Corroborando essa hipótese, um estudo publicado recentemente com indivíduos submetidos à bariátrica também mostrou redução da HRB<sup>94</sup>. Segundo, se o *status* de atopia for o principal determinante para o efeito benéfico na HRB, nós possivelmente não tivemos um resultado positivo pelo fato de nossa população ter sido composta, predominantemente, de alérgicos. A média de IgE dos nossos pacientes foi de mais de 400UI/mL no GC e mais de 380UI/mL no GPP. Isso é quase o triplo da que foi anotada por Dixon *et al*<sup>93</sup>. Na nossa população apenas cinco sujeitos tinham IgE menor do que 100UI/mL, novamente bem aquém do observado por Dixon *et al*<sup>93</sup>. Como alguns estudos têm sugerido que a

relação de asma com obesidade parece ser mais importante em pacientes não atópicos<sup>126, 127</sup>, é intuitivo pensar que a HRB melhore de forma mais importante nesse grupo de pessoas, porém essa é uma afirmativa que ainda carece de confirmação com novos e maiores trabalhos. A terceira e totalmente especulativa hipótese para a melhora da HRB quando asmáticos são submetidos a cirurgia bariátrica é que, em decorrência do procedimento cirúrgico, produzam-se moléculas benéficas na asma, assim como já se demonstrou que tais modificações do trânsito intestinal estão associadas com a produção de substâncias novas que têm efeitos benéficos em doenças como o diabetes.

### ***5.5 Marcadores inflamatórios de vias aéreas***

Os marcadores inflamatórios de vias aéreas são alvos de grande interesse quando o assunto é asma e obesidade. Isso ocorre porque hoje sabemos que tanto a asma quanto a obesidade são doenças inflamatórias. Assim, como o NOex, cada vez mais utilizado como marcador de inflamação de vias aéreas em asmáticos, principalmente em atópicos, também se tornou objeto de pesquisa em populações de asmáticos obesos, pois uma das teorias é que a obesidade, por seu componente inflamatório, intermediaria o surgimento de uma reação inflamatória na via aérea, culminando no aparecimento da asma<sup>128</sup>.

A avaliação do NOex em obesos é bastante limitada e controversa na literatura. Alguns estudos transversais dão conta que os valores do NOex são diretamente proporcionais ao IMC<sup>129, 130</sup> enquanto outros não conseguem identificar qualquer relação do NOex com o IMC<sup>131</sup>. Quando se avaliam especificamente os asmáticos, Kazaks *et al*<sup>129</sup> mostraram que o NOex não tem qualquer relação com o IMC. Porém, Berg *et al*<sup>132</sup>, analisando um grande número de indivíduos com asma, observaram uma correlação negativa entre o IMC e o NOex, ou seja, os asmáticos obesos apresentavam um menor valor de NOex, quando comparados com os não obesos.

Poucos são os estudos que pesquisaram prospectivamente o comportamento do NOex em asmáticos obesos. Maniscalco *et al*<sup>91</sup> compararam 12 mulheres asmáticas submetidas à cirurgia bariátrica a 10 pacientes obesas, mas não operadas, e observaram que, entre outras coisas, o NOex não se modificou com a redução de peso e permaneceu semelhante ao grupo controle. Já Lombardi *et al*<sup>133</sup>, também usando pacientes com redução de peso induzida por cirurgia, mostraram que havia diminuição dos níveis de NOex em 4,86ppb no grupo tratado (p=0,04).

Nós também não observamos mudanças nos valores de NOex com a perda de peso. O que nos chamou a atenção em nossa população foram os valores basais de NOex aquém do que esperávamos para a magnitude da eosinofilia do escarro<sup>134</sup>, e por serem pacientes com asma não controlada, predominantemente alérgicos – grupo em que o NOex é mais efetivo<sup>135</sup>. O NOex é um marcador indireto da inflamação de vias aéreas e aumenta nos episódios de exacerbação da asma. Valores acima de 35ppb são

frequentemente usados em trabalhos para identificar os pacientes que estão com asma fora de controle<sup>136</sup>. Por isso termos nos surpreendido com valores em torno de 20ppb no início do estudo. Uma possibilidade para explicar tal achado seria que o NOex estaria reduzido não por diminuição da produção, mas por aumento tanto do metabolismo do óxido nítrico na via aérea, que pode ser secundário, por exemplo, quanto do estresse oxidativo causado pela obesidade.

Sobre a celularidade do escarro induzido, o primeiro aspecto que merece consideração é o fato de termos pacientes com níveis persistentemente elevados de eosinófilos a despeito do uso de altas doses de CSI.

Essa característica já foi demonstrada em alguns estudos<sup>137-139</sup> e tem sido, inclusive, utilizada para caracterizar novos fenótipos de pacientes com asma<sup>33, 140</sup>. A persistência dos eosinófilos na via aérea está associada com remodelamento de vias aéreas, piora progressiva da função pulmonar e casos de asma quase fatal<sup>141</sup>. Várias são as hipóteses para explicar tal característica. A resistência aos corticoides é a mais discutida, porém a dificuldade de acesso das medicações às regiões das pequenas vias aéreas, onde o processo inflamatório persiste ou às vias aéreas superiores como os seios paranasais também podem fazer parte desse processo<sup>142</sup>. Outro aspecto que não pode deixar de ser considerado é que a dose e a via de administração podem não estar adequadas. Tem Brinke *et al*<sup>142</sup> demonstraram que pacientes que persistiam com eosinófilos no escarro maior que 2%, apesar de usarem doses elevadas de CSI ou até de

prednisona por via oral, tiveram sua eosinofilia reduzida a praticamente zero após 15 dias de uma dose elevada de triancinolona intramuscular. Nós realmente não podemos definir qual o motivo de termos tido pacientes com níveis tão altos de eosinófilos.

Por outro lado, o comportamento da celularidade do escarro ao longo do tempo foi semelhante ao do único estudo que também avaliou de forma prospectiva esse parâmetro em asmáticos submetidos à perda de peso, isto é, que não se modificou<sup>93</sup>. De fato, em estudos transversais<sup>71, 143</sup>, não se observou qualquer interferência do IMC sobre a celularidade nas vias aéreas, então era de se esperar que a perda de peso não imputasse qualquer mudança a esses marcadores.

### **5.6 Marcadores séricos**

Várias publicações sugerem que a obesidade possa alterar a fisiologia pulmonar devido à secreção de diversas citocinas<sup>46, 144</sup>. Algumas dessas substâncias têm efeitos pró-inflamatórios e determinam que a obesidade esteja associada a um leve “estado de inflamação crônica”<sup>71</sup>. Citocinas inflamatórias também desempenham um papel central na patogênese da asma e, embora se acredite que, no caso da asma, tais moléculas atuem exclusivamente na via aérea, na obesidade já se comprovou que a atuação delas é sistêmica.

Muitas foram estudadas por Sutherland *et al*<sup>71</sup> em um trabalho no qual eles compararam um longo perfil de citocinas séricas e do sobrenadante do escarro induzido de quatro grupos de pacientes. Os indivíduos eram asmáticos obesos, asmáticos não obesos, obesos não asmáticos e normais (não asmáticos e não obesos). Os resultados mostraram que a obesidade não influenciou os níveis de nenhuma das moléculas estudadas que foram IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$ , INF-gama. Outros trabalhos em humanos também falharam em encontrar diferenças nos níveis de citocinas quando se comparam asmáticos obesos com não obesos<sup>131, 145</sup>.

Em nossa pesquisa, decidimos avaliar componentes do processo inflamatório da asma que também tinham parte de sua produção no tecido adiposo.

A eotaxina é uma citocina normalmente secretada por células epiteliais das vias aéreas. Recentemente, investigações realizadas em animais e em humanos providenciaram evidências de que a eotaxina pode ser secretada também pelo tecido adiposo. Vasudevan *et al*<sup>146</sup> compararam os níveis de RNAm para eotaxina dos adipócitos com os níveis sanguíneos desta citocina em obesos e não obesos e concluíram que os primeiros tinham níveis significativamente maiores de ambas as moléculas em estudo. Quando se avaliaram indivíduos obesos que perderam peso, observou-se uma redução paralela da concentração plasmática de eotaxina. A importância desta citocina em asmáticos está no fato de ela ser responsável pela quimiotaxia de eosinófilos, célula bastante implicada na gênese do processo inflamatório da asma<sup>72</sup>. Provando tal significância, Nakamura *et al*<sup>73</sup> exploraram a relação

entre os níveis sanguíneos desta, o diagnóstico de asma e a severidade de doença medida pelo VEF1 em pacientes asmáticos controlados. Eles compararam a concentração de eotaxina com a contagem de eosinófilos e com a concentração total de imunoglobulina E (IgE). Os resultados mostraram que os níveis de eotaxina são diretamente associados com o diagnóstico de asma e inversamente proporcionais à função pulmonar, sugerindo que a quimiotaxia de eosinófilos feita pela eotaxina seja realmente relevante. A eotaxina também pode ser usada como marcador de descompensação do quadro de asma, aumentada durante as exacerbações, como foi mostrado no trabalho de Lilly *et al*<sup>147</sup>. Outro dado importante é que os níveis sanguíneos de eotaxina não são alterados pelo tratamento com corticoides<sup>148</sup>.

A leptina, por sua vez, é uma molécula pró-inflamatória que se encontra aumentada na obesidade e pode participar do processo inflamatório das vias aéreas dos asmáticos. De fato, já se mostrou em animais que a administração exógena de leptina pode modular a resposta alérgica das vias aéreas. Shore *et al*<sup>149</sup> sensibilizaram e broncoprovocaram cobaias não obesas com ovalbumina antes e depois da infusão de solução salina ou leptina subcutânea. A infusão de leptina levou a aumento dos níveis sanguíneos dessa substância e isso foi associado com reforço na hiperresponsividade brônquica depois da broncoprovocação com ovalbumina, resposta não observada nos animais que receberam solução salina. Esse mesmo grupo de autores também mostrou que a intensidade de resposta brônquica a uma exposição aguda a ozônio era diferente entre as

cobaias obesas, que tinham níveis de leptina aumentados, e as não obesas, com níveis de leptina normais. Nesse mesmo trabalho, os autores submeteram uma parte dos animais de cada grupo à injeção intraperitoneal de leptina e observaram que a intensidade da resposta brônquica aumentou nas cobaias que pertenciam ao grupo de não obesas<sup>128, 150</sup>. Nesses estudos, uma observação constante foi de que, além da leptina, seria necessário um segundo agente para que houvesse o desencadeamento de uma resposta exacerbada da HRB. Ela sozinha não seria capaz de causar HRB. Também se percebeu que esse reforço na resposta brônquica à metacolina não estaria associado com aumento de eosinófilos ou marcadores de resposta linfocítica Th2<sup>151</sup>. Os dados em humanos não são conclusivos e, até o momento, apontam para direções opostas, com trabalhos mostrando que existe associação entre os níveis de leptina e a asma e outros não observando tal efeito<sup>152</sup>.

Dados de trabalhos que avaliaram a relação da leptina com fibrose hepática<sup>153-155</sup>, com hipertensão arterial<sup>156-158</sup> e com doença renal<sup>159-161</sup> nos permitem suspeitar de que o mediador de efeito da leptina na via aérea seja o TGF- $\beta$ . No estudo de Leclercq *et al*<sup>153</sup>, cobaias obesas e geneticamente deficientes em leptina não desenvolviam fibrose hepática como resposta a uma injúria tóxica crônica feita pela administração de carbono tetracloreto (CCl<sub>4</sub>). Esses mesmos animais, quando recebiam leptina exógena, apresentavam perda de peso, porém desenvolviam a reação de fibrose hepática esperada. Já os animais que perderam peso por meio de dieta, mas que não tinham sido expostos à leptina exógena, não desenvolveram

fibrose hepática. Ainda nesse estudo, os autores observaram que a deficiência de leptina alterava os níveis de TGF- $\beta$ 1, que estavam diminuídos antes da sua administração e aumentaram de forma importante após a reposição. Porreca *et al*<sup>156</sup> realizaram um estudo em pacientes hipertensos com peso normal e com obesidade, avaliando os efeitos da perda de peso sobre os níveis de leptina e TGF- $\beta$ 1. Nos resultados eles observaram que tanto a leptina quanto o TGF- $\beta$ 1 eram significativamente mais elevados nos indivíduos obesos. A perda de peso, por sua vez, produziu uma paralela queda nos níveis tanto de leptina quanto do TGF- $\beta$ 1. Para confirmar a relação da leptina com TGF- $\beta$ 1, os autores ainda fizeram experimentos *in vitro* usando cultura de monócitos onde foi feita a medida de TGF- $\beta$ 1 quando as células desta cultura eram expostas ou não à leptina. Nesses testes observou-se que a exposição dos monócitos à leptina produziu um aumento da concentração de TGF- $\beta$ 1, aumento proporcional à concentração de leptina usada para fazer o estímulo, notando-se, portanto, um efeito dose-resposta. Em outro trabalho, Fain *et al*<sup>82</sup>, dessa vez usando amostras de tecido gorduroso obtidas de pacientes obesos, conseguiram mostrar que os níveis de TGF- $\beta$ 1 secretados por esses adipócitos encontravam-se aumentados quando comparados com amostras de tecido gorduroso obtido de voluntários não obesos, sendo esse aumento proporcional ao IMC. Isto é, quanto maior o IMC, maior a secreção de TGF-  $\beta$ 1.

Imputar os efeitos da leptina sobre as vias aéreas a um aumento da expressão de TGF- $\beta$ 1 local nos parecia bastante plausível visto que diversos estudos foram publicados nos últimos anos, mostrando que há realmente

uma estreita relação entre o TGF- $\beta$ 1 e a asma. Por exemplo, várias publicações descreveram a expressão das isoformas de TGF- $\beta$  e seus receptores em pacientes asmáticos<sup>76, 81, 162-164</sup>; Chakir *et al*<sup>76</sup>, utilizando biópsias brônquicas de pacientes asmáticos, demonstraram haver níveis elevados de TGF- $\beta$ 1, IL-11, IL-17 e colágenos tipo I e III; Minshall *et al*<sup>78</sup> mostraram que existe relação dos níveis de TGF- $\beta$ 1 expressos na mucosa brônquica de asmáticos com a severidade da doença; Cho *et al*<sup>165</sup>, por outro lado, verificaram, em modelos animais de remodelamento de vias aéreas induzido por ovalbumina, que havia significativo aumento na expressão de TGF- $\beta$ 1 em amostras de mucosa brônquica; Kenyon *et al* observaram que administração de TGF- $\beta$ 1 recombinante diretamente na via aérea de cobaias induzia um aumento do remodelamento de vias aéreas<sup>166</sup>.

A fisiopatologia dessa associação do TGF- $\beta$ 1 com a asma ocorre por dois processos. O primeiro é o aumento da expressão de uma ampla variedade de componentes da matriz extracelular (MEC) como a elastina, fibronectina, tenascina, proteoglicanos, mas principalmente colágeno tipo I e III, que se depositam na membrana basal e na lâmina própria do epitélio respiratório<sup>167</sup>. O estudo de Eickelberg *et al* é mais contundente nesse aspecto porque, além de mostrar que realmente havia uma maior produção de colágeno em culturas de fibroblastos de humanos tratados com TGF- $\beta$ 1 quando comparado com os controles, evidenciou um efeito dose-resposta pois, quanto maior a concentração de TGF- $\beta$ 1 utilizada, maior a quantidade de componentes da MEC secretada pelos fibroblastos<sup>79</sup>. Histologicamente, esse espessamento da membrana basal pode ser quantificado<sup>80, 168</sup> e essa

medida apresenta relação direta com a gravidade da asma e com desfechos clínicos graves, como os episódios de asma quase fatal ou fatal<sup>76, 169, 170</sup>. O segundo ponto importante da fisiopatologia do TGF- $\beta$ 1 na asma é o fato de que o TGF- $\beta$  está diretamente envolvido no processo de hiperplasia e hipertrofia da camada muscular lisa da via aérea desses pacientes. O consequente espessamento desta camada parece ser um importante determinante da hiperresponsividade brônquica<sup>171</sup>. Também tem sido relatada uma associação entre a espessura dessa camada com a severidade da asma<sup>172</sup>. Mais recentemente, McMillan *et al* demonstraram que anticorpos anti-TGF- $\beta$ 1 reduziam significativamente a deposição de MEC e a proliferação de células da camada muscular lisa<sup>75</sup>.

Quando decidimos avaliar eotaxina, leptina e TGF- $\beta$ 1, já sabíamos que nossa população poderia ser pequena demais para demonstrar algum efeito conclusivo a respeito do assunto. Como esperávamos, vimos uma variação bastante grande nos valores medidos, principalmente de eotaxina e TGF- $\beta$ 1. Se essa variação ocorreu pelo fato de os pacientes permanecerem com altos índices de eosinofilia, nós não podemos afirmar. Nosso desenho também não era o adequado para chegarmos a conclusões a respeito de fisiopatologia, mas imaginamos iniciar a discussão sobre essas moléculas para que novos e maiores estudos possam investigar os reais efeitos da associação entre asma e obesidade.

## **5.7 Limitações**

Nosso estudo teve algumas limitações.

A natureza da intervenção não permitiu que nosso estudo pudesse ser um trabalho cego. Depois da randomização, os pacientes do GC podem ter ficado desapontados, o que poderia influenciar sua avaliação de sintomas e de qualidade de vida; porém os indivíduos do GC receberam igual atenção por parte da equipe médica e lhes foi garantido um programa de redução do peso semelhante ao aplicado nos pacientes do GPP ao final do estudo.

Não aderência ao tratamento é sempre um problema a ser considerado, mesmo quando os pacientes são seguidos por um período prolongado. Os indivíduos mantiveram níveis altos de eosinófilos no escarro apesar de usarem doses altas de corticoides inalatórios. Nós já referimos previamente que, na nossa população de pacientes, a eosinofilia persistente não foi relacionada a nenhuma característica clínica específica ou à quantidade de corticoide utilizada<sup>34</sup>. Qualquer que seja a explicação para este comportamento da inflamação das vias aéreas, ele não interfere na principal conclusão de nosso estudo que indica que a redução do peso melhora o controle da asma grave, por mecanismos independentes da inflamação asmática.

Nós reconhecemos que um programa estruturado de exercícios é parte integrante do processo de redução de peso. Entretanto, evitamos deliberadamente estimular a prática de exercícios para não incluir um fator

de confusão para a análise dos resultados, tendo em vista que exercícios aeróbios podem interferir na resposta inflamatória das vias aéreas<sup>44</sup>.

## **6 CONCLUSÕES**

Em conclusão, os resultados deste estudo adicionam informações à controvérsia sobre o impacto da obesidade e seu tratamento sobre o controle da asma. Nossos resultados sugerem que a redução de peso em asmáticos de difícil controle melhora desfechos específicos de asma por mecanismos não relacionados com a inflamação de vias aéreas e que o mau controle da asma em pacientes obesos está, em parte, relacionado com fatores secundários à obesidade.

Portanto, a terapêutica proposta para pacientes asmáticos obesos que têm asma não controlada não deve se basear apenas no aumento de doses das medicações, mas também instituir um programa de redução do peso.

## **7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2006;32:S447-S74.
2. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal* 2008;31:143-78.
3. Kay AB. Allergy and Allergic Diseases. *New England Journal of Medicine* 2001;344:109-13.
4. Anandan C, Nurmatov U, Van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152-67.
5. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *International Journal of Epidemiology* 2006;35:93-9.
6. Birch LL, Ventura AK. Preventing childhood obesity: what works[quest]. *Int J Obes* 0000;33:S74-S81.
7. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, Obesity, and Incident Asthma: A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies. *Am J RespirCrit Care Med* 2007;175:661-6.
8. Hedley Aa OCLJCLCMDCLRFKM. PRevalence of overweight and obesity among us children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2004;291:2847-50.

9. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Income-Specific Trends in Obesity in Brazil: 1975–2003. *American Journal of Public Health* 2007;97:1808-12.
10. Lima RG, Pastorino A, Casagrande R, Sole D, Leone C, Jacob C. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 6 - 7 years old students from the western districts of São Paulo City, using the standardized questionnaire of the "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC)-phase IIIB. *Clinics* 2007;62:225-34.
11. Camargo CA, Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective Study of Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Adult-onset Asthma in Women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-8.
12. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body Mass Index in Relation to Adult Asthma among 135,000 Norwegian Men and Women. *American Journal of Epidemiology* 2004;160:969-76.
13. Rönmark E, Andersson C, Nyström L, Forsberg B, Järholm B, Lundbäck B. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *European Respiratory Journal* 2005;25:282-8.
14. Hjellvik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. *European Respiratory Journal* 2010;35:1235-42.
15. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *European Respiratory Journal* 2004;24:740-4.

16. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Body Mass Index, Change in Body Silhouette, and Risk of Asthma in the E3N Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 2003;158:165-74.
17. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008;63:14-20.
18. Colice GL. The Seduction of Asthma Severity Categorization. *CHEST Journal* 2003;124:2054-6.
19. Rabe K, Vermeire P, Soriano J, Maier W. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *European Respiratory Journal* 2000;16:802-7.
20. Lai CKW, de Guia TS, Kim Y-Y, et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: The asthma insights and reality in Asia-Pacific study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;111:263-8.
21. Calhoun WJ, Sutton LB, Emmett A, Dorinsky PM. Asthma variability in patients previously treated with  $\beta$ 2-agonists alone. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;112:1088-94.
22. Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *European Respiratory Journal* 2008;32:545-54.
23. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, et al. Association of Asthma Control with Health Care Utilization and Quality of Life. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160:1647-52.

24. Chen H, Gould MK, Blanc PD, et al. Asthma control, severity, and quality of life: Quantifying the effect of uncontrolled disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;120:396-402.
25. Farah CS, Kermodie JA, Downie SR, et al. Obesity Is a Determinant of Asthma Control Independent of Inflammation and Lung Mechanics Obesity Determines Asthma Control. *CHEST Journal* 2011;140:659-66.
26. Rodrigo GJ, Plaza V. Body Mass Index and Response to Emergency Department Treatment In Adults With Severe Asthma Exacerbations\* A Prospective Cohort Study. *CHEST Journal* 2007;132:1513-9.
27. Currie GP, Douglas JG, Heaney LG. Difficult to treat asthma in adults. *BMJ* 2009;338.
28. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *European Respiratory Journal* 2008;31:320-5.
29. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE, for the TSG. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2007;62:126-33.
30. 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 : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004;92:32-9.

31. Group TES. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *European Respiratory Journal* 2003;22:470-7.
32. Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, et al. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clinical & Experimental Allergy* 2012;42:738-46.
33. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008;178:218-24.
34. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respiratory Medicine* 2012;106:47-56.
35. Schwartz J, Weiss S. The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition Survey (NHANES I). *European Respiratory Journal* 1994;7:1821-4.
36. Schwartz J, Weiss ST. Dietary Factors and Their Relation to Respiratory Symptoms. *American Journal of Epidemiology* 1990;132:67-76.
37. Oddy WH, de Klerk NH, Kendall GE, Mhrshahi S, Peat JK. Ratio of Omega-6 to Omega-3 Fatty Acids and Childhood Asthma. *Journal of Asthma* 2004;41:319-26.
38. Dry J, Vincent D. Effect of a Fish Oil Diet on Asthma: Results of a 1-Year Double-Blind Study. *International Archives of Allergy and Immunology* 1991;95:156-7.

39. Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur J Clin Nutr* 2004;59:8-15.
40. Almqvist C, Garden F, Xuan W, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:1438-44.
41. Lucas SR, Platts-Mills TAE. Paediatric asthma and obesity. *Paediatric respiratory reviews* 2006;7:233-8.
42. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, et al. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax* 2007;62:403-10.
43. Scichilone N, Morici G, Zangla D, et al. Effects of exercise training on airway responsiveness and airway cells in healthy subjects. *Journal of Applied Physiology* 2010;109:288-94.
44. Mendes FAR, Almeida FM, Cukier A, et al. Effects of Aerobic Training on Airway Inflammation in Asthmatic Patients. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2011;43:197-203 10.1249/MSS.0b013e3181ed0ea3.
45. Vieira RP, Claudino RC, Duarte ACS, et al. Aerobic Exercise Decreases Chronic Allergic Lung Inflammation and Airway Remodeling in Mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;176:871-7.
46. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;174:112-9.

47. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow Limitation in Morbidly Obese, Nonsmoking Men. *Annals of Internal Medicine* 1990;112:828-32.
48. Santana ANC, Souza R, Martins AP, Macedo F, Rascovski A, Salge JM. The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. *Respiratory medicine* 2006;100:1100-4.
49. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007;56:749-55.
50. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal Reflux and Asthma in Children: A Systematic Review. *Pediatrics* 2010;125:e925-e30.
51. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56:1654-64.
52. RatierJCdA, Pizzichini E, Pizzichini M. Doença do refluxo gastroesofágico e hiperresponsividade das vias aéreas: coexistência além da chance? *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2011;37:680-8.
53. Lopes FDTQS, Alvarenga GS, Quiles R, et al. Pulmonary responses to tracheal or esophageal acidification in guinea pigs with airway inflammation. *Journal of Applied Physiology* 2002;93:842-7.
54. Field SK, Sutherland LR. Does Medical Antireflux Therapy Improve Asthma in Asthmatics With Gastroesophageal Reflux? A Critical Review of the Literature. *CHEST Journal* 1998;114:275-83.

55. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of Esomeprazole 40 mg Twice Daily on Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;173:1091-7.
56. Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma. *New England Journal of Medicine* 2009;360:1487-99.
57. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of Esomeprazole 40 mg Once or Twice Daily on Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;181:1042-8.
58. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005;115:911-9.
59. Nguyen T, Lau DCW. The Obesity Epidemic and Its Impact on Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology* 2012;28:326-33.
60. Adelman RD. Obesity and renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2002;11:331-5.
61. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obes* 2012;36:1-11.
62. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The Adipocyte—At the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-73.
63. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Res* 2000;10:81-92.

64. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005;115:103-9.
65. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN, Johnston RA. Responses to ozone are increased in obese mice. *Journal of Applied Physiology* 2003;95:938-45.
66. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;114:254-9.
67. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006;61:300-5.
68. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, et al. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* 2009;64:770-7.
69. Lang JE, Williams ES, Mizgerd JP, Shore SA. Effect of obesity on pulmonary inflammation induced by acute ozone exposure: role of interleukin-6. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 2008;294:L1013-L20.
70. Neveu W, Allard J, Raymond D, et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respiratory Research* 2010;11:28.
71. Sutherland TJJ, Cowan JO, Young S, et al. The Association between Obesity and Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008;178:469-75.

72. Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA, et al. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;104:786-90.
73. Nakamura H, Weiss ST, Israel E, Luster AD, Drazen JM, Lilly CM. Eotaxin and Impaired Lung Function in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160:1952-6.
74. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, et al. Eotaxin and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91:256-61.
75. McMillan SJ, Xanthou G, Lloyd CM. Manipulation of Allergen-Induced Airway Remodeling by Treatment with Anti-TGF- $\beta$  Antibody: Effect on the Smad Signaling Pathway. *The Journal of Immunology* 2005;174:5774-80.
76. Chakir J, Shannon J, Molet S, et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1293-8.
77. Redington Anthony E, Madden J, Frew Anthony J, et al. Transforming Growth Factor-beta 1 in Asthma . Measurement in Bronchoalveolar Lavage Fluid. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;156:642-7.
78. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1997;17:326-33.
79. Eickelberg O, Kohler E, Reichenberger F, et al. Extracellular matrix deposition by primary human lung fibroblasts in response to TGF-beta 1 and

- TGF-beta 3. *AJP - Lung Cellular and Molecular Physiology* 1999;276:L814-24.
80. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;120:997-1009.
81. Xie S, Sukkar MB, Issa R, Khorasani NM, Chung KF. Mechanisms of induction of airway smooth muscle hyperplasia by transforming growth factor-beta. *AJP - Lung Cellular and Molecular Physiology* 2007;293:L245-53.
82. Fain JN, Tichansky DS, Madan AK. Transforming growth factor beta1 release by human adipose tissue is enhanced in obesity. *Metabolism* 2005;54:1546-51.
83. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63:671-6.
84. Macgregor A, Greenberg R. Effect of Surgically Induced Weight Loss on Asthma in the Morbidly Obese. *Obesity Surgery* 1993;3:15-21.
85. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund E-L, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32.
86. Dixon J, Chapman L, O'Brien P. Marked Improvement in Asthma after Lap-Band® Surgery for Morbid Obesity. *Obesity Surgery* 1999;9:385-9.
87. Simard B, Turcotte H, Marceau P, et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. *ObesSurg* 2004;14:1381-8.

88. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000;118:1315-21.
89. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radical Biology and Medicine* 2007;42:665-74.
90. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of Weight Reduction on Respiratory Function and Airway Reactivity in Obese Women\*. *CHEST Journal* 2004;125:2046-52.
91. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med* 2008;102:102-8. Epub 2007 Sep 11.
92. Reddy R, Baptist A, Fan Z, Carlin A, Birkmeyer N. The Effects of Bariatric Surgery on Asthma Severity. *Obesity Surgery* 2011;21:200-6.
93. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128:508-15.e2.
94. Boulet L-P, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respiratory medicine* 2012;106:651-60.
95. Tirumalasetty J, Grammer LC. Asthma, Surgery, and General Anesthesia: A Review. *Journal of Asthma* 2006;43:251-4.

96. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *European Respiratory Journal* 2006;27:483-94.
97. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of Spirometry and Exhaled Nitric Oxide To Predict Exacerbations in Treated Asthmatics\*. *CHEST Journal* 2006;129:1492-9.
98. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal* 1999;14:902-7.
99. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:549-56.
100. Sousa TC JJ, Jones P. Validation of the Saint George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Brazil. *J Bras Pneumol* 2000; 26:119–25.
101. Fornari F, Gruber AC, Lopes AdB, Cecchetti D, Barros SGSd. Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico. *Arquivos de Gastroenterologia* 2004;41:263-7.
102. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161:309-29.
103. Pizzichini E, Pizzichini M, Efthimiadis A, Hargreave F, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection

of sputum to minimize salivary contamination. *European Respiratory Journal* 1996;9:1174-80.

104. 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;63:570-4.

105. Williams LK, Pladevall M, Xi H, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;114:1288-93.

106. Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, ScagliaNrC, Tonietto RG, Wagner MrB, Fritscher CC. Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE). *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2006;32:277-83.

107. Jentsch NS, Camargos PAM. Métodos empregados na verificação da adesão à corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes: taxas encontradas e suas implicações para a prática clínica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2008;34:614-21.

108. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*;181:315-23.

109. Kiljander TO, Laitinen JO. The Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Adult Asthmatics\*. *CHEST Journal* 2004;126:1490-4.

110. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h Esophageal pH Testing in Asthmatics\*Respiratory Symptom Correlation with Esophageal Acid Events. *CHEST Journal* 1999;115:654-9.

111. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of Esomeprazole 40 mg Once or Twice Daily on Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*;181:1042-8.
112. Corley DA, Kubo A. Body Mass Index and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2619-28.
113. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of Weight Reduction on Respiratory Function and Airway Reactivity in Obese Women\*. *Chest* 2004;125:2046-52.
114. Santana AN, Souza R, Martins AP, Macedo F, Rascovski A, Salge JM. The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. *Respir Med* 2006;100:1100-4. Epub 2005 Oct 21.
115. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *Journal of Applied Physiology* 1960;15:377-82.
116. Wang L-Y, Cerny FJ, Kufel TJ, Grant BJB. Simulated Obesity-Related Changes in Lung Volume Increases Airway Responsiveness in Lean, Nonasthmatic Subjects\*. *CHEST Journal* 2006;130:834-40.
117. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *CHEST Journal* 1993;103:1470-6.
118. Klineberg PL, Rehder K, Hyatt RE. Pulmonary mechanics and gas exchange in seated normal men with chest restriction. *Journal of Applied Physiology* 1981;51:26-32.

119. Torchio R, Gobbi A, Gulotta C, et al. Mechanical effects of obesity on airway responsiveness in otherwise healthy humans. *Journal of Applied Physiology* 2009;107:408-16.
120. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002;57:581-5.
121. Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, et al. Body Mass Index and Asthma in Adults in Families of Subjects with Asthma in Anqing, China. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164:1835-40.
122. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002;57:1028-33.
123. Sood A, Verhulst SJ, Varma A, Eagleton LE, Henkle JQ, Hopkins-Price P. Association of Excess Weight and Degree of Airway Responsiveness in Asthmatics and Non-Asthmatics. *Journal of Asthma* 2006;43:447-52.
124. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4-8.
125. Bustos P, Amigo H, Oyarzun M, Rona RJ. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. *Int J ObesRelatMetabDisord* 2005;29:804-9.

126. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The Association Between Obesity and Asthma Is Stronger in Nonallergic Than Allergic Adults\*. CHEST Journal 2006;130:890-5.
127. Visness CM, London SJ, Daniels JL, et al. Association of Childhood Obesity With Atopic and Nonatopic Asthma: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey 1999â€“2006. Journal of Asthma;47:822-9.
128. Shore SA. Obesity and asthma: implications for treatment. Curr Opin Pulm Med 2007;13:56-62.
129. Kazaks A, Uriu-Adams JY, Stern JS, Albertson TE. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2005;116:929-30.
130. de Winterâ€“de Groot KM, van der Ent CK, Prins I, Tersmette JM, Uiterwaal CSPM. Exhaled nitric oxide: The missing link between asthma and obesity? The Journal of allergy and clinical immunology 2005;115:419-20.
131. Kim S-H, Kim TH, Lee JS, et al. Adiposity, Adipokines, and Exhaled Nitric Oxide in Healthy Adults Without Asthma. Journal of Asthma;48:177-82.
132. Berg CM, Thelle DS, Rosengren A, Lissner L, TorÃ©n K, Olin A-C. Decreased Fraction of Exhaled Nitric Oxide in Obese Subjects With Asthma Symptoms Data From the Population Study INTERGENE/ADONIX. CHEST Journal;139:1109-16.
133. Lombardi C, Gargioni S, Gardinazzi A, Canonica GW, Passalacqua G. Impact of Bariatric Surgery on Pulmonary Function and Nitric Oxide in Asthmatic and Non-Asthmatic Obese Patients. Journal of Asthma;48:553-7.

134. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91-5.
135. Payne DNR. Nitric oxide in allergic airway inflammation. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003;3:133-7.
136. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *New England Journal of Medicine* 2005;352:2163-73.
137. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic Evaluation of Severe Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;156:737-43.
138. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanović R. The Relationship between Airways Inflammation and Asthma Severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161:9-16.
139. Chakir J, Hamid Q, Bossé M, Boulet LP, Laviolette M. Bronchial inflammation in corticosteroid-sensitive and corticosteroid-resistant asthma at baseline and on oral corticosteroid treatment. *Clinical & Experimental Allergy* 2002;32:578-82.
140. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence That Severe Asthma Can Be Divided Pathologically into Two Inflammatory Subtypes with Distinct Physiologic and Clinical Characteristics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160:1001-8.

141. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors Associated with Persistent Airflow Limitation in Severe Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164:744-8.
142. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" Eosinophilic Airway Inflammation in Severe Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;170:601-5.
143. Todd DC, Armstrong S, D'Silva L, Allen CJ, Hargreave FE, Parameswaran K. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clinical & Experimental Allergy* 2007;37:1049-54.
144. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *Journal of Applied Physiology* 2007;102:516-28.
145. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, et al. Obesity and Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*;186:598-605.
146. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, et al. Eotaxin and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2006;91:256-61.
147. Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA, Jr., et al. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:786-90.
148. Tateno H, Nakamura H, Minematsu N, et al. Plasma eotaxin level and severity of asthma treated with corticosteroid. *Respir Med* 2004;98:782-90.
149. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.

150. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN, Johnston RA. Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol* 2003;95:938-45. Epub 2003 Jun 6.
151. Shore SA. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *Journal of Applied Physiology*;108:735-43.
152. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *Journal of Applied Physiology*;108:744-53.
153. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002;37:206-13.
154. Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:S87-92.
155. Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, et al. Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 2001;34:288-97.
156. Porreca E, Di Febbo C, Vitacolonna E, et al. Transforming growth factor-beta1 levels in hypertensive patients: association with body mass index and leptin. *Am J Hypertens* 2002;15:759-65.
157. Scaglione R, Argano C, di Chiara T, et al. Central obesity and hypertensive renal disease: association between higher levels of BMI, circulating transforming growth factor beta1 and urinary albumin excretion. *Blood Press* 2003;12:269-76.
158. Parrinello G, Licata A, Colomba D, et al. Left ventricular filling abnormalities and obesity-associated hypertension: relationship with

overproduction of circulating transforming growth factor beta1. *J Hum Hypertens* 2005;19:543-50.

159. Papafragkaki DK, Tolis G. Obesity and renal disease: a possible role of leptin. *Hormones (Athens)* 2005;4:90-5.

160. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [seecomments]. *Kidney Int* 1999;56:860-72.

161. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-11.

162. Balzar S, Chu HW, Silkoff P, et al. Increased TGF-beta2 in severe asthma with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:110-7.

163. Torrego A, Hew M, Oates T, Sukkar M, Fan Chung K. Expression and activation of TGF-beta isoforms in acute allergen-induced remodelling in asthma. *Thorax* 2007;62:307-13. Epub 2007 Jan 24.

164. Chen G, Khalil N. TGF-beta1 increases proliferation of airway smooth muscle cells by phosphorylation of map kinases. *Respir Res* 2006;7:2.

165. Cho JY, Miller M, Baek KJ, et al. Inhibition of airway remodeling in IL-5-deficient mice. *J Clin Invest* 2004;113:551-60.

166. Kenyon NJ, Ward RW, McGrew G, Last JA. TGF- $\beta$ 1 causes airway fibrosis and increased collagen I and III mRNA in mice. *Thorax* 2003;58:772-7.

167. Boxall C, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor- $\beta$  and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *EuropeanRespiratoryJournal* 2006;27:208-29.

168. de Medeiros Matsushita M, da Silva LF, dos Santos MA, et al. Airway proteoglycans are differentially altered in fatal asthma. *J Pathol* 2005;207:102-10.
169. Huang JUN, Olivenstein RON, Taha R, Hamid Q, Ludwig M. Enhanced Proteoglycan Deposition in the Airway Wall of Atopic Asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160:725-9.
170. Payne DNR, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early Thickening of the Reticular Basement Membrane in Children with Difficult Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;167:78-82.
171. James A. Remodelling of airway smooth muscle in asthma: what sort do you have? *ClinExp Allergy* 2005;35:703-7.
172. Benayoun L, Druilhe A, Dombret M-C, Aubier M, Pretolani M. Airway Structural Alterations Selectively Associated with Severe Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;167:1360-8.
173. Kapsali T, Permutt S, Laube B, Scichilone N, Togias A. Potent bronchoprotective effect of deep inspiration and its absence in asthma. *JournalofAppliedPhysiology* 2000;89:711-20.

# APÊNDICES

## Apêndice 1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M F  
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F  
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO:.....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

---

#### II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: EFEITOS CLÍNICOS, FUNCIONAIS E EM CITOCINAS CIRCULANTES DA  
REDUÇÃO DO PESO EM PACIENTES ASMÁTICOS OBESOS

2. PESQUISADORES

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. ALBERTO CUKIER  
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE  
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº 20443  
UNIDADE DO HCFMUSP: SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA  
PESQUISADOR EXECUTANTE: SÉRVULO AZEVEDO DIAS JÚNIOR  
CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduando  
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº 117957  
UNIDADE DO HCFMUSP: SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA

**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO <b>X</b>	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

**4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS**

---

**III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

**Justificativa e objetivos da Pesquisa:**

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa porque tem asma que é difícil de controlar apesar do tratamento e é obeso. Já existem estudos, feitos em outros países com pessoas obesas que tem asma mais leve que a sua, que mostraram que a diminuição do peso pode melhorar a asma. O que queremos provar é que a perda de peso ajuda também a melhorar a asma mais difícil de tratar, como é a sua.

**Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:**

O tratamento de perda de peso será de 6 meses e será orientado por especialistas (endocrinologistas). Antes de iniciar o tratamento e no fim dos 6 meses você fará exames importantes para sabermos o quanto a sua asma pode melhorar. Alguns destes exames servirão para encontrarmos explicações de como esta melhora ocorre.

O tratamento será à base de dieta com poucas calorias e remédios (Sibutramina 1 comprimido por dia e Orlistat 3 doses por dia). Estes remédios já são vendidos há muito tempo e são receitados de rotina para ajudar as pessoas que tentam emagrecer.

Caso aceite entrar no estudo, você participará de um sorteio que vai dividir as pessoas em dois grupos. Um grupo de pessoas que vai iniciar o tratamento da perda de peso imediatamente e outro que vai esperar seis meses para iniciar o mesmo tratamento. Aqueles que forem sorteados para esperar, continuarão fazendo o tratamento da asma normalmente. Esse sorteio é importante para que os resultados da pesquisa sejam os mais confiáveis possíveis.

Além de responder a questionários que avaliam a asma e como ela interfere na sua qualidade de vida, você será submetido aos seguintes exames:

- Pletismografia que é um “exame de sopro”, semelhante ao que faz de rotina e que é utilizado para avaliar a capacidade dos seus pulmões.

- Escarro Induzido: este exame não é feito de rotina. Você fará inalações para estimular a produção de catarro, que será coletado para exame. Além de analisarmos algumas

células e substâncias que se alteram em pacientes com asma, amostras de escarro serão armazenadas e poderão ser usadas para análises futuras.

- Medida do Óxido Nítrico Exalado: você soprará o ar lentamente dentro de um balão.

- Broncoprovocação: é um exame em que você faz inalações de uma substância (metacolina) e depois vai soprar em um aparelho igual ao do “teste de sopro”.

- Dosagem do Monóxido de Carbono: você soprará o ar lentamente em um aparelho.

- Coleta de sangue da veia do antebraço: para fazer os exames habituais em pessoas obesas que fazem regime e para dosagem de substâncias que podem ser produzidas pelo tecido gorduroso e que indicará se atrapalham o bom controle da asma. Uma parte do sangue será armazenada e poderá ser usada para análises futuras.

- Bioimpedância elétrica é um exame usado para medir a taxa de gordura corporal total.

#### **Desconfortos e riscos esperados:**

Não é esperado que ocorram desconfortos durante a medida do Óxido Nítrico Exalado, durante a dosagem de Monóxido de Carbono, durante a bioimpedância elétrica e nem durante o “teste do sopro”.

Durante a coleta do seu escarro e no teste de broncoprovocação com metacolina, você poderá ter tosse e/ou sentir chiado no peito. Caso isso ocorra, você será medicado com broncodilatadores por um profissional experiente que estará sempre do seu lado. Durante a coleta do sangue, poderá haver dor no local de entrada da agulha, semelhante às outras vezes em que você já colheu sangue.

Os possíveis efeitos colaterais da Sibutramina são insônia, dor de cabeça, secura na boca, taquicardia, porém todos de leve intensidade e que geralmente diminuem com o tempo. Pode haver ainda elevação da pressão arterial em algumas pessoas. O Orlistat pode causar evacuações oleosas, aumento de gases abdominais e aumento das evacuações. Estes sintomas são, na maioria das vezes, de leve intensidade e praticamente não ocorrem se a dieta for seguida de forma correta.

#### **Benefícios que poderão ser conseguidos:**

É bem conhecido que pessoas obesas que emagrecem têm benefícios para a sua saúde tanto atual quanto aos riscos de vir a ter problemas no futuro. Estamos pedindo para você participar deste estudo porque achamos que, além dos benefícios gerais da perda de peso, a sua asma vai ficar melhor. Se conseguirmos provar isto, os médicos terão mais um argumento para estimular outras pessoas obesas com asma a perderem peso.

**Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:**

Nenhum

---

**IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA  
CONSIGNANDO**

1- A qualquer momento o(a) senhor(a) terá acesso a todas as informações e exames colhidos como parte desse estudo e também terá acesso a todos os profissionais envolvidos nesse projeto para esclarecimento de eventuais dúvidas.

2- Você terá liberdade de deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no Hospital das Clínicas.

3- Todas as informações obtidas durante o estudo serão utilizadas somente para este propósito, e garantimos a total confidencialidade dos dados coletados.

4- Não há despesas pessoais para os participantes. Qualquer despesa adicional que possa vir a existir, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

5- Você terá assistência médica garantida pelo Hospital das Clínicas da FMUSP no caso de qualquer necessidade relacionada a este estudo.

---

**V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO  
ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E  
REAÇÕES ADVERSAS**

O principal investigador, que é o Prof. Dr. Alberto Cukier e o pesquisador executante, que é o Dr. Sérvulo Azevedo Dias Júnior, podem ser encontrados no Instituto do Coração-INCOR - 5º andar ou pelos telefones 3069-5000 (Ramal: 5695) ou 9231-5853.

---

**VI – OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES**

---

**VII – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

Assinatura do sujeito da pesquisa  
ou responsável legal

---

Assinatura do Pesquisador  
(carimbo ou nome legível)

## Apêndice 2

### Questionário de Controle da Asma (ACQ)

1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente 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 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 de broncodilatador de resgate (Sabutamol, Fenoterol, etc) você usou por dia?

- |                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| (0) Nenhum                            | (4) 9-12 jatos na maior parte dos dias  |
| (1) 1-2 jatos na maior parte dos dias | (5) 13-16 jatos na maior parte dos dias |
| (2) 3-4 jatos na maior parte dos dias | (6) Mais de 16 jatos por dia            |
| (3) 5-8 jatos na maior parte dos dias |   |

7. VEF1 pré broncodilatador \_\_\_\_\_ VEF1 previsto \_\_\_\_\_

VEF1 % previsto

- |                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| 0 > 95% do previsto  | 4 69-60% do previsto |
| 1 95-90% do previsto | 5 59-50% do previsto |
| 2 89-80% do previsto | 6 < 50% do previsto  |
| 3 79-70% do previsto |                      |

### Apêndice 3

#### Teste de Controle da Asma (ACT):

- 1) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?
  - O tempo todo ( ) 1 Ponto
  - A maior parte do tempo ( ) 2 Pontos
  - Algumas vezes ( ) 3 Pontos
  - De vez em quando ( ) 4 Pontos
  - Nunca ( ) 5 Pontos
  
- 2) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?
  - Mais de uma vez por dia ( ) 1 Ponto
  - Uma vez por dia ( ) 2 Pontos
  - 3 a 6 vezes por semana ( ) 3 Pontos
  - Uma ou duas vezes por semana ( ) 4 Pontos
  - Nunca ( ) 5 Pontos
  
- 3) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito, ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?
  - 4 ou mais noites por semana ( ) 1 Ponto
  - 2 ou 3 noites por semana ( ) 2 Pontos
  - Uma vez por semana ( ) 3 Pontos
  - Uma ou duas vezes ( ) 4 Pontos
  - Nunca ( ) 5 Pontos
  
- 4) Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?
  - 3 ou mais vezes por dia ( ) 1 Ponto
  - 1 ou 2 vezes por dia ( ) 2 Pontos
  - 2 ou 3 vezes por semana ( ) 3 Pontos
  - Uma vez por semana ou menos ( ) 4 Pontos
  - Nunca ( ) 5 Pontos

5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas?

- Não controlada ( ) 1 Ponto
- Mal controlada ( ) 2 Pontos
- Um pouco controlada ( ) 3 Pontos
- Bem controlada ( ) 4 Pontos
- Completamente controlada ( ) 5 Pontos

## Apêndice 4

### Questionário do Hospital St. George na Doença Respiratória (SGRQ)

Nome: \_\_\_\_\_ RGHC:  
\_\_\_\_\_

*Leia atentamente as instruções. Esclareça as dúvidas que tiver. Não perca muito tempo nas suas respostas.*

#### PARTE 1

Para cada uma das perguntas seguintes, assinale a resposta que melhor corresponde aos seus problemas respiratórios ocorridos durante o último mês.

Assinale um só quadrado para cada pergunta

- |   | nunca                    | Maioria dos dias da semana | Vários dias na semana    | alguns dias no mês       | Só durante as infecções respiratórias |                          |
|---|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 1. Durante o último mês tossi:  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |                          |
| 2. Durante o último mês tive expectoração:  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |                          |
| 3. Durante o último mês tive falta de ar  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |                          |
| 4. Durante o último mês tive crises de Chiado ("gatinhos" no peito)                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |                          |
| 5. Durante o último mês, quantas crises respiratórias graves ou desagradáveis você teve?      | <input type="checkbox"/> | Mais de 3 Crises           | 3 crises                 | 2 crises                 | 1 crise                               | Nenhuma crise            |
|   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/> |
| 6. Quanto tempo durou a pior dessas crises? (passe para pergunta 7 se não teve crises graves) |                          |                            |                          |                          |                                       |                          |

7. Durante o último mês, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) teve por semana?

para descrever a sua doença respiratória:

8. Se você tem chiado (“gatinhos” no peito), ela é pior de manhã?

Se tem ou já teve um trabalho remunerado, assinale uma das perguntas:

1 semana ou mais      3 ou mais dias      1 ou 2 dias      menos de 1 dia  
 4       3       2       1

Nenhum dia      1 ou 2 dias      3 ou 4 dias      Quase todos os dias      todos os dias  
 4       3       2       1       0

Não      Sim  
 0       1

É o meu Maior problema      Cause-me muitos problemas      Causa-me alguns problemas      Não me causa nenhum problemas  
 3       2       1       0

A minha doença respiratória obrigou-me a parar de trabalhar      A minha doença Respiratória interfere (ou interferiu) com o Meu trabalho normal Ou já me obrigou a Mudar de trabalho      A minha doença respiratória não afeta ( ou não afetou) o meu trabalho  
 2       1       0

## PARTE 2

Sessão 1 Assinale um só quadrado

Sessão 2 Perguntas sobre as atividades que normalmente lhe têm provocado falta de ar ultimamente. Assinale com “X” a resposta “concordo” ou “não concordo”, de acordo com o seu caso.

	Concordo	Não concordo
Quando estou sentado/a ou deitado/a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
A tomar banho ou vestir-me	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
Caminhar dentro de casa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
A caminhar em terreno plano	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
A subir um lance de escadas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
A subir ladeiras	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
A praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Sessão 3 Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e falta de ar ocorridos ultimamente. Assinale com “X” a resposta “concordo” ou “não concordo”, de acordo com o seu caso.

Concordo      Não concordo

- |   |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|
| A minha tosse causa-me dor                        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| A minha tosse cansa-me                            | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Tenho falta de ar quando falo                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Falta-me o ar quando me baixo                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| A minha tosse ou falta de ar perturbam o meu sono | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Fico muito cansado/a com facilidade               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

Sessão 4 Perguntas sobre outros efeitos provocados pela sua doença respiratória, nos últimos tempos. Assinale com "X" a resposta "concordo" ou "não concordo", de acordo com o seu caso.

- |  | Concordo                   | Não concordo               |
|--|----------------------------|----------------------------|
| A minha tosse ou falta de ar, envergonham-me em público                            | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| A minha doença respiratória é um incómodo para a minha família, amigos ou vizinhos | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar                             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Sinto que não tenho controlo sobre a minha doença respiratória                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Não espero que a minha doença respiratória melhore                                 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| A minha doença tornou-se fisicamente diminuído/a ou inválido/a                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Fazer exercício é arriscado para mim   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Tudo o que faço, parece-me ser esforço excessivo                                   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

Sessão 5 Perguntas sobre a medicação para a sua doença respiratória. Caso não tome medicação, passe para a Sessão 6. Assinale com "X" a resposta "concordo" ou "não concordo", de acordo com o seu caso.

- |  | Concordo                   | Não concordo               |
|--|----------------------------|----------------------------|
| A minha medicação não está me ajudando muito | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

- |  |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Tenho vergonha de tomar os medicamentos em público             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| A minha medicação provoca-me efeitos secundários desagradáveis | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| A minha medicação interfere muito no meu dia a dia             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

Sessão 6 As perguntas seguintes referem-se a atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com "X" a resposta "concordo" se pelo menos uma parte da frase se aplica ao seu caso; se não, assinale "não concordo".

- |  | Concordo                   | Não concordo               |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Levo muito tempo a lavar-me ou vestir-se   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Ando mais devagar do que as outras pessoas, ou então tenho de parar descansar  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Demoro muito tempo para realizar tarefas como o trabalho de Casa, ou tenho que parar para descansar  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Quando subo um lance de escada, ou vou muito de devagar, ou então tenho de parar para descansar  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Se estou apressado ou se caminho mais depressa, tenho de parar ou diminuir o passo   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade em fazer coisas como: subir ladeira, carregar pesos quando subo escada, arrancar as ervas daninhas no jardim ou do quintal, dançar, jogar bola | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade em fazer coisas como: carregar grandes pesos, cavar o jardim ou o quintal, caminhar depressa (8Km/h), jogar ténis ou nadar                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| Por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade em fazer coisas como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar depressa, ou praticar desportos muito cansativos               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

Sessão 7 Gostaríamos de saber como é que sua doença respiratória habitualmente afeta o seu dia a dia. Assinale com "X" a resposta "concordo" ou "não concordo". (não se esqueça que "concordo" só se aplica ao seu caso quando não puder fazer esta atividade, devido a sua doença respiratória). Assinale todas as perguntas que se aplicam a si:

	Concordo	Não concordo
Não sou capaz de praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
Não sou capaz de sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
Não sou capaz de sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
Não sou capaz de fazer o trabalho de casa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
Não sou capaz de sair da cama ou da cadeira	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Segue-se uma lista de outras atividades que provavelmente a sua doença respiratória o impede de fazer. (Não tem que assinalar nenhuma das atividades. Pretende-se apenas lembrá-lo/la de atividades que podem ser afetadas por sua falta de ar):

- Dar passeios a pé ou passear com cão
- Fazer o trabalho doméstico ou tratar do jardim ou do quintal
- Ter relações sexuais
- Ir a igreja, ao café, ou a outros locais de diversão
- Sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumo
- Visitar a família, os amigos ou brincar com as crianças

Por favor, escreva outras atividades importantes que tenha deixado de fazer devido a sua doença respiratória:

---

---

---

Assinale com um "X" a resposta (só uma) que melhor define a forma como é afetado/a pela sua doença respiratória:

Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gosto de fazer	Impede-me de fazer uma ou duas das que eu gostaria de fazer	Impede-me de fazer muitas das coisas que eu gostaria de fazer	Impede-me de fazer tudo o que eu gostaria de fazer
---	---	---	--

0

1

2

3

## Apêndice 5

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

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

Fase do Estudo: Inicial  Final

Escala de Sintomas						
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.						
<b>Perguntas sobre os seus sintomas (Marque apenas uma resposta para cada questão)</b>						
1. Quanto a sua azia o incomoda?	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	1	2	3	4	5

# ESCALA DE SINTOMAS


**VERMELHO - Teve sintomas**  
**VERDE - Não teve sintomas**

**Marque com um X**

## Apêndice 6

Dia	Pico de fluxo	Tosse	Chiado	Falta de ar	Acordar	Bombinha
01 M	330 270	X	X	X	X	X
02 N	350 350	X	X	X	X	X
03 M	350 340					
04 N	360 320		X	X	X	X
05 M	330 360					
06 N	300 330	X	X	X	X	X
07 M	390 370					
08 N	340 300					
09 M	330 250	X	X	X	X	X
10 N	250 300	X	X	X	X	X
11 M	290 300	X	X	X	X	X
12 N	300 350	X	X	X	X	X
13 M	320 310					