

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICA

GABRIELE CARRA FORTE

**OBESIDADE, MARCADORES NUTRICIONAIS E EFEITO DA DIETA NA ASMA**

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre

2015

**GABRIELE CARRA FORTE**

**OBESIDADE, MARCADORES NUTRICIONAIS E EFEITO DA DIETA NA ASMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em preenchimento dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências Pneumológicas.

**Orientador:** Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

**Co-Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jussara Carnevale Almeida

Porto Alegre

2015

### CIP - Catalogação na Publicação

CARRA FORTE, GABRIELE

Obesidade, marcadores antropométricos e efeito da dieta na asma / GABRIELE CARRA FORTE. -- 2015.  
112 f.

Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.  
Coorientador: Jussara Carnevale Almeida.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. asma. 2. obesidade. 3. função pulmonar. 4. qualidade de vida. I. Roth Dalcin, Paulo de Tarso, orient. II. Carnevale Almeida, Jussara, coorient. III. Título.

## **DEDICATÓRIA**

À minha família, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, presença e apoio incondicional ao longo do período de elaboração deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, grande mestre e incentivador da produção científica, pelo incentivo, orientação, dedicação, paciência e apoio ao longo de todas as etapas deste trabalho. Agradeço imensamente a oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jussara Carnevale Almeida pelos ensinamentos compartilhados e pela indispensável contribuição neste trabalho.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Denise Rossato da Silva, pelos ensinamentos, pelos conselhos e incentivos, pelas viagens e congressos e pela amizade de todas as horas.

À nutricionista e amiga Miriam Isabel Souza dos Santos Simon, pela oportunidade de ter o primeiro contato com nutrição em pneumologia (e ter me apaixonado!), pelo incentivo, pelos ensinamentos e pela amizade.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas pelos ensinamentos e pela acolhida.

Às maravilhosas amigas e colegas de pós graduação, Gabriela Cristofoli Barni, Alice Muller e Josani Flores, pelo apoio, pelas horas de estudos, e principalmente pela amizade.

Às amigas do coração, por compreenderem meus momentos de ausência, e por estarem ao meu lado sempre.

Às colegas nutricionistas Daniela Richter da Silva, Maria Luiza Hennemann e Luiza Preto pela colaboração ao longo da coleta e análise de dados.

À amiga Natália Brambatti Guzzo, pela revisão deste trabalho, por todo apoio e amizade.

À toda equipe da pneumologia do HCPA, pela colaboração e assistência nos momentos necessários.

Aos pacientes, sem os quais seria impossível a realização desta tese.

À Deus, que sempre me acompanha e me ilumina, por ter colocado pessoas tão especiais no meu caminho, e tantas outras que direta ou indiretamente, colaboraram no desenvolvimento deste trabalho.

E, em especial, à minha família que sempre me apoiou desde o início dessa caminhada, me incentivando e me guiando para a realização de mais um sonho. Obrigada por todo amor e compreensão!

A todos, meus sinceros agradecimentos.

“Há homens que lutam um dia e são bons.  
Há outros que lutam um ano e são melhores.  
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.  
Porém, há os que lutam toda a vida.  
Esses são os imprescindíveis.”

Bertolt Brecht

## RESUMO

A asma é uma doença inflamatória crônica, de natureza recorrente e tipicamente reversível, caracterizada pelo aumento da responsividade das vias aéreas inferiores, com consequente obstrução do fluxo aéreo. A obesidade no paciente asmático tem importante relação com o grau de controle da doença, função pulmonar e qualidade de vida. O presente estudo teve como objetivos (i) avaliar a prevalência de obesidade, (ii) verificar a associação entre diferentes marcadores nutricionais e os desfechos clínicos, de função pulmonar e de qualidade de vida na asma, e (iii) examinar, através de revisão sistemática da literatura, o efeito que a dieta exerce no tratamento da asma em adultos. Este trabalho consistiu de três etapas: retrospectiva, prospectiva e revisão sistemática. A etapa retrospectiva corresponde a uma análise secundária de dados de um estudo transversal previamente publicado, que avaliou os fatores associados à asma não controlada em Porto Alegre. A etapa prospectiva se refere a um estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, que avaliou a associação entre os marcadores antropométricos e o grau de controle da asma, a função pulmonar e a qualidade de vida, assim como a concordância entre os marcadores antropométricos na asma. Participaram da pesquisa pacientes adultos asmáticos em atendimento no ambulatório de asma do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A terceira etapa foi constituída de uma revisão da literatura médica, a fim de selecionar ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito da dieta na asma de adultos. Revisaram-se sistematicamente os artigos publicados no período de janeiro de 1948 a outubro de 2014 nas bases de dados indexadas MEDLINE (PubMed), Embase e Scopus, com buscas nas principais bases de dados, referentes ao efeito da dieta no tratamento da asma em adultos. A presente tese observou elevada prevalência de obesidade entre os pacientes adultos asmáticos, principalmente entre as mulheres; no entanto, não observou associação com a gravidade e o grau de controle. A prevalência de asma não controlada se mostrou maior nos indivíduos com excesso de peso em comparação aos indivíduos normais. A circunferência da cintura e o índice de massa corporal foram negativamente associados com os domínios de qualidade de vida da asma. Além disso, o índice de massa corporal mostrou uma moderada concordância com a circunferência da cintura e gordura corporal, indicando que o índice de massa corporal seria suficiente para diagnosticar obesidade nessa população. Em relação ao efeito da dieta no tratamento da asma, até o presente momento, as evidências demonstram que, para pacientes adultos, obesos e com asma, a melhor intervenção parece estar relacionada a dietas com restrição energética, independentemente dos componentes.

## **ABSTRACT**

Asthma is a chronic, recurrent, and typically reversible inflammatory disease characterized by an increased responsiveness of the lower airways and consequent airflow obstruction. Obesity in asthmatic patients has an important relationship with asthma control, pulmonary function and quality of life. The objectives of this study were (i) to assess the prevalence of obesity, (ii) to verify the association between different nutritional markers and clinical outcomes, pulmonary function and quality of life in asthma patients, and (iii) to evaluate, through a systematic literature review, the effect of diet in the treatment of asthma in adults. This study consists of three steps: retrospective analysis, prospective analysis and systematic review. The retrospective analysis corresponds to a secondary analysis of data from a previously published cross-sectional study that assessed the factors related to uncontrolled asthma in Porto Alegre. The prospective analysis refers to a cross-sectional study with prospective data collection, which evaluated the association between anthropometric markers and asthma control, lung function and quality of life, as well as the agreement between the anthropometric markers in asthma. Participants were adult asthma patients in the asthma ambulatory at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The third step consisted of a review of the medical literature in order to select randomized clinical trials that evaluated the effect of diet on asthmatic adults. I systematically reviewed articles published from January 1948 to October 2014 indexed in MEDLINE (Pubmed), Embase, and Scopus, through searches in the main database referring to the effect of diet in the treatment of asthma in adults. The present thesis observed high prevalence of obesity among adult asthma patients, especially among women; however, no association with severity and asthma control was noted. Prevalence of uncontrolled asthma was higher in overweight individuals than in individuals with normal weight. Waist circumference and body mass index were negatively associated with the asthma domains of quality of life. In addition, body mass index showed a moderate agreement with waist circumference and body fat, which indicates that body mass index is sufficient to diagnose obesity in this population. Regarding the effect of diet in the treatment of asthma, at the present time, the evidence shows that, for obese adults with asthma, the best intervention appears to be related to diets with energy restriction, regardless of their components.

## **LISTA DE FIGURAS E QUADROS**

**FIGURA 1** – Prevalência de asma clínica no mundo

**QUADRO 1** – Grau de Controle da Asma

**QUADRO 2** – Etapas do tratamento de manutenção da asma baseada no estado de controle

**QUADRO 3** – Classificação do Estado Nutricional segundo a Organização Mundial da Saúde

## **LISTA DE TABELAS**

### **Artigo 1**

**TABELA 1** – General characteristics of the patients.

**TABELA 2** – Comparison of patient characteristics between BMI group classification.

**TABELA 3** – Logistic regression analysis with enter method for factors associated with obesity.

### **Artigo 2**

**TABELA 1** – General Characteristics of patients with asthma.

**TABELA 2** – Poisson regression models controlled by age and gender: Uncontrolled asthma as dependent variable.

**TABELA 3** – Multiple Linear Regression models for association of anthropometric markers with lung function and asthma quality of life questionnaire domains.

**TABELA 4** – Agreement between body mass index categories with total body fat and waist circumference.

### **Artigo 3**

**TABELA 1** – Características dos estudos de intervenção com dieta hipocalórica em pacientes com asma

**TABELA 2** – Características dos estudos de intervenção com padrões alimentares em pacientes com asma

**TABELA 3** – Características dos estudos de intervenção com micronutrientes antioxidantes em pacientes com asma

**TABELA 4** – Características dos estudos de intervenção com ácidos graxos em pacientes com asma

**TABELA 5** – Características dos estudos de intervenções diversas (miscelânea)

**TABELA 6** – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATAQ	<i>Asthma Therapy Assessment Questionnaire</i>
CVF	Capacidade vital forçada
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
ECR	Ensaio clínico randomizado
FEF	Fluxo expiratório forçado
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC	Intervalo de Confiança
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C reativa
Th	T-helper
TNF	Fator de necrose tumoral
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## LISTA DE SÍMBOLOS

Kg	Quilograma
Kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro cuadrado
$\beta$	Beta
>	Mayor que
<	Menor que
=	Igual a
/	Por
%	Por ciento

## Sumário

1.	INTRODUÇÃO .....	13
2.	REFERENCIAL TEÓRICO .....	15
2.1	<i>ASMA EM ADULTOS</i> .....	15
2.2	<i>SOBREPESO E OBESIDADE EM ADULTOS</i> .....	19
2.3	<i>ASMA E EXCESSO DE PESO</i> .....	22
2.3.1	<i>Efeito da obesidade no mecanismo pulmonar</i> .....	22
2.3.2	<i>Mudanças na resposta imune e inflamatória</i> .....	23
2.3.3.	<i>Influência genética na asma e obesidade</i> .....	24
2.3.4	<i>Influência dos hormônios e gênero</i> .....	25
2.3.5	<i>Influência da dieta</i> .....	26
2.4	<i>OBESIDADE E GRAVIDADE NA ASMA</i> .....	26
2.5	<i>OBESIDADE E GRAU DE CONTROLE NA ASMA</i> .....	27
2.6	<i>OBESIDADE E FUNÇÃO PULMONAR NA ASMA</i> .....	29
2.7	<i>OBESIDADE E QUALIDADE DE VIDA NA ASMA</i> .....	30
3.	JUSTIFICATIVA.....	32
4.	OBJETIVOS .....	33
5.	MÉTODOS .....	34
5.1	<i>Etapa Retrospectiva</i> .....	34
5.2	<i>Etapa Prospectiva</i> .....	35
5.3	<i>Revisão Sistemática</i> .....	40
6.	RESULTADOS .....	43
6.1	<i>Artigo Original 1</i> .....	43
6.2	<i>Artigo Original 2</i> .....	59
6.3	<i>Artigo de Revisão</i> .....	75
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	98
	REFERÊNCIAS .....	99
	APÊNDICES .....	105
	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	105
	<b>FICHA DE DADOS</b> .....	106
	ANEXOS.....	108
	<b>GRAU DE CONTROLE DA ASMA</b> .....	108
	<b>QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA EM ASMA COM ATIVIDADES PADRONIZADAS (AQLQ)</b> .....	109

## 1. INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica, de caráter recorrente e tipicamente reversível, caracterizada pelo aumento da responsividade das vias aéreas inferiores, com consequente obstrução do fluxo aéreo (1, 2). A prevalência da doença vem aumentando nos últimos anos em todo o mundo(2). No Brasil, estima-se prevalência em aproximadamente 10% da população, afetando, assim, mais de 16 milhões de pessoas(2, 3).

Concomitantemente, observa-se um aumento alarmante da obesidade, cuja prevalência também já atinge proporções epidêmicas(1, 4). Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares revelaram que o excesso de peso afeta 50,1% dos homens e 48% das mulheres adultas, sendo que, desse grupo, 12,4% dos homens e 16,9% das mulheres são obesos(5). No Brasil, essas duas patologias se tornaram um grave problema de saúde pública, aumentando, conseqüentemente, os custos dos setores público e privado(4).

Vários estudos têm mostrado uma associação entre excesso de peso e incidência de asma(6-9). A relação entre excesso de peso e asma parece ser multifatorial e implica na combinação de condições uterinas, fatores genéticos, comorbidades e inflamação secundária ao excesso de tecido adiposo(10). Inúmeras hipóteses já foram propostas para explicar essa relação(7, 9, 11, 12); no entanto, a natureza exata dessa associação ainda não foi elucidada. Se, por um lado, dados epidemiológicos sugerem que a obesidade precede a asma, aumentando sua prevalência e gravidade(6, 8); por outro, os efeitos dos sintomas da doença podem interferir reduzindo a atividade física, fato que, se não for compensado pela diminuição da ingestão alimentar, acarretará provavelmente em ganho de peso(8, 13).

O controle dos sintomas da asma é um dos aspectos fundamentais para o tratamento e manejo da doença, contribuindo para reduzir os riscos de morbidade e mortalidade. O conceito de controle mais utilizado é definido pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA)(14), o qual preconiza que a asma está controlada pela ausência de exacerbações e sintomas noturnos ou despertares decorrentes, ausência de limitações para atividades diárias (inclusive exercícios), não uso de medicamento de alívio e presença de função pulmonar normal. A obesidade também parece ter efeito negativo sob o grau de controle da asma(15-17). Lessard et al.(17) evidenciaram que indivíduos obesos são mais propensos a ter asma não-controlada quando comparados a indivíduos não obesos. Do

mesmo modo, Barros et al.(18) observaram que indivíduos obesos com asma grave têm 60% mais chance de ter asma não controlada quando comparados a indivíduos não obesos (razão de prevalências = 1,60; IC 95% 1,05 – 9,01).

A obesidade, no entanto, não apenas interfere no aumento de prevalência, de incidência, e piora do grau de controle da doença, mas também provoca comprometimento da função pulmonar, devido à queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e da capacidade vital forçada (CVF)(19, 20). Além disso, interfere na piora da qualidade de vida, devido à possível limitação para a prática de atividade física, com consequente redução no gasto energético(21).

Dietas restritas em calorias parecem ter um efeito benéfico na função pulmonar de pacientes com asma devido à perda de peso obtida(22, 23). Em estudo prospectivo de um ano de seguimento com 151 pacientes asmáticos(22), foi observada uma correlação positiva ( $r = -0,30$ ;  $P = 0,03$ ) entre perda de peso e melhora da função pulmonar na asma refratária. Além da restrição calórica, alguns componentes da dieta ou padrões alimentares parecem retardar ou promover o processo inflamatório. Até o presente momento, foram encontrados somente um estudo clínico(24) e um estudo piloto(25) com o objetivo de avaliar o efeito de um padrão alimentar na asma. Dentre os componentes da dieta, as vitaminas C(26) e E(27), selênio(28) e ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega 3(29) parecem estar relacionados com um possível papel anti-inflamatório.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ASMA EM ADULTOS

A asma define-se por ser uma doença heterogênea, caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas, hiper-responsividade, obstrução reversível das vias aéreas e sintomas respiratórios(30). Manifesta-se clinicamente por dispneia, tosse crônica, sibilância e opressão ou desconforto torácico(30, 31).

O processo inflamatório na asma é resultante de interações complexas entre as células inflamatórias (mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos), as células brônquicas estruturais (células epiteliais, musculares lisas, endoteliais, fibroblastos, miofibroblastos e nervos) e os mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas, eicosanoides, histamina e óxido nítrico)(1). A resposta inflamatória vista nessa doença envolve infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesões intersticiais das paredes das vias aéreas e ativação de células T-helper tipo 2 (Th2), responsáveis pela produção de citocinas(32).

Os fatores que influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma são complexos e interativos, divididos entre aqueles que causam o desenvolvimento da asma e aqueles que desencadeiam os sintomas. Enquanto o surgimento de sintomas está associado a fatores ambientais (alérgenos inaláveis, infecções virais, tabagismo, poluição atmosférica, ocupação e dieta), o desenvolvimento da asma está relacionado com características do próprio indivíduo (genética, obesidade e sexo)(33).

O diagnóstico da asma é eminentemente clínico, baseado na história, no exame físico e, sempre que possível, nas provas de função pulmonar(1, 33, 34). Estudos recentes têm apontado que o diagnóstico baseado apenas nos sinais de obstrução brônquica pode levar a erros de interpretação, sugerindo que os sintomas com mecanismos subjacentes formam um espectro de reações, de acordo com o receptor ativado no sistema respiratório. Logo, diferentes mecanismos poderiam ser integrados numa única “síndrome”(31, 35, 36).

A prevalência da doença vem aumentando nos últimos anos em todo o mundo, afetando cerca de 5 a 16% dos indivíduos(37). To et al.(38) estimaram que a prevalência global de asma clínica é de 4,46% (IC95% 4,36-4,55). Os cinco países de maior prevalência de asma clínica são Austrália (21,5%), Suécia (20,2%), Reino Unido (18,2%),

Holanda (15,3%) e Brasil (13%). No Brasil, estima-se que a asma afeta mais de 16 milhões de pessoas(3, 38).

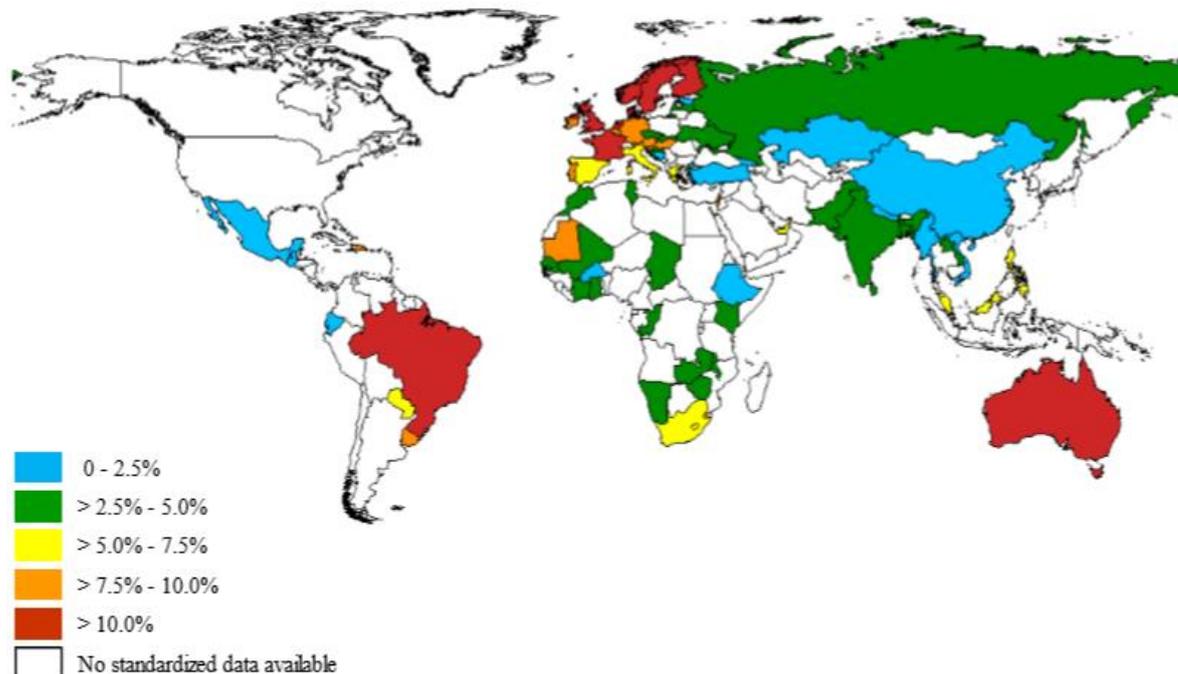


Figura 1: Prevalência de asma clínica no mundo(38)

Tendo em vista o forte impacto da asma na saúde pública e na vida dos pacientes, o manejo adequado pode resultar em melhor controle da doença e em melhor qualidade de vida a esses indivíduos, além de reduzir custos com medicações e internações frequentes. O objetivo do manejo é o controle da doença, ou seja, a intensidade com que as manifestações da asma estão suprimidas pelo tratamento. Atualmente, são conhecidas algumas ferramentas para avaliação do grau de controle, como as ferramentas numéricas de controle da asma, as quais constam de escores e pontos de cortes para distinguir os diferentes níveis de sintomas. Esses escores ainda podem ser usados para avaliar a evolução do paciente, e são comumente utilizados na pesquisa clínica. As ferramentas numéricas parecem ser mais sensíveis às mudanças nos sintomas de controle do que as ferramentas categóricas. Um exemplo de ferramenta numérica é o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)(39, 40), o qual varia de 0 a 6 pontos (quanto maior a pontuação, menos controlada é a doença). O escore de 0 a 0,75 é classificado como asma bem controlada; 0,75 a 1,5, como asma parcialmente controlada; e > 1,5, como asma não controlada. O escore do ACQ é calculado como uma média dos itens: todas as versões do ACQ incluem cinco questões referentes aos sintomas; ACQ-6 inclui o uso de medicamento de resgate; e no ACQ-7, um escore para VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador é

avaliado com os sintomas e o item de medicamento de resgate. A diferença mínima considerável clinicamente é de 0,5 pontos. O *Asthma Control Test* (ACT)(41, 42) também é um exemplo de ferramenta numérica para avaliar o grau de controle da asma. O escore varia de 5 a 25 pontos (quanto maior a pontuação, mais controlada é a doença). Escores de 20 a 25 são classificados como asma bem controlada; de 16 a 20, como asma parcialmente controlada; e de 5 a 15, como asma não controlada. O ACT inclui quatro questões. A diferença clínica mínima considerável é de 3 pontos.

O exemplo de ferramenta de controle da asma categórica inclui a ferramenta de grau de controle (Quadro 1- A), baseado no GINA(30). Essa classificação pode ser usada junto com a avaliação do risco (Quadro 1- B). Essa classificação se correlaciona com avaliações realizadas usando os escores numéricos de controle da asma.

**Quadro 1:** Grau de Controle da Asma, segundo o *Global Initiative for Asthma*(30).

A. Controle dos Sintomas da Asma	Grau de controle dos sintomas		
Nas últimas 4 semanas, o paciente teve:	Bem controlada	Parcialmente Controlada	Não Controlada
Sintomas diurnos mais de 2x/semana? ( )sim ( )não	Nenhum destes	1 -2 destes	3-4 destes
Despertares noturno por causa da asma? ( )sim ( )não			
Tratamento de resgate mais de 2x/semana? ( )sim ( )não			
Limitação de atividade por causa da asma? ( )sim ( )não			
B. Fatores de risco para asma não controlada			
Avalie fatores de risco no diagnóstico e periodicamente, particularmente para pacientes com exacerbações. Medida de VEF <sub>1</sub> no início do tratamento, 3-6 meses do tratamento de controle para a melhor função pulmonar do paciente.			
Potenciais fatores de risco independentes para exacerbações		A presença de um ou mais desses fatores aumentam o risco de exacerbações se os sintomas são bem controlados.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas de asma não controlada</li> <li>• Elevado uso de beta-2 agonista de curta duração</li> <li>• Inadequado corticosteroide</li> <li>• Baixo VEF<sub>1</sub>, especialmente se &lt; 60% predito</li> <li>• Maiores problemas psicológicos ou socioeconômicos</li> <li>• Exposição: cigarro, alergênicos</li> <li>• Comorbidades: obesidade, rinosinusite, alergia alimentar confirmada</li> <li>• Eosinófilos no sangue ou escarro</li> <li>• Gestação</li> </ul>			
Outros fatores de risco independentes maiores para exacerbação			

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intubação ou unidade intensiva devido à asma</li> <li>• <math>\geq 1</math> exacerbação nos últimos 12 meses</li> </ul>	
<p>Fatores de risco para o desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de tratamento com corticosteroide</li> <li>• Exposição: cigarro, químicos nocivos, exposição ocupacional</li> </ul> <p>Baixo VEF<sub>1</sub> inicial, hipersecreção crônica, eosinofilia no escarro ou sangue</p>	
<p>Fatores de risco para medicação de dose-efeito</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistêmica: frequente uso de corticoide oral; altas doses e/ou potente corticoide inalatório, e também inibidores da P450</li> <li>• Local: altas doses ou potente corticoide inalatório, má técnica inalatória</li> </ul>	

VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo; inibidores P450: inibidores do citocromo P450, como ritonavir, cetoconazol, itroconazol.

A gravidade da asma reflete-se na intensidade do tratamento, ou seja, refere-se à quantidade de medicamento necessária para atingir o controle (Quadro 3), conforme a classificação do GINA(30).

- **Asma leve** é a asma que está bem controlada com o tratamento etapa 1 ou etapa 2. É controlada, por exemplo, com a necessidade de medicação de alívio isolada, ou com tratamento controlador de baixa intensidade, tal como corticoides de baixa dose, antagonistas do receptor do leucotrieno ou cromonas.
- **Asma moderada** é a asma que está bem controlada com o tratamento etapa 3. É controlada, por exemplo, com baixas doses de corticoide inalatório ou beta-2 agonista de longa duração.
- **Asma grave** é a asma que requer tratamento etapa 4 ou 5. É tratada, por exemplo, com altas doses de corticoide inalatório ou beta-2 agonista de longa duração, para evitar que se torne “não controlada ou permaneça “não controlada”. Ainda que muitos pacientes com asma não controlada recebam tratamento inadequado ou inapropriado ou apresentem problemas persistentes com a aderência ou comorbidades, como a-rinosinusite ou obesidade, a *European Respiratory Society and American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* considera que a definição de asma grave deveria ser reservada para pacientes com asma refratária e para aqueles cuja resposta ao tratamento das comorbidades é incompleta.

**Quadro 2:** Etapas do tratamento de manutenção da asma baseada no estado de controle

<b>ETAPAS DE TRATAMENTO EDUCAÇÃO EM ASMA CONTROLE AMBIENTAL</b>				
<b>ETAPA 1</b>	<b>ETAPA 2</b>	<b>ETAPA 3</b>	<b>ETAPA 4</b>	<b>ETAPA 5</b>
Beta-2 de curta duração S/N	Beta-2 de curta duração S/N	Beta-2 de curta duração S/N	Beta-2 de curta duração S/N	Beta-2 de curta duração S/N
	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Adicionar 1 ou mais em relação à etapa 3	Adicionar 1 ou mais em relação à etapa 4
Opção preferencial	CI baixa dose	CI baixa dose + LABA Em crianças < 6 anos, dose moderada de CI	Moderada ou alta dose de CI + LABA	Corticóide oral dose baixa
Outras opções	Antileucotrienos	CI dose moderada CI baixa dose + Antileucotrieno CI dose baixa + teofilinas	Antileucotrienos Teofilinas	Anti-IgE

Adaptado da GINA, 2006(43).

s/n = se necessário, CI = corticoide inalatório, LABA = beta-2 agonista de longa duração.

O tratamento da asma resulta em controlar os sintomas, manter as atividades diárias normais, prevenir exacerbações, minimizar os efeitos adversos das medicações e, sobretudo, prevenir a mortalidade(34). Como parte do tratamento, estudos enfatizam que a manutenção do peso saudável tem forte papel na incidência da asma, assim como na prevenção e melhora clínica da doença(6).

## 2.2 SOBREPESO E OBESIDADE EM ADULTOS

A obesidade pode ser definida como uma síndrome multifatorial com alterações funcionais, de composição bioquímica, do metabolismo e da estrutura corporal, caracterizada pelo acúmulo subcutâneo de gordura(44). Os fenótipos da obesidade cuja distinção se faz em função da distribuição de gordura corporal (global, ginoide, androide e visceral) são influenciados pela base genética e por fatores ambientais(45).

Com a transição nutricional houve um incremento na prevalência de sobrepeso e obesidade em nível mundial. Atualmente, a obesidade constitui um importante problema de saúde pública em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento, tanto pela sua repercussão em diversas doenças crônicas, como pela mortalidade associada(46). De acordo com a Organização Mundial da Saúde(47), estima-se que, mundialmente, mais de

1,9 bilhões de adultos tenham sobrepeso e mais de 600 milhões de adultos sejam obesos. No Brasil, país de renda média, a prevalência de sobrepeso e obesidade mudou drasticamente nos últimos 30 anos. Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico(48) constataram que 52,5% dos brasileiros estão com excesso de peso e 17,9%, com obesidade. Fortaleza é a capital brasileira que possui a maior quantidade de pessoas com excesso de peso (55,7%), seguida por Porto Velho (55,7%) e Porto Alegre (55,3%). Já a capital com maior número de indivíduos obesos é Campo Grande (21,8%), seguida de Cuiabá (21,5%), Belém (21,1%) e Porto Alegre (20,9%)(48).

O diagnóstico de sobrepeso e obesidade é realizado por diferentes métodos, sendo a avaliação antropométrica (peso e estatura) a mais empregada(44). A classificação do estado nutricional, proposta pela Organização Mundial da Saúde(49), é baseada nos valores de IMC (Quadro 3). Esse índice é obtido por intermédio do cálculo da relação entre peso corpóreo (kg) e estatura (m). Por ser simples, rápido e de baixo custo, é frequentemente utilizado em estudos populacionais para avaliar o estado nutricional. No entanto, apesar de representar correlação com a gordura corporal, esse marcador não permite determinar a composição corporal, e tampouco é um bom parâmetro da quantidade de tecido adiposo(50).

**Quadro 3:** Classificação do Estado Nutricional segundo a OMS

Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação Nutricional
$\leq 18,5$ kg/m <sup>2</sup>	Baixo peso
18,5 - 24,9 kg/m <sup>2</sup>	Peso normal (eutrofia)
$\geq 25,0$ kg/m <sup>2</sup>	Excesso de peso
25,0 - 29,9 kg/m <sup>2</sup>	Pré-obeso
30 - 34,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade Grau 1
35 - 39,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade Grau 2
$\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>	Obesidade Grau 3

Fonte: WHO, 2012(49)

Vários métodos indiretos permitem estimar com precisão a quantidade total de gordura corporal, sendo os padrões áureo a ressonância magnética, a tomografia computadorizada, a pletismografia e a *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA). Além

desse, há ainda a hidrometria, a espectrometria, a ativação de nêutrons e a interactância de raios infravermelhos. No entanto, apesar da forte acurácia desses métodos, seu emprego ainda é limitado, pois envolvem a utilização de equipamentos caros e complexos, demandam gasto considerável de tempo e necessitam de um espaço específico e de profissionais altamente qualificados(51).

Por essa razão, métodos simples, práticos e de baixo custo, como a antropometria e a bioimpedância elétrica, são geralmente os mais utilizados para avaliação da composição corporal na prática clínica. Esses métodos avaliam quantitativamente os compartimentos corporais de gordura e de massa magra (água, proteínas e minerais). As medidas de dobras cutâneas, apesar de sua alta acurácia, demanda bastante tempo e exige alto grau de treinamento e experiência dos avaliadores. Isso dificulta o uso dessa medida em estudos epidemiológicos que coletam grande número de informações sobre a população. A bioimpedância, por sua vez, é considerada um método rápido e não invasivo para estimar os compartimentos corporais, bem como a distribuição dos fluidos corporais nos espaços intra e extracelulares. Esse método é baseado no princípio de que os componentes corporais oferecem resistência diferenciada à passagem da corrente elétrica. A resistência varia de acordo com a hidratação dos tecidos. Devido à grande quantidade de água e eletrólitos, os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica, ou seja, apresentam baixa resistência. Por outro lado, a gordura e os ossos constituem meio de baixa condutividade, apresentando, portanto, elevada resistência(52, 53).

O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica é considerado como obesidade do tipo central, visceral ou androgênica(54). A tomografia computadorizada do abdômen é atualmente o padrão áureo para determinação da gordura visceral, permitindo a diferenciação da adiposidade subcutânea e visceral nessa região(55). Além desse método, a ultrassonografia também tem sido utilizada para estimar com precisão os depósitos de gordura regionais. Esta técnica tem atraído considerável atenção porque combina segurança, custo-efetividade e precisão(55, 56).

Medidas antropométricas regionais de obesidade, entre as quais a medida da circunferência da cintura, também são capazes de fornecer estimativas de gordura centralizada, que, por sua vez, está relacionada à quantidade de tecido adiposo visceral(55, 56). Apesar de esta medida ser largamente utilizada em estudos de base populacional como indicativo de gordura abdominal, ela não diferencia o que corresponde à adiposidade subcutânea e à adiposidade visceral(57, 58).

### 2.3 ASMA E EXCESSO DE PESO

Desde que Camargo et al.(59) descreveram pela primeira vez a associação entre obesidade e asma, estudos epidemiológicos(6, 20) foram publicados demonstrando o aumento do risco de asma em indivíduos obesos. Uma meta-análise(20) de sete estudos prospectivos, envolvendo 333.102 indivíduos adultos com asma, demonstrou que as chances de asma aumentam em 50% para indivíduos com excesso de peso (OR=1,51, IC95% 1,27 – 1,80) em comparação a indivíduos com peso normal. Há ainda uma relação de dose-resposta entre o IMC e a asma, sugerindo que a probabilidade de apresentar asma aumenta com o aumento do IMC(20). Semelhantes resultados são observados em outros estudos prospectivos(60-62).

A obesidade associada à asma pode representar um fenótipo clínico distinto, caracterizado por início tardio, predomínio do sexo feminino e mais sintomas do que a asma atópica clássica, com baixo grau de inflamação(63). Tanto a asma quanto a obesidade são doenças inflamatórias sistêmicas; porém, a relação entre ambas ainda é muito controversa(64). Apesar da complexidade dessa relação, estão envolvidos pelo menos cinco possíveis mecanismos biológicos(13, 19, 65), a serem descritos a seguir.

#### 2.3.1 Efeito da obesidade no mecanismo pulmonar

A obesidade produz uma diminuição do volume corrente (VC) e da capacidade residual funcional (CRF), resultando em diminuição dinâmica do estiramento do músculo liso(66). O bloqueio da musculatura lisa leva à diminuição da reatividade das vias aéreas e a irreversibilidade da obstrução(13, 65). É visto também que o músculo liso tem um ciclo intrínseco de excitação e contração de forma rápida(67). No entanto, em indivíduos obesos esses ciclos são mais curtos, o que, combinado com sua perda de capacidade funcional, resulta na conversão de ciclos rápidos de actina-miosina para ciclos mais lentos, que podem potencializar o aumento da obstrução e da hiper-reatividade brônquica(67). Entretanto, ainda é desconhecida a relação dose-resposta entre a distribuição e/ou quantidade de gordura corporal e as alterações na mecânica respiratória.

Além disso, a complacência pulmonar é reduzida em indivíduos obesos por pelo menos três fatores: o excesso de tecido adiposo que comprime a caixa torácica, a infiltração de gordura na parede torácica, e um aumento do volume sanguíneo no

pulmão(7, 19). Esses fatores contribuem para o aumento da sensação de dispneia e podem levar a limitações nas vias aéreas, com redução do VEF<sub>1</sub> e CVF(7).

### 2.3.2 Mudanças na resposta imune e inflamatória

Alterações no balanço do Th1 e Th2, recrutamento de células inflamatórias, alteração da resposta imune, alteração da musculatura lisa e aumento da hiper-responsividade das vias aéreas são possíveis mecanismos pelos quais o excesso de peso pode aumentar o risco de asma ou modificar o fenótipo da doença. A obesidade está diretamente associada à formação de um estado de inflamação, o qual pode estimular o processo inflamatório em pacientes asmáticos(65).

Na obesidade, a adiposidade visceral é correlacionada com níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, e o tecido adiposo propaga inflamação localizada e sistêmica. Isso se dá através do recrutamento de macrófagos, tanto via quimiocinas, como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), como, em parte, via elaboração das citocinas e quimiocinas, tais como a leptina, a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a proteína C reativa (PCR). Já se observou que as concentrações de IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR são maiores em indivíduos obesos do que em indivíduos não obesos. A obesidade mostra-se significativamente correlacionada com a concentração de PCR, enquanto a adiposidade visceral encontra-se significativamente associada com a concentração de IL-6(19, 65).

Além dos macrófagos, a asma se caracteriza pela presença de células inflamatórias na mucosa brônquica, como mastócitos, eosinófilos e células Th, que secretam predominantemente citocinas. As citocinas responsáveis por esse papel inflamatório são, em especial, as IL-4, IL-5, IL-6 e TNF- $\alpha$ . A IL-4 estimula a proliferação das células  $\beta$  e T e a diferenciação das células CD4+ dentro da célula Th2. A IL-4 também tem o papel na regulação da síntese de imunoglobulina E (IgE) e induz a expressão da baixa afinidade do receptor de IgE no macrófago. Já a IL-5 é um fator de crescimento e diferenciação, ativador e quimiotático para eosinófilos e, como consequência, é considerada uma citocina fundamental na resposta eosinofílica mediada por parasita ou alérgenos. A IL-5 ainda estimula o crescimento das células  $\beta$  e aumenta a secreção de imunoglobulinas. O TNF- $\alpha$  aumenta a produção de Th2, consequentemente aumentando a IL-4 e a IL-5 no epitélio brônquico; além disso, está envolvido no recrutamento de neutrófilos, eosinófilos e células T dentro da zona inflamatória(65).

O tecido adiposo também produz um número de mediadores denominados adipocinas. Uma dessas adipocinas, chamada leptina, é secretada pelo tecido adiposo na proporção direta ao nível de adiposidade, e atua, sob condições saudáveis, através do hipotálamo como supressor de apetite e estimulante metabólico. A leptina estimula a produção de mediadores inflamatórios, como o TNF- $\alpha$  e a IL-6 do tecido adiposo, e promove a ativação do linfócito T CD4+ para o fenótipo Th1, com aumento da produção de interferon- $\gamma$ . Desse modo, a leptina leva à produção de citocinas pró-inflamatórias as quais são associadas com a asma(65). No entanto, os efeitos da leptina sobre as citocinas Th1 e Th2 diferem. Ao passo que aumenta a produção de citocina Th1, a leptina também diminui a produção de citocina Th2 (IL-4, IL-5, e IL-10). Essa observação sugere que, se a leptina desempenha um papel na asma, é improvável que seja através do tradicional fenótipo da asma Th2. Evidências crescentes indicam que os efeitos pró-inflamatórios da leptina podem contribuir para a maior incidência de asma na população obesa. Sood et al.(68), em um extenso estudo transversal, mostraram uma associação positiva entre a concentração de leptina sérica e a presença de diagnóstico de asma em mulheres. No entanto, a associação entre IMC e asma não é medida unicamente por meio da leptina(68).

Por outro lado, os níveis de adiponectina diminuem na obesidade e aumentam novamente com a perda de peso, ou seja, são inversamente relacionados ao IMC(69). Essa adipocina tem efeito metabólico primário no fígado e no músculo esquelético, envolvendo a captação de glicose, a inibição de gliconeogênese, e o aumento da oxidação lipídica. Além disso, apresenta efeito anti-inflamatório, através da inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , e da indução de citocinas anti-inflamatórias, como o receptor antagonista IL-1 e IL-10(65). Em estudo realizado por Shore(10), a adiponectina teve um efeito significativo na redução da inflamação das vias aéreas, sugerindo que a diminuição de adiponectina em pacientes obesos com asma pode contribuir com a relação entre asma e obesidade. Assim, intervenções com o objetivo de aumentar a adiponectina no soro podem ter efeitos benéficos na função das vias aéreas.

### *2.3.3. Influência genética na asma e obesidade*

As condições intrauterinas e fatores genéticos comuns também podem contribuir para a relação entre obesidade e asma. Nesse contexto, vem sendo identificadas regiões específicas do genoma humano, como as dos cromossomos 5q, 6p, 11q e 12q, que podem estar relacionadas tanto com a asma quanto com a obesidade(7, 13, 67).

O polimorfismo do receptor adrenérgico  $\beta_2$  (localizado no cromossomo 5q31-q32), GLN27, pode ser responsável tanto pelo fenótipo da asma como pela resposta ao tratamento. Além disso, o GLN27 está relacionado ao aumento de IgE, apresentando efeito protetor contra a broncoprovocação por metacolina. Já o polimorfismo do receptor Agr16 está associado com a asma noturna e com a resposta ao tratamento com  $\beta_2$  agonista. Na obesidade, esses genes estão envolvidos na regulação das catecolaminas, de fundamental importância para o gasto energético. O polimorfismo GLN27 encontra-se em homens obesos e sedentários. Já o Agr16 não é associado diretamente com a obesidade, mas com a perda de peso(65).

O TNF- $\alpha$  está localizado no cromossomo 6p21.3, e está ligado à asma e à obesidade(13). O cromossomo 11q13 contém UCP2 e UCP3 e receptor de IgE de baixa afinidade(7). A UCP2 e a UCP3 são proteínas desacopladoras que possuem influência sobre a taxa metabólica, mas a sua contribuição para a variação do fenótipo da obesidade ainda permanece controversa. O cromossomo 12q contém genes para citocinas inflamatórias associadas tanto à asma quanto à obesidade. Diversas variantes no gene receptor de vitamina D têm sido associadas com os fenótipos da asma. Os metabólitos da vitamina D são importantes imunomoduladores hormonais e são capazes de suprimir as doenças alérgicas das vias aéreas mediadas pelos linfócitos Th2(13, 65).

#### *2.3.4 Influência dos hormônios e gênero*

O tecido adiposo contém a enzima aromatase, a qual é responsável pela conversão de andrógenos para estrógenos. A obesidade, portanto, geralmente aumenta os níveis de estrógenos, que são associados à menarca precoce em meninas e ao atraso de puberdade em meninos(65). Varraso et al.(70), em estudo com adultos na França, também observaram associação entre obesidade e asma mais evidente em mulheres com menarca mais precoce. Além disso, também tem sido reportado que o uso de estrógeno exógeno é um fator de risco para uma maior incidência de asma em mulheres. O mecanismo pelo qual o estrógeno causa aumento da capacidade de resposta das vias aéreas na asma ainda é desconhecido. No entanto, esses achados podem ajudar a explicar a forte associação entre asma e obesidade em mulheres(19, 65).

Estudos prévios(6, 16, 71) têm observado associação entre aumento de IMC e asma em mulheres em contraposição a homens, sugerindo que pode haver diferenças quanto ao sexo na relação entre asma e obesidade. Ao avaliar a obesidade em 46.435

mulheres negras por 10 anos, foi observado um aumento do risco de incidência de asma variando de 1,26 (IC 95% 1,05 – 1,51) para mulheres com sobrepeso a 2,85 (IC 95% 2,19 – 3,72) para mulheres com obesidade grau III (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>), em comparação a mulheres com IMC normal (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>)(71).

### *2.3.5 Influência da dieta*

Inúmeros estudos(24, 25, 72) foram realizados relacionando dieta e asma. Em geral, são estudos observacionais que mostram o efeito protetor de nutrientes antioxidantes na prevalência da doença e dos sintomas. Essas substâncias podem exercer efeitos sobre a modulação dos estímulos oxidativos que ocorrem nos pulmões, protegendo estes órgãos de processos inflamatórios. No entanto, essa associação ainda permanece controversa em adultos. Romieu et al.(72) mostraram que mulheres adultas que comem frutas e legumes (tomates, cenouras e vegetais de folhas verdes) tiveram uma menor prevalência de asma do que as que não comem esses alimentos. Por outro lado, dietas caracterizadas por elevada ingestão calórica e lipídica e pobres em alimentos com potencial efeito antioxidante tendem a aumentar a prevalência da doença, assim como induzir piora dos sintomas(73, 74).

Por outro lado, o fenótipo de obesos asmáticos pode ser reversível com a perda de peso, o que provoca melhora na função pulmonar, na gravidade dos sintomas e no grau controle da doença(22, 23, 75, 76). Pacientes obesos e asmáticos submetidos a uma dieta com restrição de 20% da ingestão calórica habitual por 8 semanas apresentaram melhora dos sintomas e das função pulmonar (VEF<sub>1</sub>), além de diminuição do estresse oxidativo e inflamação quando comparados àqueles que seguiram a dieta usual (ad libitum)(23). De acordo com o GINA(33), a redução de peso em pacientes obesos com asma é recomendada, uma vez que melhora função pulmonar, sintomas e estado de saúde.

## **2.4 OBESIDADE E GRAVIDADE NA ASMA**

O excesso de peso também implica em quadros mais graves da asma. Gibeon et al.(77) realizaram um estudo que constituiu a maior coorte de pacientes com asma grave. Os achados evidenciaram que os pacientes obesos apresentam fenótipo clínico distinto dentro dessa população(77).

Obesidades grau I e grau II/III foram associadas com maior gravidade da asma em comparação a indivíduos eutróficos (grau I: OR 4,23 IC 95% 1,61 – 11,06;  $p=0,003$ , grau II/III: OR 2,76 IC 95% 1,08 – 7,09;  $p=0,03$ )(78). Em uma revisão retrospectiva de prontuários(79), que investigou a relação entre obesidade e asma em 143 indivíduos, foi observada prevalência de 72% de obesos e uma relação direta entre gravidade da doença e IMC. Do mesmo modo, Taylor et al.(80), em estudo sobre a relação entre IMC e gravidade da asma em 3095 adultos asmáticos, verificaram que 32% e 33% dos indivíduos estudados tinham, respectivamente, sobrepeso e obesidade. Além disso, esse mesmo estudo observou que os indivíduos com excesso de peso, além de terem sido classificados como portadores de asma persistente grave, reportaram maior frequência de sintomas da doença e maior uso de medicação de resgate. Maalej et al.(81) mostraram que indivíduos obesos com asma foram significativamente mais propensos a ter asma grave do que indivíduos normais (OR 6,1 IC 95% 2,4 - 15,2;  $p<0,001$ ), mesmo com fatores confundidores como idade, sexo, tabagismo e comorbidades ajustados. Além disso, a associação entre obesidade e gravidade da asma entre as mulheres também revelou diferença estatisticamente significativa (OR 11,2 IC 95% 2,9-42,4,  $p=0,001$ ); essa correlação, porém, não foi observada entre os homens (OR 0,7 IC 95% 3,-51,  $p=0,98$ )(81). Varraso et al.(70), ao estudarem 366 adultos com asma, relataram também um aumento na gravidade da asma significativamente correlacionado com o IMC nas mulheres, mas não em homens. Essa associação se manteve depois de ajustada para fatores confundidores como idade, o VEF<sub>1</sub>% predito, hábito tabágico e dispneia.

## *2.5 OBESIDADE E GRAU DE CONTROLE NA ASMA*

O grau de controle da asma é definido através do comprometimento (intensidade e frequência dos sintomas), das limitações funcionais e da possibilidade de eventos adversos, como exacerbações e hospitalizações(34). A obesidade tem um impacto negativo relevante na avaliação clínica do controle da asma e na resposta à terapia(76).

Estudos epidemiológicos(15, 82, 83) que avaliaram os fatores de risco e suas associações com grau de controle têm mostrado relação significativa entre obesidade e o pior controle da asma. Demoly et al.(84), em estudo com 2337 pacientes com asma, observaram, através de avaliação do grau de controle pelo ACT, que 30% daqueles com asma não controlada e 22,7% daqueles com asma controlada tinham IMC maior que 30 kg/m<sup>2</sup>. Laforest et al.(85), ao examinarem 1282 adultos asmáticos, observaram que IMC

acima de 30 kg/m<sup>2</sup> foi um preditor independente de asma não controlada (OR 1,72 IC 1,11–2,65). Do mesmo modo, Stanford et al.(86), em avaliação com 2238 pacientes adultos, também verificaram que IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup> foi preditor de asma não controlada. Mosen et al.(60) avaliaram o efeito da obesidade no controle da asma, medido através do *Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ)*. Essa ferramenta mede o controle da asma no último mês, em escala que varia de zero a quatro pontos; de acordo com essa avaliação, quanto maior for o valor obtido, pior é o controle da doença. No estudo, foram comparados pacientes normais, com sobrepeso e obesos, e observou-se que os pacientes que tiveram ATAQ maior do que um ponto correspondiam a 18,5% dos indivíduos normais, 23,3% dos indivíduos com sobrepeso e 38,9% dos obesos. Taylor et al.(87), em estudo comparando adultos asmáticos obesos e normais, observaram que, no mês precedente às entrevistas, os obesos apresentaram sintomas diurnos de asma em 5 dias, enquanto em indivíduos normais a média para esse período foi de 4,4 dias (p=0,01); os obesos apresentaram sintomas noturnos em 4,6 dias, ao passo que indivíduos normais apresentaram tais sintomas em 2,7 dias (p<0,01). Além disso, também se observou que 56,1% dos obesos usaram broncodilatadores de resgate nos últimos 3 meses, em comparação a 46,5% dos normais (p=0,01), e a necessidade de ir ao pronto-socorro no último ano foi de 17,9% entre os obesos, em comparação a 11,2% entre os indivíduos eutróficos (p=0,01).

Farah et al.(88) fizeram um estudo prospectivo com 49 asmáticos a fim de avaliar o grau de controle da asma, através do ACQ, três meses antes e após iniciarem tratamento com corticosteroides e broncodilatadores de longa duração. Os efeitos do tratamento foram avaliados de acordo com o IMC. Os resultados desse estudo demonstraram que os pacientes com IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup> influenciavam os valores de controle da asma pós-tratamento, o que novamente indica que a obesidade é um determinante independente do controle da doença.

Por outro lado, Clerisme-Beaty et al.(89), em estudo transversal, avaliaram o controle da asma em 292 pacientes, com predominância do sexo feminino (82%). O grau de controle foi avaliado por quatro questionários: o *Asthma Control and Communication Instrument*, o ACQ, o ACT e o *Asthma Therapy Assessment Questionnaire*. Uma elevada prevalência de obesidade (63%) foi encontrada, mas a análise de regressão não mostrou associação entre obesidade ou aumento de IMC e controle da asma, quando considerados os quatro questionários. Esse resultado persistiu depois de ajustado para fatores confundidores como VEF<sub>1</sub>, tabagismo, etnia, sexo, comorbidades e uso de medicação

para asma. Outro estudo semelhante(90) foi realizado na Espanha, a partir de dados obtidos através dos questionários ACQ e ACT, com 607 adultos com asma (61% mulheres), sendo que mais de 36% com sobrepeso ou obesidade. Não foi observada associação significativa entre IMC e controle da asma através dos instrumentos analisados. O percentual de pacientes com asma não controlada foi maior nos pacientes com baixo peso e com obesidade.

## *2.6 OBESIDADE E FUNÇÃO PULMONAR NA ASMA*

A obesidade tem um efeito na função pulmonar independente do efeito da asma, e pode contribuir para o pior controle da doença e aumentar a gravidade neste fenótipo. Além disso, se mostra associada com o aumento da pressão intra-abdominal no diafragma e na parede torácica, levando a um menor volume corrente, a uma menor capacidade residual funcional e, conseqüentemente, a um menor volume de reserva expiratório. Por outro lado, a obesidade não está tipicamente associada à obstrução do fluxo de ar, e a razão  $FEV_1/CVF$  se mantém preservada. Os pacientes obesos, portanto, apresentam aumento da resistência das vias respiratórias. Isso poderia ser em parte explicado pelo fato de que eles respiram com menor capacidade residual funcional, o que leva ao fechamento das pequenas vias aéreas. A distribuição de tecido adiposo pode, portanto, ser o mais importante determinante da alteração do mecanismo pulmonar(91, 92).

Gibeon et al.(77) observaram que o grupo obeso tinha CVF média reduzida (80,1% IC95% 78,0-82,3) em comparação ao grupo sobrepeso (86,7% IC95% 83,7-89,8) e ao grupo eutrófico (86,2% IC95% 82,8-89,6). Por outro lado, nesse mesmo estudo, a razão  $VEF_1/CVF$  foi maior no grupo obeso (63,5 IC95% 61,5-65,4) quando comparado com o grupo sobrepeso (59,3 IC95% 56,6-61,9). Resultados semelhantes foram observados no estudo realizado por Fitzpatrick et al.(78), em que indivíduos obesos grau II e grau III foram associados com a diminuição de  $VEF_1$  ( $75,2 \pm 4,6$  versus  $88,4 \pm 5,6$ ,  $p=0,03$ ) e CVF ( $83,2 \pm 4,7$  versus  $109,2 \pm 6,0$ ,  $p=0,0002$ ), em comparação a indivíduos eutróficos. Também foi encontrada associação entre a diminuição da CVF e os indivíduos com sobrepeso e obesidade grau I (respectivamente,  $p=0,0008$  e  $0,001$ ). Entretanto, não houve diferença significativa quanto ao  $VEF_1$  nesses indivíduos quando comparados com os indivíduos eutróficos (respectivamente,  $p=0,32$  e  $p=0,80$ ). Também não houve diferenças da razão  $VEF_1/CVF$  ou  $FEF_{25-75\%}$  nos indivíduos com sobrepeso, ou com obesidade grau I, II e III quando comparados com os indivíduos eutróficos. Resultados

que enfatizam tal achado são demonstrados no estudo de Sutherland et al.(93), que também observou valores menores de CVF% predito em indivíduos obesos asmáticos (93,8%) quando comparados aos indivíduos sem obesidade (102,1%,  $p=0,05$ ). A capacidade residual funcional também foi menor nos indivíduos asmáticos obesos (107,6%) quando comparados aos indivíduos asmáticos não-obesos (116,8%,  $p=0,001$ ). Nesse estudo não foi observada diferença significativa entre asmáticos obesos e não obesos em relação ao VEF<sub>1</sub> e à razão VEF<sub>1</sub>/CVF(93). Sideleva et al.(94) demonstraram que, 12 meses após cirurgia bariátrica, as participantes com asma perderam em média  $28,4\pm 16,5$ kg e melhoraram significativamente sua função pulmonar (VEF<sub>1</sub> % predito de  $78,8\pm 10,6$  para  $91,8\pm 14,2$ ,  $p=0,001$ , CVF % predito de  $83,2\pm 13,6$  para  $92,3\pm 16,2$ ,  $p=0,03$ ).

## 2.7 OBESIDADE E QUALIDADE DE VIDA NA ASMA

Mosen et al.(60), em estudo transversal realizado com 1.113 asmáticos, observaram que os indivíduos adultos obesos reportaram pior qualidade de vida, medida pelo *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ)(95), do que os indivíduos com IMC normal (OR 2,8 IC95% 1,6-4,3), e maior número de hospitalizações (OR 4,6 IC95% 1,4-14,4). Nesse estudo(60), a obesidade também foi significativamente associada com cada um dos domínios do questionário de qualidade de vida. Vortmann et al.(21), em estudos de coorte com 843 adultos com asma grave, observaram pior qualidade de vida nos indivíduos com baixo peso (8,66 pontos IC95% 2,53-14,8) e nos indivíduos obesos (4,51 pontos IC95% 2,21-6,81), em comparação aos indivíduos com IMC normal. Os obesos asmáticos ainda tiveram mais dias de atividades restritas durante os meses anteriores (5,05 dias IC95% 2,90-7,19)(21).

Pakhale et al.(96) avaliaram 540 indivíduos adultos com asma e observaram que o escore total da qualidade de vida avaliada pelo AQLQ foi semelhante nos indivíduos obesos e não obesos. No entanto, escore de domínio atividade foi significativamente maior nos indivíduos com asma que eram eutróficos ( $5,9\pm 1$ ) do que nos indivíduos obesos ( $5,6\pm 1$ ,  $p=0,008$ ). Resultados semelhantes foram encontrados por Lavoie et al.(74), que estudaram 382 pacientes adultos com asma. Esse estudo observou associação significativa entre o IMC e o escore total do AQLQ ( $F=6,30$ ,  $p<0,01$ ), indicando que os pacientes com maior IMC tiveram escores menores no AQLQ, independentemente de idade, gênero e gravidade da doença. Observou-se também associação significativa entre

o IMC, o domínio ambiental ( $F=13,38$ ,  $p<0,001$ ) e o domínio atividade ( $F=8,09$ ;  $p<0,01$ ) do AQLQ, indicando que os pacientes com maior IMC tiveram pior qualidade de vida por serem mais limitados em suas atividades e experimentarem maiores sintomas em respostas a fatores ambientais. Maalej et al.(81) também encontraram que a obesidade está associada a pior qualidade de vida nos pacientes asmáticos, em comparação aos indivíduos com peso normal. Sutherland et al.(97), ao avaliarem 1265 adultos com asma leve a moderada, observaram que o escore de qualidade de vida foi menor nos indivíduos com sobrepeso e obesidade (média=5,59, IC95% 5,52-5,67) do que nos indivíduos com peso normal (média=5,77, IC95% 5,69-5,85,  $p$  ajustado=0,004). Esse estudo demonstrou que, a cada aumento de IMC, a qualidade de vida diminuiu em 0,02 pontos (IC95% -0,03-0,01,  $p<0,0001$ ).

### 3. JUSTIFICATIVA

Frente ao crescente aumento de obesidade entre os pacientes asmáticos(20, 60, 61), e o impacto que essa exerce nos desfechos clínicos, de função pulmonar e de qualidade de vida, surge inicialmente a necessidade de determinar a prevalência de obesidade nos pacientes com asma atendidos em nosso meio, uma vez que Porto Alegre está entre as capitais com maior prevalência de sobrepeso e obesidade(48). Ainda, tendo em vista que a obesidade é um potencial fator de risco para asma, levando a um impacto negativo das manifestações clínicas, julgou-se importante avaliar a associação entre o estado nutricional dos pacientes e os fatores associados ao manejo da asma. Sabe-se que o manejo adequado pode resultar em melhor controle da doença, em melhor qualidade de vida, além de reduzir custos com medicações e internações frequentes.

Os estudos já publicados, em sua maioria, exploram a relação entre obesidade, controle(15, 82, 86) e gravidade da asma(81, 87, 98); porém, poucos têm explorado a relação entre obesidade, função pulmonar(78, 97) e qualidade de vida(60, 74). Além disso, observa-se nesses estudos um único método de avaliação nutricional, o IMC, o qual isoladamente não avalia a distribuição de adiposidade corporal. Tendo em vista tais resultados, julgou-se fundamental, então, estudar o comportamento clínico, funcional e de qualidade de vida de pacientes adultos com asma, avaliados nutricionalmente a partir de diferentes marcadores antropométricos.

Além disso, diante do crescente aumento da prevalência de asma e obesidade e do impacto que ambas exercem na saúde pública, julgou-se necessário revisar sistematicamente a literatura referente ao efeito da dieta nos desfechos clínicos, de função pulmonar e de qualidade de vida de indivíduos adultos asmáticos.

## **4. OBJETIVOS**

### *4.1 OBJETIVO PRINCIPAL*

Avaliar a prevalência de obesidade e a associação entre diferentes marcadores nutricionais e os desfechos clínicos, de função pulmonar e de qualidade de vida na asma; e, ainda, avaliar, através de revisão sistemática da literatura, o efeito que a dieta exerce no tratamento da asma em adultos.

### *4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS*

Avaliar a prevalência de obesidade na população de asmáticos atendidos no ambulatório de asma do HCPA, e sua relação com a gravidade e o grau de controle da doença.

Avaliar a associação entre os marcadores antropométricos IMC, circunferência da cintura (CC) e gordura corporal (GC) e o controle da asma, a função pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes adultos asmáticos.

Determinar a concordância entre os marcadores antropométricos para avaliar obesidade em indivíduos adultos com asma.

Revisar sistematicamente a literatura referente ao efeito da dieta no tratamento da asma de indivíduos adultos.

## 5. MÉTODOS

Este trabalho de doutorado consistiu nas seguintes etapas:

1. Etapa Retrospectiva
2. Etapa Prospectiva
3. Revisão Sistemática

### *5.1 Etapa Retrospectiva*

Esta etapa consistiu na análise secundária de um estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, conduzido para determinar os fatores associados com a asma não controlada em Porto Alegre(99). Este estudo deu origem ao seguinte artigo: “Prevalence of obesity in asthma and its relations with asthma severity and control”(8).

Para a realização do estudo foram utilizados os dados socioeconômicos, demográficos, *status* tabágico, gravidade e controle da asma, função pulmonar e estado nutricional.

### *ANÁLISE ESTATÍSTICA*

As análises foram realizadas com auxílio do pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foram calculadas frequências absolutas e relativas das variáveis de interesse. Os resultados obtidos para as variáveis contínuas foram demonstrados como média e desvio-padrão (dp), ou mediana e intervalo interquartil (IQ: P25; P75). Para comparar médias de variáveis simétricas foi utilizado o teste t de *Student* e Teste Qui-Quadrado, e o teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney, para variáveis assimétricas. O nível de significância estabelecido foi de 0,05.

Foi realizada análise multivariada pela técnica de regressão logística. O *odds ratio* (OR) desta análise é o OR para obesidade. As variáveis não colineares selecionadas com um  $p < 0,10$  foram introduzidas no modelo de regressão logística binária, controlada por sexo e idade.

## ***5.2 Etapa Prospectiva***

Esta etapa originou o seguinte artigo: “Association between anthropometric markers and asthma control, quality of life, and pulmonary function in adults with asthma”.

### **PACIENTES E MÉTODOS**

#### ***DELINEAMENTO***

Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva.

#### ***POPULAÇÃO***

Pacientes com diagnóstico de asma confirmado de acordo com o Consenso(32), em acompanhamento no ambulatório de asma grave e asma geral no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os atendimentos ocorrem nas segundas-feiras, das 12h30 às 15h30, Zona 13 do HCPA, sob supervisão do Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin.

#### ***CRITÉRIOS DE INCLUSÃO***

Foram incluídos sequencialmente pacientes com os seguintes critérios:

- 1) Paciente com idade igual ou superior a 18 anos, em acompanhamento no ambulatório de asma do Serviço de Pneumologia do HCPA.
- 2) Diagnóstico de asma brônquica, estabelecido de acordo com os critérios do Consenso(32), especificados abaixo, os quais foram revisados retrospectivamente.
  - História compatível de asma: um ou mais dos sintomas dispneia, tosse, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã; sintomas episódicos; melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma (broncodilatores, anti-inflamatórios esteroides); três ou mais episódios de sibilância no último ano; variabilidade sazonal dos sintomas e história familiar positiva para asma ou atopia; e diagnósticos alternativos excluídos.

- Resposta funcional: obstrução das vias aéreas caracterizada por VEF<sub>1</sub> menor que 80% do previsto e relação VEF<sub>1</sub>/CVF menor que 75%; obstrução ao fluxo aéreo, que reverte significativamente após o uso de broncodilatador (aumento do VEF<sub>1</sub> de 7% em relação ao valor previsto, maior que 12% em relação ao valor pré-broncodilatador e maior que 200 mL em valor absoluto, após inalação de  $\beta$ -2 agonista de curta duração); ou aumento no VEF<sub>1</sub> superior a 20%, excedendo 250 ml de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após intervenção com medicação controladora.

### *CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO*

Foram excluídos do estudo:

- Pacientes tabagistas com índice tabágico acima de 10 maços-ano (número de cigarros fumados ao dia / 20 cigarros X número de anos de tabagismo);
- Pacientes com diagnóstico de outra doença pulmonar crônica como doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasias, doença pulmonar difusa;
- Pacientes com diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, ou doença neurológica crônica incapacitante;
- Pacientes que não completarem as avaliações propostas pelo estudo;

### *MEDIDAS E PROCEDIMENTOS*

Em consulta de rotina, no ambulatório de asma, os pacientes foram considerados para inclusão no estudo, conforme critérios acima citados. O prontuário e a história clínica dos pacientes foram revisados a fim de verificar se o diagnóstico de asma estava de acordo com o estabelecido pelo Consenso(32). Preenchidos os critérios de inclusão, os pacientes foram convidados a ingressarem no estudo, e só foram de fato incluídos após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo responsável. Foi utilizada para coleta de dados uma ficha estruturada que constava dados de identificação, avaliação clínica, dados da doença e avaliação nutricional completa.

### *Avaliação Antropométrica*

*Peso corporal (kg)*: foi medido em balança eletrônica de alta precisão, modelo Urano®, que suporta até 150kg, com variação de 50g. O paciente deveria ficar na posição ortostática, de frente para o display, no centro da balança, com roupas leves.

*Altura (m)*: foi utilizado estadiômetro da marca Tonelli&Gomes®, fixo na parede lisa e sem rodapé, com haste móvel, graduado em centímetros e menor divisão em milímetros. O paciente foi mantido de costas para o medidor, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para a frente e braços estendidos ao longo do corpo cabeça em plano de Frankfurt, estando os calcanhares, ombros e glúteos em contato com o antropômetro.

*Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)*: foi determinado dividindo-se o peso do indivíduo (kg) pela altura (m) ao quadrado.

*Circunferência da cintura (cm)*: o indivíduos deveria estar em posição ereta, com o abdômen relaxado, braços estendidos ao lado do corpo, com os pés unidos e seu peso igualmente sustentado por ambas as pernas. A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a extremidade da última costela e a crista ilíaca, com fita métrica inextensiva, posicionada horizontalmente ao redor do abdômen sobre o nível da cicatriz umbilical.

Para análise de composição corporal, através do teste de bioimpedância, realizado com um aparelho de marca Bodystat 1500®, foram colocados dois eletrodos na mão e no pé unilateralmente, sendo que em cada membro dispõe-se um eletrodo distal e outro proximal. Uma corrente de 800  $\mu$ A a 50 Khz foi introduzida através dos eletrodos distais da mão e do pé. O paciente deveria estar deitado em decúbito dorsal, sem adereços metálicos, repousando durante três minutos antes das tomadas de medidas. O aparelho de bioimpedância já fornece diretamente o percentual de gordura, massa magra e água. Os indivíduos foram previamente orientados a permanecer em jejum por 4 horas, em abstinência de cafeína e álcool por 24 horas, e a não realizar exercício físico nas 24 horas precedentes ao exame. Foram registradas as seguintes variáveis da composição corporal: percentual de gordura corporal, percentual de massa magra e percentual de água.

Os eletrodos foram colocados nos seguintes pontos anatômicos:

Pé direito: o eletrodo distal na base do dedo médio e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral.

Mão direita: o eletrodo distal na base do dedo médio e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do punho, coincidindo com o processo estiloide.

#### *Função Pulmonar (Espirometria)*

A espirometria utilizada no estudo foi aquela solicitada de rotina pela equipe médica em cada consulta. Ela é realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, com o paciente em posição sentada, utilizando o equipamento Jaeger – v 4.31<sup>a</sup> (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha), dentro dos critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Três sucessivas curvas expiratórias forçadas tecnicamente adequadas são realizadas, sendo registrada a com valores maiores. Foram registrados VEF<sub>1</sub> e CVF em litros e em percentagem do previsto e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF em valor absoluto e em percentagem do previsto. Para expressar as variáveis funcionais pulmonares em percentagem do previsto para sexo, idade e altura foram utilizados nomogramas para tal fim.

#### *Gravidade e Grau de Controle*

A avaliação da gravidade da doença foi realizada utilizando as tabelas do GINA(32) para: “classificação da gravidade da asma de acordo com o regime medicamentoso utilizado e a resposta ao tratamento”, para pacientes já em tratamento. Os pacientes foram classificados em asma intermitente leve, asma persistente leve, asma persistente moderada e asma persistente grave.

O grau de controle da asma foi definido de acordo com a tabela do GINA(32). Assim, os pacientes foram classificados como asma controlada, parcialmente controlada e não controlada.

#### *Qualidade de Vida*

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário *The Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*, desenvolvido por Juniper *et al.*(95), e validado para o português brasileiro(100). O escore global do questionário é a média aritmética de todos os itens,

sendo o escore mínimo de 1 e o máximo de 7 pontos. Escores mais altos significariam melhor qualidade de vida em relação à asma.

### *CONSIDERAÇÕES ÉTICAS*

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob número de protocolo 12.0103.

Todos os pesquisadores envolvidos assinaram o Termo de Compromisso para Utilização de Dados apenas para fins de pesquisa, mantendo as informações confidenciais.

### *CÁLCULO AMOSTRAL*

O cálculo de tamanho amostral foi estimado com base no estudo de Pakhale et al.(96). Considerando uma diferença mínima no escore total de qualidade de vida ou em algum dos domínios (magnitude de efeito) de 0,5 pontos entre as categorias dos marcadores antropométricos (normal, aumentada e substancialmente aumentada), desvio-padrão de 1,0, com um efeito padronizado de magnitude de 0,5, alfa bidirecional de 0,05 e beta de 0,20 (ou poder de 0,80), foram requeridos 64 pacientes por grupo, totalizando, assim, 192 pacientes.

### *ANÁLISE ESTATÍSTICA*

As análises foram realizadas com auxílio do pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foram calculadas frequências absolutas e relativas, sendo as variáveis contínuas apresentadas através de média e desvio-padrão (dp), ou mediana e intervalo interquartílico (IQ: P25; P75). A associação entre os marcadores antropométricos e o controle da asma foi avaliado em análise bivariada (asma não controlada como variável dependente) usando a Regressão de Poisson, controlada para idade e sexo. A associação entre os marcadores antropométricos e a função pulmonar e os domínios do AQLQ foi avaliada através do modelo de Regressão Linear Multivariado, controlado por idade e sexo. O nível de significância estabelecido foi de 0,05 para todas as análises. A concordância entre IMC, CC e GC foi avaliada utilizando o teste Kendall's Tau-b.

### 5.3 Revisão Sistemática

Essa etapa consistiu na revisão sistemática da literatura, originando o seguinte trabalho “Efeito da dieta no tratamento da asma: uma revisão sistemática”.

#### MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na literatura médica a fim de selecionar ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram o efeito da dieta na asma de adultos. Revisou-se sistematicamente os artigos publicados no período de janeiro de 1948 a outubro de 2014 nas bases de dados indexadas MEDLINE (*PubMed*), *Embase* e *Scopus*.

A estratégia de busca utilizada compreendeu os seguintes descritores (termos MESH e termos similares, conhecidos como “*entry terms*”) referentes à “asma” e “dieta”: *asthma OR status asthmaticus OR asthma, exercise-induced OR asthma, occupational AND micronutrients OR antioxidant micronutrient OR antioxidant vitamins OR vitamins OR antioxidants OR food OR vitamin A OR beta carotene OR pro-vitamin A OR vitamin C OR acid ascorbic OR vitamin E OR diet OR nutrition therapy OR diet therapy OR diet fat-restriction OR diet, mediterranean OR diet, reducing OR diet, sodium-restricted OR diet, vegetarian OR energy intake OR caloric restriction OR dietary pattern OR alpha-tocopherol OR vitamin D OR vitamin B complex OR minerals OR antioxidant minerals OR zinc OR copper OR manganese OR chromium OR selenium OR magnesium OR sodium, dietary OR sodium chloride, dietary OR sodium glutamate OR caffeine OR lipids OR fats OR dietary fats OR fats, unsaturated OR fatty acids, omega-6 OR linoleic acid OR fatty acids, omega-3 OR fatty acid OR fatty acid, unsaturated OR oils OR fish oils.*

A estratégia de busca descrita acima foi utilizada para identificar estudos no *Pubmed*. Termos similares foram pesquisados nas outras bases de dados. Não houve restrição quanto ao idioma utilizado nas publicações. As referências de artigos incluídos na presente revisão foram consultadas para identificar outros estudos potencialmente elegíveis. Ainda, foram revisados anais dos seguintes congressos: Congresso Brasileiro de Pneumologia, Congresso de Asma, Tabagismo e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* que aconteceram no período de janeiro de 2010 a novembro de 2014.

Foram incluídos apenas ECRs, realizados com indivíduos adultos, de ambos os sexos e com diagnóstico de asma crônica. Foram excluídos estudos não publicados ou em

andamento, e estudos em que os participantes apresentavam outras comorbidades, como doença pulmonar obstrutiva crônica e bronquite crônica, a menos que os dados fossem relatados separadamente. Foram incluídos ECRs com o objetivo de promover perda ponderal por restrição calórica, exercício ou atividade física, modificação comportamental ou medicação, quer isolados ou em combinação, e ensaios de intervenção na ingestão de determinados padrões alimentares (como mediterrâneo, ocidental) ou suplementação de nutrientes específicos. O desfecho primário foi o grau de controle da doença e os desfechos secundários incluíram qualidade de vida, função pulmonar, uso de broncodilatadores, uso de corticoide inalatório, exacerbações e mudanças no peso corporal.

Dois pesquisadores (M.L.H. e D.T.R.) revisaram de forma independente os títulos e resumos de cada artigo identificado na busca da literatura. Todos os artigos que claramente não atendiam aos critérios de inclusão foram rejeitados. Os artigos selecionados foram analisados a partir da leitura do texto na íntegra, e os artigos elegíveis foram, assim, identificados. Em caso de discordância, os artigos foram revisados, visando uma posição consensual, e na sua ausência, recorreu-se a um terceiro revisor (G.C.F.). A concordância entre os pesquisadores foi calculada (coeficiente Kappa = 0,70).

A extração dos dados de cada estudo incluído nesta revisão também foi conduzida por dois revisores independentes (M.L.H. e D.T.R.) a partir de um instrumento padronizado. Os seguintes dados foram extraídos: identificação da publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, tempo de intervenção, características gerais dos participantes (gênero, idade, índice de massa corporal), características da intervenção e desfechos de interesse.

A qualidade metodológica de cada estudo incluído na presente revisão seguiu os critérios da Colaboração *Cochrane*(101), com base no estudo de Carvalho et al.(102), e foi realizada por um terceiro revisor (G.C.F.). O questionário incluiu questões relacionadas ao viés de seleção (geração da sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de *performance* (cegamento de participantes e profissionais), viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho), viés de atrito (desfechos incompletos), viés de relato (relato de desfecho seletivo) e outros vieses (outras fontes de vieses como a não similaridade dos grupos na fase inicial e perdas amostrais maiores de 20%). Essa ferramenta classifica os estudos em baixo risco (se a maior parte das informações for classificada como baixo risco de viés), em risco de viés incerto (se a maior parte das informações for de estudo com relato insuficiente para permitir julgamento) ou alto risco

de viés (se a proporção de informações de alto risco é suficiente para afetar a interpretação dos resultados). Na presente revisão foi realizada ainda a descrição do nível de evidência de acordo com a GINA(33), em que são considerados como estudos de melhor evidência aqueles mais capazes de evitar a ocorrência de erros sistemáticos ou vieses.

## **6. RESULTADOS**

### ***6.1 Artigo Original 1***

Publicada na Revista da Associação Médica Brasileira

**Title**

Prevalence of obesity in asthma and its relations with asthma severity and control

**Running Title**

Prevalence of obesity in asthma

**Authors**

Gabriele Carra Forte <sup>1</sup>, Denis Maltz Grutki <sup>2,3</sup>, Samuel Millán Menegotto <sup>2</sup>, Rosemary Petrik Pereira <sup>4</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin <sup>4</sup>

**Credentials and Affiliations**

<sup>1</sup> Nutritionist; Postgraduate Program, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS);

<sup>2</sup> Undergraduate students, Faculdade de Medicina, UFRGS.

<sup>3</sup> Recipient of fellowships from UFRGS-Pró-Reitoria de Extensão.

<sup>4</sup> Associate Professor, Faculdade de Medicina, UFRGS; Pulmonologist, Serviço de Pneumologia, HCPA.

**Author's mail address, phone and e-mail**

Paulo de Tarso Roth Dalcin

Rua Honório Silveira Dias 1529/901, Bairro São João, Porto Alegre, RS, Brazil.

Zip code: 90.540-070

Phone / FAX: +55 51 33300521

E-mail: [pdalcin@terra.com.br](mailto:pdalcin@terra.com.br)

**Funded by**

Research supported by Fundo de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) and by Pró-Reitoria de Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

## Summary

**Background:** The prevalence of asthma and obesity has increased substantially in recent decades in many countries. **Objective:** To determine the prevalence of obesity in asthmatic patients attending an outpatient clinic, and to investigate its relationships with asthma severity and level of asthma control. **Methods:** In a cross-sectional study we recruited patients aged 11 years and older with confirmed asthma diagnosis from the outpatient asthma clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. They underwent an evaluation by a general questionnaire, an asthma control questionnaire and pulmonary function tests. Nutritional status was classified by body mass index (BMI). **Results:** 272 patients were included in the study. Mean age was  $51.1 \pm 16.5$  years and there were 206 (74.9%) female patients. Mean BMI was  $27.5 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>, and 96 (35.3%) patients were classified as normal weight, 97 (35.7%) as overweight and 79 (29%) as obesity. There was a significant higher proportion of female than male patients (34.3% versus 13.2%,  $p=0.002$ ) in the obesity group. There were no significant differences with respect to asthma control ( $p=0.741$ ) and severity classification ( $p=0.506$ ). The FEV<sub>1</sub> % predicted was significantly higher in the obese than in the nonobese group (73.7% versus 67.2%,  $p=0.037$ ). Logistic regression analysis identified sex (OR=3.84,  $P=0.002$ ) as an independent factor associated with obesity. **Conclusions:** This study showed a high prevalence of obesity in asthmatic patients. Obese and nonobese subjects were similar in regard to asthma severity and level of asthma control. Female sex was associated with obesity in this asthma population.

**Keywords:** obesity, lung function, asthma control, disease severity, body mass index.

## Resumo

**Introdução:** A prevalência de asma e obesidade tem aumentado substancialmente nas últimas décadas em muitos países. **Objetivos:** determinar a prevalência de obesidade em pacientes asmáticos atendidos no ambulatório clínico, e investigar sua relação com a gravidade e controle da asma. **Métodos:** estudo transversal, envolvendo pacientes, com idade igual ou superior a 11 anos e diagnóstico de asma confirmado, do ambulatório clínico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Os pacientes foram submetidos à avaliação através de um questionário geral, questionário de controle da asma e teste de função pulmonar. O estado nutricional foi classificado conforme o índice de massa corporal (IMC). **Resultados:** foram incluídos no estudo 272 pacientes, sendo 206 (74,9%) pacientes do sexo feminino. A média de idade foi  $51.1 \pm 16.5$  anos. O IMC médio foi  $27.5 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>, sendo 96 (35,3%) pacientes classificados como eutróficos, 97 (35,7%) como sobrepeso e 79 (29%) como obesidade. Observou-se significativamente maior proporção de pacientes do sexo feminino no grupo de obesidade quando comparados aos pacientes do sexo masculino (34,3% versus 13,2%,  $p=0.002$ ). Não houve diferença significativa em relação ao controle da asma ( $p=0.741$ ) e classificação de gravidade ( $p=0.506$ ). O FEV<sub>1</sub> % predito foi significativamente maior nos pacientes obesos quando comparados aos não-obesos (73,7% versus 67,2%,  $p=0.037$ ). A análise de regressão logística identificou o sexo como fator independente associado com a obesidade. (OR=3.84, P=0.002). **Conclusões:** O presente estudo observou alta prevalência de obesidade em pacientes asmáticos. Indivíduos obesos e não-obesos tiveram similaridade para gravidade e controle da asma. O sexo feminino foi associado com obesidade nesta população asmática.

**Palavras-chaves:** obesidade, função pulmonar, controle da asma, gravidade, índice de massa corporal

## **Introduction**

The prevalence of asthma has been increasing in recent years throughout the world [1]. In Brazil, it is estimated that asthma affects more than 16 million people, approximately 10% of the population [2,3]. It is observed an alarming concomitant increase in obesity, which prevalence reaches epidemic proportions [4]. Survey data (POF 2008/2009) showed that being overweight affects 50.1% of men and 48% of adult women, and of that group, 12.4% of men and 16.9% of women are obese [5]. In Brazil, these two diseases have become a serious public health problem, thus increasing costs from the public and private sectors [4].

An increasing body of literature suggests that there is an association between obesity and asthma [6-9]. Although the exact nature of this association remains unclear, many investigators have interpreted the data suggesting that obesity both increases the risk of incident asthma and alters prevalent asthma toward a more difficult-to-control phenotype [10].

A variety of reported observations suggest that obesity might impact the lung in multiple ways [11-15]. Moreover, studies report that individuals with persistent asthma are significantly limited in the practice of physical activity, thus reducing energy expenditure, a fact that contributes to the growing increase in the prevalence of overweight and obesity [14,16]. Likewise, obesity seems to have negative impact on the level of asthma control [17-19]. Lessard et al. showed that obese individuals are more likely to have not controlled asthma when compared to nonobese [20]. A previous study, however, did not find a relationship between asthma severity and obesity [21].

The objective of this study was to determine the prevalence of obesity in asthmatic patients attending an outpatient clinic in a large tertiary care in Southern Brazil, and to investigate its relationships with asthma severity and level of asthma control.

## **Methods**

This is a secondary analysis of a larger study conducted to determine the factors associated with asthma control. It was a cross-sectional study with prospectively collected data. All patients who volunteered were sequentially included. The protocol was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and all participants or their parents – in case of patients younger than 18 years - gave written informed consent.

The patients selected were referred from a public institution. All patients were recruited from the outpatient Asthma Clinic of HCPA, Porto Alegre, State of Rio Grande

do Sul, Brazil. The study included patients above 11 years of age, with a physician's diagnosis of asthma. The diagnosis was confirmed following three criteria: symptoms of asthma, reversible airflow obstruction with improvement of 12% or more and 200 mL in forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) after administration of a short-acting  $\beta_2$ -agonist, or bronchial hyperresponsiveness to a bronchoconstricting agent. Patients who refused to participate, as well as those who did not complete all the evaluation required by the study protocol and patients with chronic pulmonary diseases other than asthma such as emphysema, chronic bronchitis or bronchiectasis were excluded.

After a scheduled outpatient consultation with an asthma specialist, all subjects were interviewed by a researcher using a structured questionnaire that evaluated the influence of the following variables: age, gender, race, marital status, educational level, socioeconomic status, smoking status, comorbid conditions, asthma severity and asthma control. All subjects underwent a comprehensive clinical, nutritional and pulmonary function evaluation.

According to World Health Organization (WHO) criteria [22], nutritional status was classified by body mass index (BMI), which was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters (kg/m<sup>2</sup>). In accordance with the International Standard Definition [22], normal/ underweight were defined as a BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, overweight was defined as a BMI of 25 to 29,99 kg/m<sup>2</sup>, and obesity was defined as BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. Obesity was classified in three classes according to the BMI classification: class I (BMI  $\geq$  30 and < 35 kg/m<sup>2</sup>), class II (BMI  $\geq$  35 and < 40 kg/m<sup>2</sup>), and class III (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>). Body weight was measured with subjects wearing light clothes and no shoes, and height was measured with an anthropometer attached to the scale.

Pulmonary function was assessed with a computerized spirometer (Jaeger, v 4.31, Germany). Forced vital capacity (FVC), FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC were measured three times, the best trial being reported. All parameters were reported as percent of predicted for age, height, and gender [23]. PEF was measured using a portable Peak Flow Monitor (Vitalograph; Boehringer Ingelheim, Germany). Three successive expiratory maneuvers were performed, and the one with the highest value was recorded. The result was reported as percentage of predicted for age, height and gender [24].

We used the 2002 GINA classification system to assess disease severity according to the daily medication regimen [25], which divides patients into 4 severity categories (mild intermittent; mild, moderate and severe persistent asthma) based on frequency of symptoms, spirometric data and intensity of drug therapy.

The classification of asthma control was based on the 2011 GINA guidelines [26]. Asthma was considered to be controlled if all the following features were present: daytime symptoms only twice a week or less and no asthma attack (requiring oral corticosteroids, hospitalizations or emergency visits) in the last 3 months, no limitation of activities, no nocturnal symptoms or awakenings, need for reliever/rescue treatment only twice a week or less, normal airflow (FEV<sub>1</sub> and peak expiratory flow rate – PEF - equal to or greater than 80% of predicted value). Asthma was considered to be partly controlled if one or two of the above features were absent. Asthma was considered to be uncontrolled if more than two features were absent or if asthma had caused hospital/emergency department admission in the previous 12 months.

### *Statistical Analysis*

All analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences, version 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Statistical analyses included simple frequencies and descriptive statistics of the variable of interest. The results obtained are presented as cases (proportion), mean  $\pm$  SD, or median (interquartile range). The chi-square test and the Student's t test or the Mann-Whitney U test were, respectively, used for testing differences among categorical variables and among continuous variables. Nominal statistical significance was set at a P value of less than 0.05 for all the analyses.

Multivariable analyses were performed by using logistic regression techniques with enter method. The odds ratio (OR) from this analysis is the OR for obesity. Selected non collinear variables with a P < 0.10 were introduced in the binary logistic regression, controlled by gender and age.

### **Results**

Three hundred thirty-four eligible subjects were examined in this study. Thirty patients refused to participate, 27 patients were excluded because they had another chronic pulmonary disease, and 5 patients were excluded because they failed to complete all the evaluations required by the study protocol. Thus, 272 patients were included in the study.

The general characteristics of the patients are presented in Table 1. There were 204 (75%) females. Mean age was 51.1 $\pm$ 16.5 years and median age at asthma diagnosis was 25 years (IR=38.8 years). There were 229 (84.2%) white and 43 (15.8%) non-white patients. Mean BMI was 27.5 $\pm$ 5.3 kg/m<sup>2</sup>, and 96 (35.3%) patients were classified as having normal weight, 97 (35.7%) as being overweight, 56 (20.6%) as with obesity class I, 17 (6.3%) as with obesity class II and 6 (2.2%) as with obesity class III. There were 38

(13.9%) patients with mild intermittent or persistent asthma, 93 (34.2%) with moderate asthma and 141 (51.8%) with severe asthma. Asthma was controlled in 48 (17.6%) patients, partly controlled in 74 (27.2%) and uncontrolled in 150 (55.1%). The mean FVC was  $83.8 \pm 21.4\%$  of predicted, the mean FEV<sub>1</sub> was  $69.1 \pm 23.1\%$  of predicted, the mean FEV<sub>1</sub>/FVC was  $66.1 \pm 12.5\%$ , the mean FEV<sub>1</sub>/FVC was  $81.0 \pm 14.1\%$  of predicted and the mean PEF was  $64.1 \pm 22.1\%$  of predicted.

The comparison of patient characteristics and their relationship to BMI group classification is showed in Table 2. There was a significant higher proportion of female than male patients (34.3% versus 13.2%,  $p=0.002$ ) in the obesity group. There were no significant differences with respect to race ( $p=0.711$ ), age at diagnosis ( $p=0.301$ ), educational level ( $p=0.491$ ), income level ( $p=0.344$ ), smoking status ( $p=0.783$ ), asthma control ( $p=0.741$ ), GINA severity classification ( $p=0.506$ ), PEF % predicted ( $p=0.291$ ) and FVC % predicted ( $p=0.209$ ). The FEV<sub>1</sub> % predicted and the FEV<sub>1</sub>/FVC% predicted were significantly lower in the nonobese group than in the obese group (67.2% versus 73.7%,  $p=0.037$ ; and 79.5% versus 84.9%,  $p=0.011$ , respectively).

Logistic regression analysis (Table 3) identified sex OR=3.84,  $P=0.002$ ) as an independent factor associated with obesity.

## Discussion

This cross-sectional study showed a high prevalence of obesity (29.1%) in patients who attended at an outpatient asthma clinic in a large, tertiary care, university-affiliated hospital in Southern Brazil. Obese and nonobese subjects were similar in regard to asthma severity and level of asthma control. However, FEV<sub>1</sub> was found to be higher in obese than in nonobese subjects. Female sex was an independent factor associated with obesity in this asthma population.

Similarly to the present study, Pelegrino et al. [21] studied 200 patients (72.5% were women) and reported that 32% presented a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Barros et al. [27] studied 508 patients (79.3% were women) with severe asthma in an asthma reference center. The mean BMI was  $28.03 \pm 5.88$ . The patients were classified as follows: 17.9% of patients in obesity class I, 10.3% in obesity class II and 3.7% in obesity class III.

In our sample, the prevalence of obesity was higher among the women. This is consistent with previous studies that found that the increased risk of asthma associated with obesity was only significant in women but not in men [28].

Asthma is more common in women than in men, which is reflected in various frequency measures including prevalence [29], incidence [30] and hospitalization [31,32].

In the present study, 75% of the patients were women. This finding is consistent with previous studies in our institution that reported a higher proportion of females than males patients with asthma (from 70.9 vs 73.9%) [33-36].

In the present study, asthma severity was assessed by the GINA classification system according to the daily medication regimen [25]. With this approach, effective therapy could control the disease, but would not interfere with the classification of disease severity. In contrast to our study, Fitzpatrick et al. [37] found that obesity was associated with more severe asthma and Ackerman et al. [38] showed a positive relationship between weight and asthma severity. However, our data demonstrate that the asthma severity of obese individuals did not differ from that of nonobese people. In agreement to our results, Pelegriño et al. [21] found no correlation between asthma severity and obesity.

Asthma control, which is defined as the extent to which the various manifestations of asthma are reduced or removed by treatment, is increasingly receiving attention in both clinical trials and clinical practice [39]. In the present study we used a composite measure of asthma control according to a scheme based on GINA guidelines [25]. Although this measure has not yet been validated, it simultaneously takes into account several markers of uncontrolled asthma. More recently, several studies have used this measure to evaluate asthma control [39]. In the present study, obesity was not related to asthma control. In contrast, previous cross-sectional studies found obese adults were more likely to report poor asthma control [27]. Saint-Pierre et al., in a prospective study, evaluated that nonobese patients, compared to obese asthmatics were more likely to have poorly controlled asthma [17]. Also, Lavoie et al. [18], in a cross-sectional study, showed that obesity is associated with a decline in asthma control. In contrast, a questionnaire-based study of asthma control in primary care clinics demonstrated no significant association with obesity [40].

Obesity is associated with a reduction in residual volume, functional residual capacity and expiratory reserve volume that were reversed by weight loss with bariatric surgery. Obesity also causes a reduction of both FEV<sub>1</sub> and FVC with a preserved FEV<sub>1</sub>/FVC ratio [20]. However, previous studies yielded contradictory data on whether obesity affects respiratory function in asthmatic subjects [41,42]. We found that subjects with asthma who were obese were more likely to have a higher FEV<sub>1</sub> than their counterparts of normal weight, despite similar level of asthma severity and control. One possible explanation for this finding was the more difficult control of the disease in obese

patients, despite better pulmonary function, assessed by spirometric tests when compared to nonobese patients.

The present study has some potential limitations. It is a cross-sectional study, and therefore it is not possible to establish the temporal sequence between asthma and obesity. Our study population is made up of people with lower income and education. So, our patient sample is biased toward the socially disadvantaged. Also, the study population was selected from patients referred to a reference center and was probably biased toward the more severely diseased.

In conclusion, this study showed a high prevalence of obesity in patients who attended an outpatient asthma clinic in Southern Brazil. Obese and nonobese subjects were similar in regard to asthma severity and level of asthma control. Female sex was associated with obesity in this asthma population.

As excess weight is highly prevalent in Brazil and increasing in many parts of the world, and because it is potentially preventable, clinical counseling about obesity should be part of asthma education programs aimed at helping those patients who are overweight to improve health status and outcomes.

## References

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global Strategy for asthma management and prevention: GINA Executive Summary. *Eur Resp J.* 2008; 31: 143-78.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 (Suppl 7): 447-74.
3. DATASUS [online]. Brasília: (Ministério da Saúde). 2208. Acessado por <http://www.datasus.gov.br/> , em 02 de setembro de 2011.
4. PORTAL DE SAÚDE [homepage on the Internet] Brasília: Ministério da Saúde. Available at: <http://portal.saude.gov.br>. Accessed in setembro 07, 2011.
5. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil: pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Rio de Janeiro; 2010.
6. 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. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 969-976.

7. Beckett WS, Jacobs DR, Jr, Yu X, et al. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2045–2050.
8. Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z *et al*. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1835-40.
9. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002;155:191–7
10. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:112-119.
11. Sutherland, TJT, Cowan JO, Young S, et al. The association between obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 469-475.
12. Delgado J, Barranco, P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18 (6): 420-425.
13. Rodríguez JAC. Relationship between obesity and asthma. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(3): 171-5.
14. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 897-909.
15. Stephanie AS. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1087-93.
16. Guerra S, Sherrill DL, Bodadilla A, eta al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest*. 2002; 122 (4): 1256-63.
17. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006;61: 79-84.
18. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med*. 2006 100: 648-57.
19. Killic H, Oguzulgen IK, Bakir F, Turktas H. Asthma in obese women: Outcomes and factors involved. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21 (4):290-296.
20. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest*. 2008; 134 (2):317-323.

21. Pelegrino NRG, Faganello MM, Sanchez FF, Padovani CR, Godoy I. Relationship between body mass index and asthma severity in adults. *J. Bras. Pneumol.* 2007, vol.33, n.6, pp. 641-646.
22. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. (WHO Technical Report Series 854).
23. Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol.* 1992;18(1):10-22.
24. Gregg I, Nunn AJ. Peak expiratory flow in normal subjects. *Br Med J* 1973; 3: 282-284.
25. National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute publication No. 02-3659; 2002.
26. National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute publication No. 02-3659; 2011.
27. Barros L, Machado AS, Correa L, Santos JS, Cruz C, Leite M et al. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *Journal of Asthma.* 2011;48:171-6.
28. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, et al. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. *Chest* 2005; 128, 3048-3054.
29. Senthilselvan A. Prevalence of physician-diagnosed asthma in Saskatchewan, 1981 to 1990. *Chest.* August 1998;114(2):388-392.
30. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:68-74.
31. Chen Y, Stewart P, Johansen H, et al. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:180-187.

32. Skobeloff EM, Spivey WH, St. Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992; 268: 3437-3440.
33. Vieira AA, Santoro IL, Dracoulakis S, Caetano LB, Fernandes ALG. Ansiedade e depressão em pacientes com asma: impacto no controle da asma. *J. Bras. Pneumol.* [online]. 2011, vol.37, n.1, pp. 13-18. ISSN 1806-3713.
34. Dalcin Pde T, da Rocha PM, Franciscatto E, Kang SH, Menegotto DM, Polanczyk CA, Barreto SS. Effect of clinical pathways on the management of acute asthma in the emergency department: five years of evaluation. *J Asthma* 2007;44(4):273-9.
35. Fernandes AK, Mallmann F, Steinhorst AMP, Nogueira FL, Ávila EM, Saucedo DZ, Machado FJ, Raymundi MG, Menna-Barreto SS, Dalcin, PTR. Characteristics of acute asthma patients attended frequently compared with those attended only occasionally in an emergency department. *J Asthma* 2003; 40(6):683-690.
36. Mallman F, Fernandes AK, Ávila EM, Nogueira FL, Steinhorst AMP, Saucedo DZ, Machado FJ, Raymundi MG, Dalcin PTR, Menna Barreto SS. Early prediction of poor outcome in patients with acute asthma in the emergency room. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35(1): 39-47.
37. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(5):747-59.
38. Akerman MJH, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *Journal of Asthma.* 2004;41(5):521-526.
39. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59-99.
40. Clerisme-Beaty EM, Karam S, Rand C, Patino CM, Bilderback A, Riekert KA, Okelo SO, Diette GB. Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:207-12.
41. Ghabashi AE, Iqbal M. Obesity and its correlation with spirometric variables in patients with asthma. *MedGenMed* 2006; 8:58

42. Lin WY, Yao CA, Wang HC, et al. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:1654–1661

Table 1 - General characteristics of the patients.

Characteristics	N=272
Gender, N (%)	
Female	204 (75)
Male	68 (25)
Age (years), mean±SD	51.1±16.5
Age at diagnosis (years), median (IR)	25 (38.8)
Race, N (%)	
White	229 (84.2)
Non-white	43 (15.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean±SD	27.5±5.3
Nutritional status classification, N (%)	
Normal weight	96 (35.3)
Overweight	97 (35.7)
Obesity class I	56 (20.6)
Obesity class II	17 (6.3)
Obesity class III	6 (2.2)
GINA severity classification, N (%)	
Mild, intermittent or persistent	38 (14.0)
Moderate, persistent	93 (34.2)
Severe, persistent	141 (51.8)
GINA levels of asthma control, N (%)	
Controlled	48 (17.6)
Partly controlled	74 (27.2)
Uncontrolled	150 (55.1)
PEFR % predicted, mean±SD	64.1±22.1
FVC % predicted, mean±SD	83.8±21.4
FEV <sub>1</sub> % predicted, mean±SD	69.1±23.1
FEV <sub>1</sub> /FVC, mean±SD	66.1±12.5
FEV <sub>1</sub> /FVC % predicted, mean±SD	81.0±14.1

N = number of cases; SD = standard deviation; BMI = body mass index; GINA = Global Initiative for Asthma; IR = interquartile range; PEFR = peak expiratory flow rate; FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 s.

Table 2 - Comparison of patient characteristics between BMI group classification.

Variable	Obese (N = 79)	Nonobese (N = 193)	P
Gender, N (%)			
Female	70 (25.7)	134 (49.3)	0.002
Male	9 (3.3)	59 (21.7)	
Race, N (%)			
White	65 (23.9)	14 (5.1)	0.711
Non-white	164 (60,3)	29 (10,7)	
Age at diagnosis (years), median (IR)	30 (39)	23 (38)	0.301
Educational level, N (%)			
≤ 8 years of school	52 (19.1)	112 (41.2)	0.491
> 8 years of school and < high school	22 (8.1)	66 (24.3)	
≥ high school	5 (1.8)	15 (5.5)	
Income level per annum, N (%)			
≤ US\$8,300	59 (21.7)	131 (48.2)	0.344
US\$8,300 - US\$27,660	20 (7.4)	59 (21.7)	
>US\$27,660	0 (0)	3 (1.1)	
Smoking status, N (%)			
Never	46 (16.9)	121 (44.5)	0.783
Past	30 (11.0)	66 (24.3)	
Current	3 (1.1)	6 (2.2)	
Asthma control			
Controlled	14 (5.1)	34 (12.5)	0.741
Partly controlled	19 (7.0)	55 (20.2)	
Uncontrolled	46 (16.9)	104 (38.2)	
GINA severity classification, N (%)			
Mild, intermittent or persistent	14 (5.1)	24 (8.8)	0.506
Moderate, persistent	25 (9.2)	68 (25.0)	
Severe, persistent	40 (14.7)	101 (37.1)	
PEF % predicted, mean ± SD	66.3 ± 21.2	63.2 ± 22.5	0.291
FVC % predicted, mean ± SD	86.4 ± 17.5	82.8 ± 22.6	0.209
FEV <sub>1</sub> % predicted, mean ± SD	73.7 ± 19.8	67.2 ± 24.1	0.037
FEV <sub>1</sub> /FVC % predicted, mean ± SD	84.9 ± 14.0	79.5 ± 13.9	0.011

N = number of cases, BMI = body mass index, IR = interquartile range, GINA = Global Initiative for Asthma, FVC = forced vital capacity, FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 s, PEF = peak expiratory flow.

Chi-square test for categorical variables, Student t test or Mann-Whitney U test for continuous variables.

Table 3 – Logistic regression analysis with enter method for factors associated with obesity.

<b>Variable</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>Wald</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>CI 95% OR</b>
Sex	1.35	9.54	0.002	3.84	1.64 – 9.03
Age	0.01	1.29	0.26	1.01	0.99 – 1.03
FEV <sub>1</sub>	0.01	3.42	0.065	1.01	0.99 – 1.03
Constant	- 3.47	17.85	<0.001	0.031	-

$\beta$ =coefficient, OR = odds ratio, CI = confidence interval, FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 s

**6.2 Artigo Original 2**

Submetido ao *European Respiratory Journal*

**TITLE**

ASSOCIATION BETWEEN ANTHROPOMETRIC MARKERS AND ASTHMA CONTROL, QUALITY OF LIFE, AND PULMONARY FUNCTION IN ADULTS WITH ASTHMA

**AUTHORS**

Gabriele C Forte<sup>1</sup>, Jussara C Almeida<sup>2</sup>, Daniela Terezinha R da Silva<sup>3</sup>, Maria Luiza Hennemann<sup>4</sup>, Paulo de Tarso R Dalcin<sup>5</sup>

**AUTHOR'S CREDENTIALS AND AFFILIATIONS**

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2 PhD, Adjunct Professor, Departamento de Nutrição e Programa Pós-Graduação em Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

3 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

4 Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

5 PhD, Full Professor, Faculdade de Medicina, Programa e Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**AUTHOR'S MAIL ADDRESS, PHONE AND E-MAIL**

Gabriele Carra Forte

Rua General Lima e Silva 148/405A, Bairro Centro Histórico, Porto Alegre, RS

Brazil

Zip code: 90.050-100

Phone: +55 51 8272-4010

E-mail: gabicarraforte@yahoo.com.br

**Funding or Supported by**

Research supported by Fundo de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), CAPES/CNPq

Gabriele Carra Forte and Daniela Terezinha Richter da Silva were recipient of fellowship's from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) / Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

## Abstract

**Background:** The role of abdominal fat and the body fat (BF) in the evaluation of nutritional status in patients with asthma has been considered recently. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the association between different anthropometric markers and asthma control, pulmonary function, and quality of life. The secondary objective was to determine the agreement between the anthropometric markers to assess obesity in adults with asthma. **Methods:** This cross-sectional study enrolled adult asthma patients attending an outpatient asthma clinic in southern Brazil. Patients were evaluated regarding sociodemographic and clinical characteristics, as well as lung function, asthma control, nutritional status and health-related quality of life (AQLQ). Nutritional status was classified by body mass index (BMI), waist circumference (WC) and BF (assessed by bioelectric impedance). **Results:** The mean age of the 198 patients was  $56.2 \pm 14.8$  years, and 81.8% them were women. The mean of BMI was  $29.6 \pm 5.7 \text{ kg/m}^2$ , BF was  $35.4 \pm 7.8\%$  and WC was  $99.4 \pm 12.9 \text{ cm}$  for females and  $99.3 \pm 14.0 \text{ cm}$  for males. Prevalence of asthma uncontrolled among subjects with overweight diagnosed by BMI was 64.6% higher than those with normal weight: prevalence ratio 0.646 CI95% 0.465-0.897;  $p=0.009$ . There were no statistical associations between BMI, BF and WC with pulmonary function. WC and BMI were significantly associated with the symptoms, activity limitations and emotional function domains. An increase of a measure in BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) decreases around 44-59% of symptoms, activity limitations, and emotional function domains by AQLQ, while an increase of a measure in WC (cm) decreases around 24-30% of same domains. Agreement between BMI and BF was 0.566 and between BMI and WC was 0.597 by Kendall's Tau-b test ( $p < 0.001$  for both analyses). **Conclusions:** prevalence of asthma uncontrolled is bigger in overweight subjects diagnosed by BMI than normal weight subjects. WC and BMI were negatively associated with symptoms, activity limitations and emotional domains in AQLQ. Besides that, BMI has only a moderate agreement with BF and WC among adult asthma patients. Thus, the BMI seem to be enough to diagnose the nutritional status of subjects with asthma in this population.

## **Introduction**

Obesity has been identified as a risk factor for adult asthma (1, 2). Numerous studies have shown a relationship between an increased body mass index (BMI) and asthma (3-5). Also, an excess of body fat (BF) and abdominal fat may be an important risk factor for asthma (6, 7).

Relations, interactions and associations between obesity and asthma are multifactorial and complex (8, 9). Obese subjects are more likely to have uncontrolled asthma when compared to non-obese subjects (5). Furthermore, obesity also is associated with decreased pulmonary function, more specifically represented by a decreased in forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FVC) (10). Also, higher BMI values were associated with lower scores on asthma quality of life questionnaire (11) (12).

BMI is used as the anthropometric measure to determine overweight or obesity. This index is used as an epidemiological and clinical indicator, but it does not allow the distribution of body composition.(13) Additionally, abdominal fat is associated with reduction lung function and poorly asthma control, but only a few researches have considered the role of abdominal fat and the fat body. Thus, anthropometric evaluation should, therefore use other markers, such as waist circumference (WC) and BF measures (7, 14-16).

The aim of this study was to evaluate the association between different anthropometric markers (BMI, WC and BF) and asthma control, pulmonary function and quality of life. The secondary objective was to determine the agreement between the anthropometric markers to assess obesity in adult subjects with asthma.

## **Methods**

This cross-sectional study included patients above 18 years of age, with diagnosis of asthma by Global Initiative for Asthma (GINA) criteria (17), attending consecutively (from March to November 2013) to an adult outpatient clinic for asthma in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Patients with diagnosis of pulmonary disease other than asthma, abnormal chest X-ray, bronchiectasis, emphysema, smoking more than 10 pack-years, pregnancy and history of recent myocardial infarction were excluded. The study was conducted according to the

guidelines laid down in the Declaration of Helsinki, and all procedures involving patients were approved by the Hospital Ethics Committee (protocol n°. 12.0103). Written informed consent was obtained from all patients.

All subjects were interviewed by a researcher using a structured questionnaire that evaluated the following variables: age, gender, self-related ethnicity, marital status, educational level, smoking status, comorbid conditions, asthma severity and asthma control. Weight was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated electronic scale with subjects dressed in very light clothing and no shoes. Height was measured using a fixed tape measure with participants standing shoeless on a hard surface against a wall. BMI was calculated as the ratio of weight to height squared for each subject. Subjects were grouped into three categories based on BMI: normal weight ( $<25.0$  kg/m<sup>2</sup>), overweight (25.0 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>) and obese ( $>30$  kg/m<sup>2</sup>) (18). Waist circumference was used to abdominal fat classification and it was measured using an inelastic tape, at the midpoint of the lowest rib and iliac crest. The subjects were then classified, according to gender-specific WC values, based on the cutoff points in relation to the risk of developing metabolic complications, as suggested by the World Health Organization (19), into three categories: 1. normal or not increased ( $<80$  cm females,  $<94$  cm males); 2. increased (80 – 87.9 cm females, 94 – 101.9 cm males); 3. substantially increased ( $\geq 88$  cm females,  $\geq 102$  cm males) (18). Body composition (% body water, % BF and % muscle mass) was assessed by means of bioelectric impedance analysis. This method is based on conducting a painless electrical current of low intensity applied to the body via electrodes or cables connected to conductive surfaces, which are placed in contact with skin. Total BF, expressed as % BF was divided also into three categories according with age: 1. normal or not increased or (BF  $<33\%$  in women and  $<21\%$  in men in the 20-39 years age group, BF  $<35\%$  in women and  $<23\%$  in men aged 40-59 years, BF  $<38\%$  in women and  $<25\%$  in men aged 60-79 years); 2. increased (BF ranging between 33 and 39% in women and between 21-26% in men in the 20-39 years age group, BF ranging between 35-41% in women and between 23-29% in men aged 40-59 years, BF ranging between 38-43% in women and 25-31% in men aged 60-79 years); 3. substantially increased (BF  $\geq 39\%$  in women and  $\geq 26\%$  in men in the 20-39 years age group, BF  $\geq 41\%$  in women and  $\geq 29\%$  in men aged 40-59 years, BF  $\geq 43\%$  in women and  $\geq 31\%$  in men aged 60-79 years) (20).

The control of asthma was assessed by GINA criteria (17). Asthma was considered to be controlled if all these features were present: daytime symptoms twice a week or less, no limitations of activities, no nocturnal symptoms or awakenings, need for

reliever/rescue treatment twice a week or less, normal airflow ( $FEV_1$  and peak expiratory flow rate (PEF), equal to or greater than 80% of predicted value). Asthma was considered partially controlled if one or two of the above features were absent. Asthma was considered to be uncontrolled if more than two features were absent or if asthma had caused hospital/emergency department admission in the previous 12 months. To assess asthma severity we used the GINA criteria (17) classification system according to daily medication regimen, which divides patients into 4 severity categories (mild intermittent, mild, moderate and severe persistent asthma) based on frequency of symptoms, spirometry, and intensity of drug therapy. Lung function ( $FEV_1$  and FVC) was measured using a computerized spirometer (Jaeger-v4.31; Jaeger, Würzburg, Germany). The best of three acceptable maneuvers of the forced expiratory curve was selected. FVC,  $FEV_1$  and  $FEV_1/FVC$  were registered and expressed as a percentage of the predicted values and as an absolute values (21). Health related quality of life in asthma was assessed using the Juniper Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (22). This questionnaire includes the following domains: symptoms, activity limitations, emotional function and environmental stimuli. Each domain is scored from 1 to 7, where 1 indicates maximal impairment and 7 no impairment.

The calculation of sample size was estimated using the study Pakhale et al. (23). Considering a minimal difference in the total score of quality of life or in any of its domains (magnitude of effect) of 0.5 points between anthropometric markers categories (normal, increase and substantially increase), standard deviation of 1.0, with a standardized effect magnitude of 0.5, two-way alpha = 0.05 and beta = 0.20 (or power = 0.80), 64 patients were required per group, totaling 192 patients.

Data were analyzed using a statistical software package (*SPSS Inc.*, version 19.0 for Windows, Chicago, IL, EUA) and were reported as median (interquartile range), mean  $\pm$  standard deviation or % the percentage of subjects with the specified variable. The association between anthropometric markers and asthma control was assessed in bivariate analysis (uncontrolled asthma as dependent variable) using the Poisson regression controlled by age and gender. The association between anthropometric markers with pulmonary function and AQLQ domains was assessed by multivariable linear regression models controlled by age and gender. Statistical significance was set at a P value of less than 0.05 for all the analysis. Agreement between BMI, WC and BF was evaluated using Kendall's Tau-b test.

## Results

A total of the 427 adult patients with asthma were evaluated to participate in this study. Seventy-one were excluded because: 53 patients had the diagnosis of pulmonary disease other than asthma; eight patients had smoking history more than 10 pack-years; one woman was pregnancy; seven patients presented abnormality in chest X-ray; and two patients had recent history of myocardial infarction. Also, 75 subjects decline to participate in the study. Therefore, a total of 198 patients were included in the presented study.

General characteristic of the study sample are showed in **Table 1**. Mean age was  $56.2 \pm 14.8$  years, 81.8% were women, and 75.3% of patients reported they were whites. Regarding asthma classification, 144 patients (72.7%) were classified as severe persistent asthma, 31 patients (15.7%) as moderate persistent and 23 patients (11.6%) as mild persistent asthma. Over half (59.5%) of patients presented uncontrolled asthma. The mean of BMI was  $29.6 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>, BF was  $35.4 \pm 7.8$  % and WC was  $99.4 \pm 12.9$  cm for females and  $99.3 \pm 14.0$  cm for males. Considering the nutritional status by BMI, 43 patients (21.7%) were classified with normal weight, 72 patients (36.4%) were overweight, and 83 patients (41.9%) were obese. Abdominal adiposity was not increased in 24 patients (12.1%), increased in 27 patients (13.6%) and substantially increased in 147 patients (74.2%). Total BF was normal in 72 patients (36.4%), increased in 69 patients (34.8%), and substantially increased in 57 patients (28.8%).

Relationship between different categorized anthropometric markers and asthma control were explored in Poisson Regression Models and are showed in **Table 2**. Prevalence of asthma uncontrolled among subjects with overweight diagnosed by BMI was 64.6% higher than those with normal weight ( $P=0.009$ ). There were no statistical associations between BF and WC with asthma control ( $p=0.133$  and  $p=0.503$ , respectively). Also, there were none statistical association with asthma control when the diagnosis of overweight by anthropometric markers were analyzed together (overweight diagnosed by BMI or WC or BF,  $p=0.617$ ).

Multiple linear regression analysis for association of anthropometric markers with lung function and AQLQ domains is presented in **Table 3**. WC and BMI were significantly associated with the symptoms, activity limitations and emotional function domains: An increase of a measure in BMI (1 kg/m<sup>2</sup>) decreases around 44-59% of symptoms, activity limitations, and emotional function domains by AQLQ, while an increase of a measure in WC (1 cm) decreases around 24-30% of same domains. There

were no statistical association between FEV<sub>1</sub> and environmental domain of the AQLQ and BMI, BF and WC ( $p > 0.05$  for all analyses).

Agreement between BMI categories with BF and WC are shown in **Table 4**. Comparing the BMI with the BF and WC categories, 79% and 48.9% of the subjects with normal weight had also a normal BF and WC, respectively. In the BMI overweight category, 40.3% and just 18.1% of subjects had an increased BF and WC, respectively. In addition, in the obese category, 54.2% and 98.8% also had a high BF and WC. Overall, the BMI showed moderate agreement with BF (Kendall's Tau-b test = 0.566,  $p < 0.001$ ) and with WC (Kendall's Tau-b test = 0.597,  $p < 0.001$ ). The most notable agreement occurred in the obese categories (BF = 54.2% and WC = 98.8%).

## Discussion

The results of this study showed that prevalence of asthma uncontrolled is greater in overweight subjects diagnosed by BMI than normal weight subjects also diagnosed by BMI. BMI and WC were negatively associated with symptoms, activity limitations and emotional domains scores of the AQLQ among adult asthma patients attending an outpatient clinic in a large, tertiary care, university-affiliated hospital in southern Brazil. Besides that, BMI has moderate agreement with WC and BF.

We observed a high prevalence of asthma subjects with overweight diagnosed by different anthropometric markers. In the present study, just overweight diagnosed by BMI was associated with asthma control evaluated by GINA criteria. Likewise, others authors (5) (24) observed that obese adults with asthma had poorer disease control, assessed by Asthma Questionnaire Control (ACQ) (25), than patients with a normal BMI. Similarly, Lavoie et al. (11) observed that patients with higher BMI had higher scores on the ACQ, suggesting a relationship between obesity and uncontrolled asthma. Even when the diagnosis of overweight was evaluated by WC and BF, no relationships with asthma control were found in this study. Despite the WC being suggested as additional measure to identification cardiovascular risk (26), the present study did not observed any association with asthma control.

In the present study, there were no relationships of BMI, WC and BF with FEV<sub>1</sub>. In contrast, Fenger et al. (27), showed in a longitudinal study that increasing adiposity was associated with decreasing FEV<sub>1</sub> and FVC in adult patients with asthma. In a cross-sectional study, Chen et al. (28) observed that WC was negatively associated with FEV<sub>1</sub>

and FVC (on average, a 1cm increase in WC was associated with a 13 mL reduction in FVC and an 11mL reduction in FEV<sub>1</sub>). On the other hand, in a retrospective observational study, Ghabashi et al. (29) did not find associations of BMI with FEV<sub>1</sub> and FVC in adult asthmatics patients.

BMI and WC were negatively associated with symptoms, activity limitations, and emotional function in AQLQ's domains. Lavoie et al. (11) found a similar relationship between BMI and environment and activity limitation in AQLQ's domains in adults with asthma. Likewise, Mosen et al. (30) showed that obese adults were more likely to report poor symptoms, activity limitations, emotional function, and environmental AQLQ's domains compared to adults with normal BMI. These results indicate that individuals with high BMI have worst AQLQ's domains because they are more restricted in their daily activities, and consequently, they have more symptoms in response to environmental and emotional factors.

In this study, the best agreement between anthropometric markers for evaluation of nutritional status in adults with asthma was between BMI and WC. Similar to these findings, Rona et al. (31), in a prospective study to assess the agreement between BMI and WC in 386 healthy males, suggest that both BMI and WC are acceptable to assess obesity. In contrast, Kurth et al. (32), investigated the effects of both BMI and WC on local gray matter volumes in a group of 115 healthy subjects, and observed that WC is a more sensitive indicator than BMI, particularly in females. In addition, Janssen et al. (26) and Bigaard et al. (33), in a large cohort representative of the US population, have observed that WC, either singly or together with BMI, may have a stronger relation to some health outcomes than BMI alone. Nevertheless, the present study observed that in this population BMI is enough to assess nutritional status. In addition, BMI is an inexpensive, quick and easy to use and easy to understand for clinicians and general population (18).

The present study has some limitations to consider. First, it was a cross-sectional study and it does not allow the establishment of causality. Second, the study was conducted in a referral center in the public health system, and probably included patients with more severe disease.

In conclusions, prevalence of asthma uncontrolled is greater in overweight subjects diagnosed by BMI than normal weight subjects also diagnosed by BMI. On the other hand, when the diagnosis of overweight was evaluated by others anthropometric markers no relationships with asthma control were found. Also, there were no

relationships between anthropometric markers with pulmonary function. BMI and WC were negatively associated with symptoms, activity limitations and emotional domains in AQLQ's domains. Besides that, BMI has only a moderate agreement with BF and WC among adult asthma patients. Thus, the BMI seem to be enough to diagnose the nutritional status of subjects with asthma in this population.

## References

1. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest*. 2002;122(4):1256-63. Epub 2002/10/16.
2. Chen XW, Xu J. [Effects of airway epithelium injury on the transdifferentiation of sub-epithelial fibroblasts and its role in the development of airway hyperresponsiveness in asthma]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2005;28(10):698-703. Epub 2005/11/01.
3. Ford ES, Mannino DM, Redd SC. Serum antioxidant concentrations among U.S. adults with self-reported asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2004;41(2):179-87. Epub 2004/04/30.
4. Pelegriño NR, Faganello MM, Sanchez FF, Padovani CR, Godoy I. [Relationship between body mass index and asthma severity in adults]. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2007;33(6):641-6. Epub 2008/01/18. Relacao entre o indice de massa corporal e a gravidade da asma em adultos.
5. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest*. 2008;134(2):317-23. Epub 2008/07/22.
6. 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. *Archives of internal medicine*. 1999;159(21):2582-8. Epub 1999/11/26.
7. Clark CP, 3rd. Animal-based hyaluronic acid fillers: scientific and technical considerations. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;120(6 Suppl):27S-32S. Epub 2007/12/22.
8. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(5):1087-93; quiz 94-5. Epub 2008/04/15.
9. Castro-Rodriguez JA. [Relationship between obesity and asthma]. *Archivos de bronconeumologia*. 2007;43(3):171-5. Epub 2007/03/28. Relacion entre obesidad y asma.
10. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2006;13(4):203-10. Epub 2006/06/17.
11. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory medicine*. 2006;100(4):648-57. Epub 2005/09/15.
12. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(1):146-52. Epub 2008/01/29.
13. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(3):443-6. Epub 2007/12/18.

14. Kronander UN, Falkenberg M, Zetterstrom O. Prevalence and incidence of asthma related to waist circumference and BMI in a Swedish community sample. *Respiratory medicine*. 2004;98(11):1108-16. Epub 2004/11/06.
15. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Ruffin RE. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(6):1284-91. Epub 2006/12/13.
16. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. *Chest*. 2005;128(4):3048-54. Epub 2005/10/21.
17. Salvador AC, Pereira AS, De Sa CM, Grande NR. Blood vessel architecture in lymph nodes of the dog viewed by scanning electron microscopy. *Journal of submicroscopic cytology and pathology*. 1992;24(1):97-102. Epub 1992/01/01.
18. Fior-Gozlan M, Bosio C, Croset C, Bichard P. [Value of bile cytology associated with brush cytology of the bile duct: a comparative study of 115 patients]. *Annales de pathologie*. 2006;26(5):361-7. Epub 2007/01/27. Interet de l'association cytologie de la bile et brossage de la voie biliaire principale: etude comparative chez 115 patients.
19. Aubert B, Bona M, Boutigny D, Couderc F, Karyotakis Y, Lees JP, et al. Measurements of branching fraction, polarization, and charge asymmetry of  $B(+/-) \rightarrow \rho(+/-)\rho(0)$  and a search for  $B(+/-) \rightarrow \rho(+/-)f(0)(980)$ . *Physical review letters*. 2006;97(26):261801. Epub 2007/02/07.
20. Aubert B, Bona M, Boutigny D, Couderc F, Karyotakis Y, Lees JP, et al. Observation of an excited charm baryon  $\Omega c^*$  decaying to  $\Omega c\gamma$ . *Physical review letters*. 2006;97(23):232001. Epub 2007/02/07.
21. Salvador AC, Pereira AS, de Sa CM, Grande NR. Blood vasculature of the lymph node in the dog: anatomical evidence for participation of extrahilar arterial vessels in the blood supply of the cortex. *Acta anatomica*. 1992;143(1):41-7. Epub 1992/01/01.
22. Haun M, Pereira MF, Hoffmann ME, Joyas A, Campos V, Filardi LD, et al. Bacterial chemistry. VI. Biological activities and cytotoxicity of 1,3-dihydro-2H-indol-2-one derivatives. *Biological research*. 1992;25(1):21-5. Epub 1992/01/01.
23. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, Mclvor RA, Fitzgerald JM, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest*. 2010;137(6):1316-23. Epub 2010/02/16.
24. Barros LL, Souza-Machado A, Correa LB, Santos JS, Cruz C, Leite M, et al. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2011;48(2):171-6. Epub 2011/02/01.
25. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal*. 1999;14(4):902-7. Epub 1999/11/26.
26. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):379-84. Epub 2004/02/27.
27. Hashemipour M, Amini M, Aminorroaya A, Dastjerdi MI, Rezvanian H, Kachoei A, et al. High prevalence of goiter in an iodine replete area: do thyroid auto-antibodies play a role? *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2007;16(3):403-10. Epub 2007/08/21.
28. Alavian SM, Motlagh ME, Ardalan G, Motaghian M, Davarpanah AH, Kelishadi R. Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated lifestyle factors in a national population of youths: CASPIAN Study. *Journal of tropical pediatrics*. 2008;54(3):169-77. Epub 2007/12/25.
29. Ghabashi AE, Iqbal M. Obesity and its correlation with spirometric variables in patients with asthma. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2006;8(1):58. Epub 2006/08/18.
30. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA, Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(3):507-11 e6. Epub 2008/09/09.
31. Rabito FA, Horter L, Langlois EC, Carlson JC, White LE, Schwartz K, et al. Blood lead and pediatric asthma. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2013;24(3):474-6. Epub 2013/04/04.

32. Mougey E, Lang JE, Allayee H, Teague WG, Dozor AJ, Wise RA, et al. ALOX5 polymorphism associates with increased leukotriene production and reduced lung function and asthma control in children with poorly controlled asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(5):512-20. Epub 2013/04/23.
33. Bigaard J, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sorensen TI. Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. *Obes Res*. 2003;11(7):895-903. Epub 2003/07/12.
34. Colombo O, Villani S, Pinelli G, Trentani C, Baldi M, Tomarchio O, et al. To treat or not to treat: comparison of different criteria used to determine whether weight loss is to be recommended. *Nutrition journal*. 2008;7:5. Epub 2008/01/31.
35. Goh LG, Dhaliwal SS, Welborn TA, Lee AH, Della PR. Anthropometric measurements of general and central obesity and the prediction of cardiovascular disease risk in women: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2014;4(2):e004138. Epub 2014/02/08.

Table 1: General Characteristics of patients with asthma

Variable	N=198
Gender, n (%)	
Female	162 (81.8%)
Male	26 (18.2%)
Age (years), mean $\pm$ SD	56.2 $\pm$ 14.8
Ethnicity, n (%)	
White	150 (75.3%)
Non-white	48 (24.2%)
Age at diagnosis (years), median (IR)	20.5 (2 - 46)
Smoking status, n (%)	
Never	138 (69.7%)
Former	60 (30.3%)
GINA severity classification, n (%)	
Mild	23 (11.6%)
Moderate	31 (15.7%)
Severe	144 (72.7%)
GINA asthma control, n (%)	
Controlled	52 (26.3%)
Partly controlled	28 (14.1%)
Uncontrolled	118 (59.6%)
Nutritional indicators, mean $\pm$ SD	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.6 $\pm$ 5.7
Body fat (% total weight)	35.4 $\pm$ 7.8
Waist circumference (cm)	
Female (cm)	99.4 $\pm$ 12.9
Male (cm)	99.3 $\pm$ 14.0
Pulmonary Function (pre-bronchodilator), mean $\pm$ SD	
FVC (L)	2.5 $\pm$ 0.9
FVC % predicted	81.2 $\pm$ 21.3
FEV <sub>1</sub> (L)	1.7 $\pm$ 0.7
FEV <sub>1</sub> % predicted	68.2 $\pm$ 22.2
FEV <sub>1</sub> /FVC % predicted	82.1 $\pm$ 13.0

N = number of cases (% total cases); SD = standard deviation; IR = interquartile range; GINA = Global Initiative for Asthma; BMI = body mass index; FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1s.

Table 2: Poisson regression models controlled by age and gender: Uncontrolled asthma as dependent variable.

	PR	CI 95%	P value
Overweight diagnosed by BMI	0.646	0.465 – 0.897	<b>0.009</b>
Overweight diagnosed by %BF	0.757	0.526 – 1.089	0.133
Overweight diagnosed by WC	0.857	0.544 – 1.348	0.503
Overweight diagnosed by BMI or WC or %BF	0.846	0.440 – 1.628	0.617

BMI = body mass index, BF = body fat; WC = waist circumference, PR = prevalence ratio; CI = confidence intervals. Overweight = BMI > 25kg/m<sup>2</sup>, BF increased = BF > 33% in females and > 21% in males in the 20-39 years age group, BF > 35% in females and > 23% in males aged 40-59 years, BF > 38% in females and > 25% in males aged 60-79 years, WC increased = WC > 80 cm in females and WC > 94 cm in males.

Table 3: Multiple Linear Regression models for association of anthropometric markers with lung function and asthma quality of life questionnaire domains.

		B-coefficient (95% CI)	R <sup>2</sup> adjusted	P value
<b>Lung Function</b>				
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	WC	-0.058 (-0.299, 0.183)	0.001	0.638
	BMI	0.063 (-0.496, 0.622)	0.000	0.825
	BF	-0.047 (-0.573, 0.478)	0.000	0.859
<b>AQLQ's domains</b>				
Symptoms	WC	-0.024 (-0.041, -0.008)	0.067	<b>0.004</b>
	BMI	-0.048 (-0.086, -0.009)	0.056	<b>0.016</b>
	BF	-0.017 (-0.053, 0.020)	0.031	0.374
Activity limitations	WC	-0.023 (-0.037, -0.008)	0.099	<b>0.003</b>
	BMI	-0.044 (-0.079, -0.010)	0.087	<b>0.011</b>
	BF	-0.019 (-0.051, 0.014)	0.062	0.255
Emotional function	WC	-0.030 (-0.050, -0.207)	0.061	<b>0.003</b>
	BMI	-0.059 (-0.016, -0.012)	0.048	<b>0.014</b>
	BF	-0.040 (-0.084, 0.005)	0.034	0.081
Environmental	WC	-0.012 (-0.030, 0.006)	0.053	0.204
	BMI	-0.018 (-0.061, 0.024)	0.048	0.402
	BF	-0.007 (-0.047, 0.033)	0.045	0.713

CI = confidence intervals, FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1s, WC = waist circumference, BMI = body mass index, BF = body fat, AQLQ = asthma quality of life questionnaire. Results are controlling for age and sex. p significance  $\leq 0.05$ .

Table 4: Agreement between body mass index categories with total body fat and waist circumference.

Other classification criteria categories		BMI		
		Normal weight	Overweight	Obese
Normal	BF	<b>34 (79.0)</b>	33 (45.8)	5 (6.0)
	WC	<b>21 (48.9)</b>	3 (4.2)	-
Increased	BF	7 (16.3)	<b>29 (40.3)</b>	33 (39.8)
	WC	13 (30.2)	<b>13 (18.1)</b>	1 (1.2)
High	BF	2 (4.7)	10 (13.9)	<b>45 (54.2)</b>
	WC	9 (20.9)	56 (77.7)	<b>82 (98.8)</b>

Results expressed as n (%), BMI = body mass index, BF = body fat, WC = waist circumference. The values in bold represents the main diagonal of the agreement matrix. Obesity = BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, BF substantially increased (high) = BF ≥ 39% in females and ≥ 26% in males in the 20-39 years age group, BF ≥ 41% in female and ≥29% in males aged 40-59 years, BF ≥ 43% in females and ≥ 31% in males aged 60-79 years, WC substantially increased (high) = WC ≥ 88 cm in females and WC ≥ 102 cm in males.

Agreement between BMI and BF was 0.566 and between BMI and WC was 0.597 by Kendall's Tau-b test (p<0.001 for both analyses).

***6.3 Artigo de Revisão***

Submetido ao *Jornal Brasileiro de Pneumologia*

**TÍTULO**

EFEITO DA DIETA NO TRATAMENTO DA ASMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**AUTORES**

Gabriele Carra Forte<sup>1</sup>, Daniela Terezinha Richter da Silva<sup>2</sup>, Maria Luiza Torres Hennemann<sup>3</sup>, Roberta Aguiar Sarmento<sup>4</sup>, Jussara Carnevale Almeida<sup>5</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Nutricionista, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup>Nutricionista, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>3</sup>Acadêmica de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>4</sup>Nutricionista, Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>5</sup> Nutricionista, Professora Adjunto do Departamento de Nutrição da Faculdade de Medicina e professora orientadora do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>6</sup>Médico, Professor Associado, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**ENDEREÇO, TELEFONE E E-MAIL DO AUTOR**

Gabriele Carra Forte

Rua General Lima e Silva, 148/405 bloco A, Centro Histórico

Porto Alegre, RS, Brasil

Código Postal: 90.050-100

Telefone : 51 8272-4010

E-mail: [gabicarraforte@yahoo.com.br](mailto:gabicarraforte@yahoo.com.br)

Pesquisa financiada pelo Fundo de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), CAPES/CNPq. Gabriele Carra Forte e Maria Luiza Torres Hennemann foram beneficiárias de bolsa de estudos da CAPES/CNPq.

## Resumo

**Introdução:** Tanto a obesidade quanto a asma são doenças crônicas multifatoriais com interação entre a genética e ambiente. O objetivo deste trabalho foi revisar sistematicamente a literatura referente ao efeito da dieta no tratamento da asma de indivíduos adultos. **Métodos:** Foi realizada uma busca nas bases de dados indexadas *PubMed*, *Embase* e *Scopus* (janeiro de 1948 a outubro de 2014) por ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito da dieta na asma de adultos. **Resultados:** Dos 12.215 estudos identificados, 21 foram incluídos. A redução de pelo menos 7,5% do peso inicial a partir de dietas com restrição de calorias pode ser benéfica para melhora do controle da doença, qualidade de vida e função pulmonar dos pacientes obesos com asma. Um padrão alimentar rico em alimentos com potencial efeito antioxidante teve impacto na melhora do controle da asma, porém com pequena relevância clínica. Estudo com suplementação de antioxidantes mostrou melhora do grau de controle da asma com suplementação de magnésio e menor queda de função pulmonar com suplementação de vitamina C. Estudos com suplementação de ácidos graxos demonstraram efeito na perda de peso, na melhora do grau de controle e da função pulmonar. Estudos com suplementação de própolis e de cafeína mostraram um aumento significativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo. Já estudo com elevado consumo de sal na dieta apresentou maior queda da função pulmonar. **Conclusão:** As evidências demonstram que para pacientes adultos obesos com asma a melhor intervenção parece estar relacionada a dietas com restrição energética, independente dos componentes. Assim, ensaios clínicos randomizados com maior tamanho amostral e maior tempo de acompanhamento são necessários a fim de comprovar os reais efeitos nos desfechos da asma.

## Abstract

**Introduction:** Obesity in asthmatic patients has an important relationship with asthma control, pulmonary function and quality of life. The objective of this study was to systematically review the diet effect among asthma treatment in adults. **Methods:** We searched Pubmed, Embase, and Scopus (January/1948–October/2014) for randomized clinical trial that evaluated the diet effect in adult with asthma. **Results:** From the 12.215 studies identified, 21 were included. The reduction of at least 7.5% of the initial weight from calorie restriction diets can be beneficial to improving the control of the disease, quality of life and pulmonary function of obese patients with asthma. A dietary pattern rich in foods with potential antioxidant effect had an impact in improving asthma control, but without clinical importance. Study involving antioxidant supplementation showed improvement in the asthma control with magnesium supplementation and lower decrease lung function with vitamin C supplementation. Study involving fatty acid supplementation demonstrated effect on weight loss, improvement of asthma control and lung function. Studies with supplementation of propolis and caffeine showed a significant increase in forced expiratory volume in one second. Already study with high consumption of salt in the diet showed greater decline in lung function. **Conclusions:** Evidence shows that for obese adult patients with asthma the best intervention seems related to diets with energy restriction, regardless of dietary components. So, randomized clinical trial with larger sample sizes and longer follow-up are required to prove the actual effects of asthma outcomes.

## Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pelo aumento da responsividade das vias aéreas inferiores e consequente limitação ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível(1). Tanto a obesidade quanto a asma são doenças crônicas multifatoriais com interação entre a genética e ambiente(2). Além disso, apresentam grande impacto na saúde pública, com elevada prevalência em muitos países, especialmente no Brasil. Atualmente, a prevalência de asma em adultos brasileiros é de 10%(1) e de excesso de peso é de 50,1% em homens e 48% nas mulheres(3).

Observa-se um aumento da prevalência de asma em indivíduos obesos quando comparados com indivíduos saudáveis(2). Em estudo transversal com 508 pacientes com asma grave admitidos na Central de Referência do Programa de Controle da Asma na Bahia observou-se que aproximadamente 30% dos indivíduos eram obesos(4). Em outro estudo transversal realizado em Pelotas(5), dos 119 adultos com sintomas atuais de asma, 65 indivíduos (54,6%) tinham excesso de peso. Em nosso meio, 64,8% dos 176 pacientes adultos asmáticos, em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março de 2007 a novembro de 2008, também apresentavam excesso de peso(6). Ainda, uma associação dose-dependente entre graus de excesso de peso e prevalência de asma foi observada em meta-análise de sete estudos prospectivos(2).

De acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma(1) e com a *Global Initiative for Asthma* – GINA(7), não há evidência suficiente para sugerir que o manejo da asma em obesos deve ser diferente dos pacientes com peso dentro da faixa de normalidade (Índice de Massa Corporal – IMC – entre 18,5 a 24,99 kg/m<sup>2</sup>). Entretanto, ensaios clínicos randomizados (ECRs) têm demonstrado que a redução de 5 a 10% no peso corporal melhora a função pulmonar, a qualidade de vida e a morbidade (8, 9). Além disso, na última década, houve um aumento no número de evidências demonstrando associação entre componentes da dieta (isolados ou combinados) e asma, em particular pela ação dos alimentos que são fontes de antioxidantes, como as vitaminas A, C e E, os minerais selênio e magnésio, e os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3(2, 10-13). Por outro lado, dietas caracterizadas pela elevada ingestão calórica e lipídica, e pobres em alimentos com potencial efeito antioxidante tendem a aumentar a prevalência da doença, assim como levar à piora dos sintomas(14, 15). Entretanto, o efeito desses componentes, isolados ou combinados em padrões alimentares, nos desfechos relacionados à asma, ainda não é bem estabelecido, constituindo-se objeto de estudo passível de mais investigações para sua melhor

compreensão e recomendação. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi revisar sistematicamente a literatura referente ao efeito da dieta no tratamento da asma de indivíduos adultos.

## **Métodos**

Foi realizada uma pesquisa na literatura médica a fim de selecionar ECRs que avaliaram o efeito da dieta na asma de adultos. Revisou-se sistematicamente os artigos publicados no período de janeiro de 1948 a outubro de 2014 nas bases de dados indexadas MEDLINE (*PubMed*), *Embase* e *Scopus*.

A estratégia de busca utilizada compreendeu os seguintes descritores (termos MeSH e termos similares, conhecidos como “*entry terms*”) referentes à “asma” e “dieta”: *asthma OR status asthmaticus OR asthma, exercise-induced OR asthma, occupational AND micronutrients OR antioxidant micronutrient OR antioxidant vitamins OR vitamins OR antioxidants OR food OR vitamin A OR beta carotene OR pro-vitamin A OR vitamin C OR acid ascorbic OR vitamin E OR diet OR nutrition therapy OR diet therapy OR diet fat-restriction OR diet, mediterranean OR diet, reducing OR diet, sodium-restricted OR diet, vegetarian OR energy intake OR caloric restriction OR dietary pattern OR alpha-tocopherol OR vitamin D OR vitamin B complex OR minerals OR antioxidant minerals OR zinc OR copper OR manganese OR chromium OR selenium OR magnesium OR sodium, dietary OR sodium chloride, dietary OR sodium glutamate OR caffeine OR lipids OR fats OR dietary fats OR fats, unsaturated OR fatty acids, omega-6 OR linoleic acid OR fatty acids, omega-3 OR fatty acid OR fatty acid, unsaturated OR oils OR fish oils.*

A estratégia de busca descrita acima foi utilizada para identificar estudos no *Pubmed*. Termos similares foram pesquisados nas outras bases de dados. Não houve restrição quanto ao idioma utilizado nas publicações. As referências de artigos incluídos na presente revisão foram consultadas para identificar outros estudos potencialmente elegíveis. Ainda, foram revisados anais dos seguintes congressos: Congresso Brasileiro de Pneumologia, Congresso de Asma, Tabagismo e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* que aconteceram no período de janeiro de 2010 a novembro de 2014.

Foram incluídos apenas ECRs realizados com indivíduos adultos, de ambos os sexos e com diagnóstico de asma crônica. Foram excluídos estudos não publicados ou em andamento, e estudos em que os participantes apresentavam outras comorbidades, como

doença pulmonar obstrutiva crônica e bronquite crônica, a menos que os dados fossem relatados separadamente. Foram incluídos ECRs com o objetivo de promover perda ponderal por restrição calórica, exercício ou atividade física, modificação comportamental ou medicação, quer isolados ou em combinação, e ensaios de intervenção na ingestão de determinados padrões alimentares (como mediterrâneo, ocidental) ou suplementação de nutrientes específicos. O desfecho primário foi o grau de controle da doença e os desfechos secundários incluíram qualidade de vida, função pulmonar, uso de broncodilatadores, uso de corticoide inalatório, exacerbações e mudanças no peso corporal.

Dois pesquisadores (M.L.H. e D.T.R.) revisaram de forma independente os títulos e resumos de cada artigo identificado na busca da literatura. Todos os artigos que claramente não atendiam aos critérios de inclusão foram rejeitados. Os artigos selecionados foram analisados a partir da leitura do texto na íntegra, e os artigos elegíveis foram, assim, identificados. Em caso de discordância, os artigos foram revisados, visando uma posição consensual, e na sua ausência, recorreu-se a um terceiro revisor (G.C.F.). A concordância entre os pesquisadores foi calculada (coeficiente Kappa = 0,70).

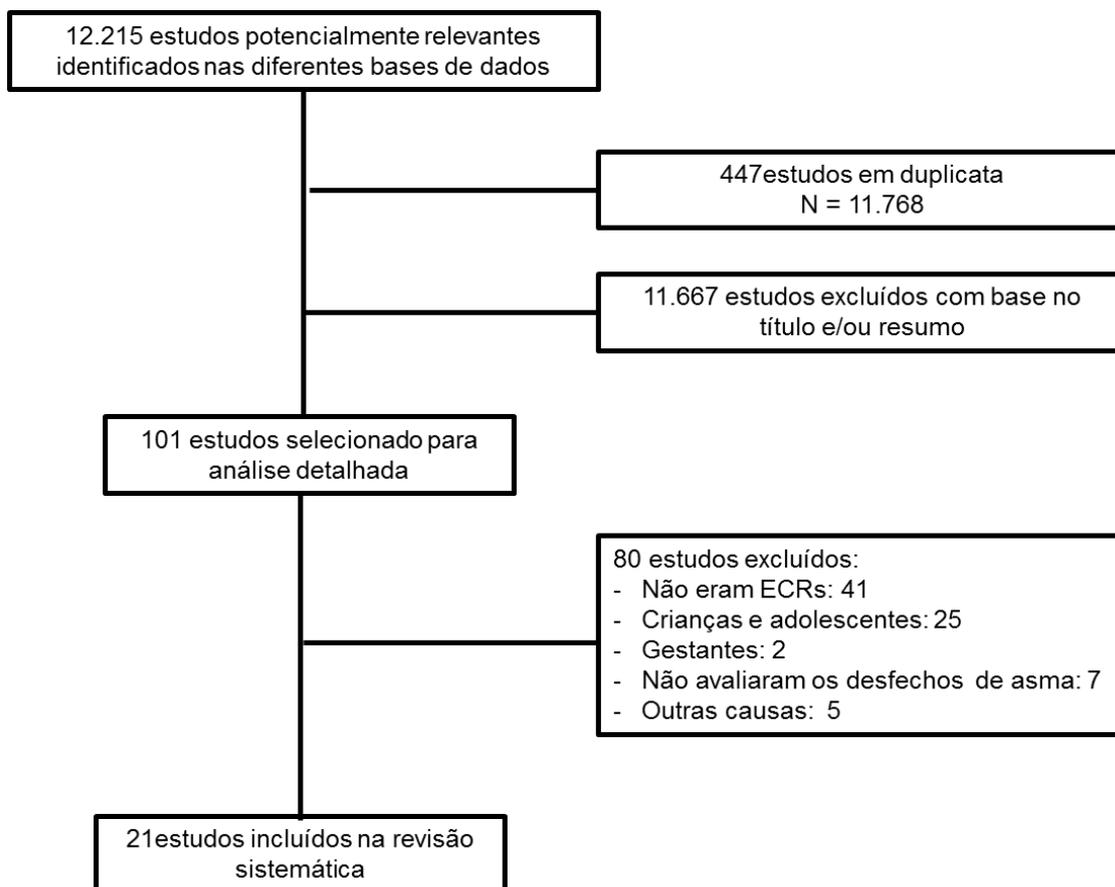
A extração dos dados de cada estudo incluído nesta revisão também foi conduzida por dois revisores independentes (M.L.H. e D.T.R.) a partir de um instrumento padronizado. Os seguintes dados foram extraídos: identificação da publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, tempo de intervenção, características gerais dos participantes (gênero, idade, índice de massa corporal), características da intervenção e desfechos de interesse.

A qualidade metodológica de cada estudo incluído na presente revisão seguiu os critérios da Colaboração *Cochrane*(16), com base no estudo de Carvalho et al.(17), e foi realizada por um terceiro revisor (G.C.F.). O questionário incluiu questões relacionadas ao viés de seleção (geração da sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de desempenho (cegamento de participantes e profissionais), viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho), viés de atrito (desfechos incompletos), viés de relato (relato de desfecho seletivo) e outros vieses (outras fontes de vieses como a não similaridade dos grupos na fase inicial e perdas amostrais maiores de 20%). Essa ferramenta classifica os estudos em baixo risco (se a maior parte das informações for classificada como baixo risco de viés), em risco de viés incerto (se a maior parte das informações for de estudo com relato insuficiente para permitir julgamento) ou alto risco de viés (se a proporção de informações de alto risco é suficiente para afetar a interpretação dos resultados). Na

presente revisão foi realizada ainda a descrição do nível de evidência de acordo com o GINA(18), em que são considerados como estudos de melhor evidência aqueles mais capazes de evitar a ocorrência de erros sistemáticos ou vieses.

## Resultados

A partir da busca inicial foram identificados 12.215 artigos sendo que 447 foram excluídos por estarem em duplicata entre as bases de dados utilizadas. Após a análise dos títulos e dos resumos, 11.667 artigos foram excluídos, pois claramente não preencheram os critérios de inclusão da presente revisão e 101 artigos foram selecionados para a leitura do texto completo. Após leitura, foram excluídos 80 estudos, 41 por não serem ECRs, 25 por incluírem crianças e adolescentes, 2 estudos realizados com gestantes, 7 por não avaliarem os desfechos de asma e 5 por outras causa, resultando na inclusão de 21 estudos. Não foi encontrado nenhum resumo que ainda não estivesse publicado na busca realizada nos anais dos congressos da área (Figura 1).



**Figura 1:** Diagrama de fluxo de seleção do estudo.

Os estudos foram organizados em cinco seções, de acordo com o tipo de intervenção dietética, e estão descritas a seguir: “perda ponderal” (dietas hipocalóricas ou com restrição de calorias), “padrão alimentar” (dieta do tipo mediterrâneo, alimentos ricos *versus* pobres em antioxidantes), “antioxidantes” (suplementação isolada ou combinada de micronutrientes com potencial efeito antioxidante), “lipídios” (ácidos graxos poli-insaturados ômega 6 e ômega 3, ácido linoleico conjugado - CLA), e “miscelânea” (lácteos, vitamina D, sal, própolis e cafeína).

Nos estudos selecionados, o grau de controle da doença foi avaliado pelo Questionário de Controle da Asma – ACQ (19), o qual mede a intensidade, a duração dos sintomas e o uso de medicações de resgate nos últimos sete dias. Uma variação de 0,5 pontos no escore total já é considerada clinicamente significativa. A qualidade de vida foi avaliada a partir de instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida (SF-36) (20), a partir de questionário específico para asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*)(21), com variação clinicamente significativa de 0,5 pontos, ou ainda questionário para doenças respiratórias (*Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ*), com variação clinicamente significativa de quatro pontos. Nos dois primeiros questionários quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida. Já no SGRQ, quanto menor a pontuação, melhor a qualidade de vida. A função pulmonar foi mensurada por espirometria e os resultados apresentados como Capacidade Vital Forçada (CVF) e Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Mudanças no peso corporal estão apresentadas em % de massa corporal em relação ao peso inicial.

Tendo em vista a ampla heterogeneidade entre os estudos em relação ao tipo e a forma das intervenções dietéticas, bem como no que diz respeito aos desfechos avaliados, os dados extraídos não possibilitaram a realização de meta-análise. A seguir serão apresentados com maior detalhamento os estudos agrupados por tipo de intervenção.

### *Dietas Hipocalóricas para perda de peso*

Foram encontrados três ECRs que avaliaram o efeito de dietas hipocalóricas para perda de peso na asma(8, 9, 23). As principais características destes três estudos estão descritas na **Tabela 1**. Um estudo foi desenvolvido no Brasil(23), um na Austrália(9) e um na Finlândia(8). O tamanho amostral variou de 33(23) a 46 participantes(9) com excesso de peso(9) ou obesos(8, 23). A idade dos participantes variou de 20 a 68 anos. Apenas um estudo apresentou uma distribuição semelhante entre os gêneros(9), enquanto

que outro estudo foi realizado predominantemente em mulheres (93,3% da população)(22), e a informação não foi descrita no estudo de Stenius e cols.(8).

Nos três estudos foi oferecida dieta com restrição calórica(8) ou hipocalórica(9, 23) em suas intervenções de forma isolada(8) ou combinada com prática regular de atividade física(9) ou com uso de medicação anti-obesidade(23). O período de intervenção dos estudos variou de 8-10 semanas em encontros semanais(8, 9) até seis meses em periodicidade quinzenal(23). Apesar do curto período de intervenção no estudo de Stenius e cols.(8), os desfechos foram avaliados um ano após a intervenção.

Os desfechos avaliados foram peso corporal, grau de controle da asma(9, 23), função pulmonar(8, 9, 23) e qualidade de vida(8, 9, 23). Uma redução mínima de aproximadamente 7,5% e máxima de 11,3% do peso corporal inicial foi observada nos três estudos(8, 9, 23). Observou-se melhora clinicamente significativa com dieta hipocalórica no grau de controle da doença (escore do ACQ) nos dois estudos que avaliaram esse desfecho(9, 23). Em relação ao VEF<sub>1</sub>,% do predito, foi observado aumento de aproximadamente 7,6% (IC95% 1,5% A 13,8%)(8), o que reflete uma melhora clinicamente significativa da função pulmonar nessa população. Quanto à qualidade de vida, foi observada melhora clinicamente significativa nos três estudos, sendo de aproximadamente 0,9 pontos pela avaliação do AQLQ(9), e com variação de 10 a 14 pontos pelo SGRQ(8, 23).

A redução de pelo menos 7,5% do peso inicial a partir de dietas com restrição de calorias pode ser benéfica para melhora do controle da doença, qualidade de vida e função pulmonar dos pacientes obesos com asma. Entretanto, o número de estudos limita a qualidade da evidência devido ao pequeno número de ECRs com intervenção dietética, pequeno tamanho amostral, curto tempo de seguimento e a heterogeneidade no tipo de intervenção realizada (tempo, prescrição de dieta, dieta isolada ou combinada com outras estratégias).

#### *Padrão Alimentar*

Foram encontrados somente dois ECRs com o objetivo de avaliar o efeito de um padrão alimentar na asma em adultos. As características desses estudos encontram-se apresentadas na **Tabela 2**. Um estudo foi desenvolvido nos EUA(24) e o outro na Austrália(25). O tamanho amostral variou de 38(24) a 137(25) pacientes.

Ambos padrões alimentares avaliados são ricos em antioxidantes, entretanto, o estudo americano foi denominado como tipo mediterrâneo e o estudo australiano usou o termo “rico em antioxidantes”. O padrão alimentar tipo mediterrâneo consistiu em elevada ingestão de frutas, vegetais, legumes, nozes, grãos integrais e azeite de oliva; moderado a elevado consumo de óleo de peixe; moderada ingestão de produtos lácteos e baixa ingestão de carne vermelha, frango e ácidos graxos ômega-6(24). O padrão alimentar rico em antioxidantes consistiu na ingestão diária de pelo menos cinco porções de vegetais e duas porções de frutas com ou sem suplementação de licopeno (a partir de extrato de tomate)(25). O período de intervenção dos estudos variou de 2(25) a 12(24) semanas.

Os desfechos avaliados foram grau de controle da asma(24, 25), função pulmonar(24, 25) e qualidade de vida(24). Um padrão alimentar rico em alimentos com potencial efeito antioxidante teve impacto na melhora do controle da asma (score do ACQ); entretanto, o resultado observado(25), apesar de estatisticamente significativo, foi de pequena relevância clínica. Alguns aspectos metodológicos podem ter contribuído para a ausência de resultado positivo, tais como: tamanho amostral, pacientes incluídos possuíam boa função pulmonar ( $VEF_1 > 60\%$ ), ausência de controle da ingestão calórica diária ou monitoramento das escolhas alimentares feitas. Dessa forma, apesar de ambos os estudos relatarem um padrão alimentar saudável, e a dieta mediterrânea apresentar efeito benéfico claro na saúde cardiovascular devido seu potencial efeito anti-inflamatório(26), não há evidências científicas suficientes para afirmar que esses padrões alimentares corroboram com a melhora clínica da asma em adultos.

#### *Suplementação de Micronutrientes Antioxidantes*

Foram encontrados sete ECRs(27-33) que avaliaram o efeito da suplementação de vitaminas e minerais antioxidantes nos desfechos da asma. As características desses estudos estão apresentadas na **Tabela 3**. Quatro estudos foram realizados no Reino Unido(29-31, 33), dois estudos nos Estados Unidos(28, 32) e um estudo foi conduzido no Irã(27). O tamanho amostral variou de 8(28) a 300(30) pacientes.

Os estudos tiveram como intervenção a suplementação, isolada ou combinada, das vitaminas C e E, e dos minerais magnésio e selênio. O efeito da suplementação isolada de vitamina C (1 a 1,5 g/dia) foi avaliado em quatro ECRs(27, 28, 30, 31). Em outro estudo(29), foi avaliado o efeito isolado da suplementação de 250 mg/dia de vitamina E.

Três estudos(30-32) avaliaram o efeito da suplementação isolada de magnésio (340 a 450mg/dia) e um estudo(33) avaliou o efeito de 100µg da suplementação de selênio. O período de intervenção dos estudos variou entre 2 semanas(28) a 6,5 meses(32).

Os desfechos avaliados foram grau de controle da asma(30, 32), função pulmonar(27-30, 32, 33), qualidade de vida(30, 32, 33) e uso de broncodilatadores(31). Uma melhora clínica no grau de controle da asma (score do ACQ) foi observada apenas em um dos estudos com suplementação de magnésio quando comparado com placebo(32). Em relação à função pulmonar, somente um estudo(28) com suplementação isolada de vitamina C obteve resultado significativo com uma menor queda de VEF<sub>1</sub> pós-exercício quando comparado com dieta usual ou placebo. Os demais cinco estudos não encontraram diferenças no VEF<sub>1</sub> após suplementação de vitaminas ou minerais. Não foi observada melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida (AQLQ) (30, 32) quando comparada intervenção com placebo. Da mesma forma, quanto ao uso de broncodilatador (corticoide inalatório) também não foi observada melhora significativa da suplementação em comparação com o placebo(29,30,33).

Os resultados da presente revisão foram inconsistentes quanto à suplementação de antioxidantes (vitaminas C e E, e minerais selênio e magnésio), com cinco de estudos que relataram nenhuma modificação. Apesar de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais apresentar associação entre nutrientes antioxidantes e asma(34), a evidência a partir de ECR para o possível efeito benéfico de uma suplementação de antioxidantes não é sustentada com os estudos disponíveis até a presente data.

### *Ácidos Graxos*

Foram encontrados quatro ECRs que avaliaram o efeito do consumo de ácidos graxos nos desfechos da asma. As características desses estudos estão demonstradas na **Tabela 4**. Um estudo foi realizado no Japão(35), um nos EUA(36), um na Austrália(37) e um no Canadá(38). O tamanho amostral variou de 14 a 72 pacientes.

Os estudos tiveram como intervenção a ingestão de gordura(37), a suplementação de ácido linoleico conjugado (CLA), a suplementação de óleo de Perilla(35) e a suplementação de ácido gamalinolênico (GLA) combinado com ácido eicosapentaenoico (EPA). O período de intervenção variou de 4 horas(37) a 12 semanas(38).

Os desfechos avaliados foram peso corporal(38), grau de controle da asma(36, 37), qualidade de vida (Mini-AQLQ)(36, 38) e função pulmonar (VEF<sub>1</sub>)(35, 37, 38). Uma

redução significativa de peso foi observada nos indivíduos tratados com CLA quando comparado aos indivíduos tratados com placebo(38). Uma melhora clínica do grau de controle da asma e na qualidade de vida foi observada em apenas um estudo com a suplementação de GLA e EPA(36). Quanto à função pulmonar, foi observada melhora significativa nos indivíduos tratados com óleo de *Perrilla* em comparação ao placebo(35).

Embora efeitos positivos nos desfechos da asma foram demonstrados nos estudos com ácidos graxos, a evidência a partir desses estudos para o possível efeito benéfico da suplementação de ácidos graxos não é sustentada com os estudos disponíveis até o presente momento. Isso devido ao pequeno tamanho amostral dos estudos e aos diferentes tipos de ácidos graxos avaliados.

### *Miscelânea*

Foram encontrados cinco ECRs que avaliaram a ingestão ou a suplementação de diferentes componentes. Devido a heterogeneidade destas intervenções, estes foram agrupadas em uma seção tratada como “miscelânea” com o intuito de discutirmos potenciais novas evidências. As características desses estudos estão apresentadas na **Tabela 5**. Dois estudos foram realizados nos EUA(41, 42), um na Austrália(39), um no Egito(40) e um em Israel(43). O tamanho amostral variou de 13(43) a 408(42) pacientes adultos com asma.

Os estudos tiveram como intervenção a ingestão de lácteos(39), de extrato de própolis(40) e de sal na dieta(41) e a suplementação de vitamina D(42) e de cafeína(43). O período de intervenção variou de 2(43) a 28 semanas(42).

Os desfechos avaliados foram exacerbações na asma(42) e função pulmonar ao final da intervenção(39, 40) e pós exercício físico(41, 43). Foi observado efeito protetor contra exacerbações com a suplementação de vitamina D3 em comparação com o grupo placebo(42). Quanto à função pulmonar ao final da intervenção foi observado aumento significativo do VEF<sub>1</sub> em comparação ao grupo placebo em apenas um estudo(40). Em relação aos estudos que analisaram a mudança da função pulmonar pós exercício(41,43), foi observado maior queda da função pulmonar no grupo que consumiu uma dieta com elevada quantidade de sal em comparação aos que ingeriram uma dieta com baixo ou normal quantidade de sal(41). Já uma menor queda de VEF<sub>1</sub> foi observada com o grupo que recebeu suplementação de cafeína em maior dose em comparação ao grupo placebo(43).

Em conclusão, e de acordo com as evidências disponíveis, as informações sobre a ingestão ou suplementação de diferentes componentes dietéticos e os desfechos de exacerbação e função pulmonar na asma em indivíduos adultos são demasiadamente escassas para determinar real efeito no tratamento dessa doença.

#### *Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos*

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos está exibida na **Tabela 6**. Nenhum dos estudos incluídos satisfaz todos os domínios estabelecidos pela ferramenta da *Cochrane* para avaliar a qualidade metodológica. Entretanto, todos os estudos tiveram como objetivo responder a uma pergunta clara e focada. Dez estudos descreveram em detalhes o método utilizado para gerar a sequência aleatória da randomização, e apenas sete estudos descreveram detalhadamente o método utilizado para ocultar a sequência aleatória. As informações sobre a descrição das medidas utilizadas para cegar os participantes e os profissionais envolvidos foram encontradas em 16 estudos. O cegamento de avaliadores de desfecho foi descrito em 14 estudos, porém os mesmos não descreveram todas as medidas utilizadas para o cegamento. Os desfechos foram avaliados de forma completa em 19 dos 21 estudos. Outras fontes de vieses, como a não similaridade dos grupos na fase inicial foram encontradas em apenas um estudo, e perdas amostrais maiores de 20% não foram descritas em nenhum dos estudos.

Em relação ao nível de evidência, dois estudos apresentaram grau de evidência A devido ao delineamento do estudo e ao grande tamanho amostral, e dezenove estudos apresentaram evidência grau B, devido ao pequeno tamanho amostral.

As limitações do presente estudo estão relacionadas ao curto período de acompanhamento de alguns estudos e ao pequeno tamanho amostral. Outra limitação foi a grande heterogeneidade metodológica dos estudos, o que impede a união dos diferentes estudos sob uma única medida, inviabilizando a realização de uma meta-análise. Neste caso, foi realizada apenas uma apresentação descritiva dos dados.

Até o momento, as evidências demonstram que para pacientes adultos obesos com asma a melhor intervenção parece estar relacionada a dietas com restrição energética, independente dos componentes. As informações a respeito da ingestão, isolada ou combinada, dos componentes dietéticos ainda são demasiadamente escassas para determinar um real efeito no tratamento da asma em adultos. Assim, ECRs adicionais com maior tamanho amostral e maior tempo de acompanhamento devem ser realizados

para explorar o real efeito dos nutrientes nos desfechos da asma. Os resultados da presente revisão auxiliará pesquisadores interessado no assunto a desenvolver suas hipóteses, e possibilitar a instituição de programas de reeducação alimentar e nutricional para essa população.

## Referências

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012.
2. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(7):661-6. Epub 2007/01/20.
3. PORTAL DE SAÚDE [homepage on the Internet] In: Saúde BMD, editor. <http://portal.saude.gov.br2013>.
4. Barros R, Moreira A, Fonseca J, Delgado L, Castel-Branco MG, Haahtela T, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and low ratio of n-6:n-3 PUFA are associated with decreased exhaled NO and improved asthma control. *The British journal of nutrition*. 2011;106(3):441-50. Epub 2011/03/30.
5. Mehraban D, Naderi G, Salehi M. Development of SF-36 Questionnaire in the Measurement of Quality of Life in Patients on Renal Replacement Therapy in Iran. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2003;14(1):15-7. Epub 2007/07/28.
6. Forte GC, Grutcki DM, Menegotto SM, Pereira RP, Dalcin Pde T. Prevalence of obesity in asthma and its relations with asthma severity and control. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(6):594-9. Epub 2013/11/05.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
8. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7238):827-32. Epub 2000/03/24.
9. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(1):36-49. Epub 2013/01/03.
10. Castro-Rodriguez JA. [Relationship between obesity and asthma]. *Archivos de bronconeumologia*. 2007;43(3):171-5. Epub 2007/03/28. Relacion entre obesidad y asma.
11. Reisman J, Schachter HM, Dales RE, Tran K, Kourad K, Barnes D, et al. Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review. *BMC complementary and alternative medicine*. 2006;6:26. Epub 2006/07/21.
12. Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(1):8-15. Epub 2004/08/27.
13. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006;61(1):79-84. Epub 2005/12/21.

14. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(6):1109-17; quiz 18. Epub 2005/06/09.
15. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory medicine*. 2006;100(4):648-57. Epub 2005/09/15.
16. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. xxi, 649 p. p.
17. Carvalho APV SV, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.
18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
19. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal*. 1999;14(4):902-7. Epub 1999/11/26.
20. Espinosa De Los Monteros MJ, Alonso J, Ancochea J, Gonzalez A. [Quality of life in asthma: reliability and validity of the short form generic questionnaire (SF-36) applied to the population of asthmatics in a public health area]. *Archivos de bronconeumologia*. 2002;38(1):4-9. Epub 2002/01/26. Calidad de vida en asma: fiabilidad y validez del cuestionario generico SF-36 aplicado a la poblacion asmatica de un area sanitaria.
21. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-70. Epub 1999/05/20.
22. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *The European respiratory journal*. 2010;36(6):1410-6. Epub 2010/06/10.
23. Dias-Junior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *The European respiratory journal*. 2014;43(5):1368-77. Epub 2013/11/16.
24. Sexton P, Black P, Metcalf P, Wall CR, Ley S, Wu L, et al. Influence of mediterranean diet on asthma symptoms, lung function, and systemic inflammation: a randomized controlled trial. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2013;50(1):75-81. Epub 2012/11/20.
25. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(3):534-43. Epub 2012/08/03.
26. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2006;64(2 Pt 2):S27-47. Epub 2006/03/15.
27. Nadi E, Tavakoli F, Zeraati F, Goodarzi MT, Hashemi SH. Effect of vitamin C administration on leukocyte vitamin C level and severity of bronchial asthma. *Acta medica Iranica*. 2012;50(4):233-8. Epub 2012/05/18.
28. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, Bai Y, Stager JM. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respiratory medicine*. 2007;101(8):1770-8. Epub 2007/04/07.
29. Pearson PJ, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax*. 2004;59(8):652-6. Epub 2004/07/30.

30. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, et al. Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003;33(10):1355-9. Epub 2003/10/02.
31. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, et al. Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. *Respiratory medicine*. 2006;100(1):174-9. Epub 2005/12/13.
32. Kazaks AG, Uriu-Adams JY, Albertson TE, Shenoy SF, Stern JS. Effect of oral magnesium supplementation on measures of airway resistance and subjective assessment of asthma control and quality of life in men and women with mild to moderate asthma: a randomized placebo controlled trial. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010;47(1):83-92. Epub 2010/01/27.
33. Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP, Tumilty MK, Phillips JM, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax*. 2007;62(6):483-90. Epub 2007/01/20.
34. Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009;64(7):610-9. Epub 2009/05/02.
35. Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, Mifune T, Hosaki Y, Tsugeno H, et al. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma. *Intern Med*. 2000;39(2):107-11. Epub 2000/03/25.
36. Surette ME, Stull D, Lindemann J. The impact of a medical food containing gammalinolenic and eicosapentaenoic acids on asthma management and the quality of life of adult asthma patients. *Current medical research and opinion*. 2008;24(2):559-67. Epub 2008/01/16.
37. Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(5):1133-40. Epub 2011/03/08.
38. MacRedmond R, Singhera G, Attridge S, Bahzad M, Fava C, Lai Y, et al. Conjugated linoleic acid improves airway hyper-reactivity in overweight mild asthmatics. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2010;40(7):1071-8. Epub 2010/07/21.
39. Woods RK, Weiner JM, Abramson M, Thien F, Walters EH. Do dairy products induce bronchoconstriction in adults with asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(1 Pt 1):45-50. Epub 1998/02/04.
40. Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el-Khatib AS, Hatem AM, de Vries PJ, el-Shafei S, et al. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2003;17(1):93-102. Epub 2003/02/18.
41. Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005;37(6):904-14. Epub 2005/06/11.
42. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(20):2083-91. Epub 2014/05/20.
43. Kivity S, Ben Aharon Y, Man A, Topilsky M. The effect of caffeine on exercise-induced bronchoconstriction. *Chest*. 1990;97(5):1083-5. Epub 1990/05/01.

**Tabela 1** Características dos estudos de intervenção com dieta hipocalórica em pacientes com asma

Autor, revista e ano	População	Delineamento Tempo seguimento	Intervenção	Desfechos	Resultados
Dias-Junior e cols. European Respiratory Journal (2014)	N = 33 93,9% mulheres 20-68 anos IMC >30kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 6 meses	1. Intervenção: Dieta hipocalórica e drogas anti-obesidade (sibutramina + orlistat)  2. Dieta usual	IMC Controle da asma (ACQ) Qualidade de vida (Questionário St George's) Função pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>IMC</b> (P<0,001) 1. 39,68±1,31 para 36,71±1,37 2. 37,29±1,07 para 36,85±1,06 <b>Controle da asma</b> (P<0,001) 1. 3,04±0,25 para 1,64±0,19 2. 2,91±0,25 para 2,90±0,16 <b>Qualidade de vida</b> (P=0,011) 1. 65,12±3,02 para 45,47±4,42 2. 67,29±3,37 para 62,42±3,27 <b>Função pulmonar</b> = NS
Scott e cols. Clinical et Experimental Allergy (2013)	N= 46 54,3% mulheres 22-60 anos IMC 28-40 kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 10 semanas	1. Dieta hipocalórica 2. Dieta habitual + atividade física (1h/sem) 3. Dieta hipocalórica + atividade física (min/sem)	Peso (kg) Função pulmonar (VEF <sub>1</sub> ) Controle da asma (ACQ) Qualidade de vida (AQLQ)	<b>Perda de peso</b> (P=0,001) 1. -8,5 ± 4,2 % 2. -1,8 ± 2,6 % 3. -8,3 ± 4,9 % <b>Função Pulmonar</b> = NS <b>Controle da asma</b> (P<0,001) 1. -0,6 ± 0,5 2. sem alteração 3. -0,5 ± 0,7 <b>Qualidade de vida</b> = NS
Stenius-Aarniala e cols. BMJ (2000)	N = 38 %Mulheres=ND 18-60 anos IMC 30-42 kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 1 ano	1. Dieta hipocalórica por 8 semanas 2. Dieta Habitual	Peso (kg) Função pulmonar (VEF <sub>1</sub> ) Qualidade de vida (Questionário St George)	<b>Perda de peso</b> (P=ND) 1. - 11,3% 2. +2,2% <b>Função pulmonar</b> (P=0,02) 1. 4,9 (-0,5 a 10,3) 2. -2,7 (-5,9 a 0,5) <b>Qualidade de vida</b> (P=0,02) Intervenção versus dieta habitual = -10 (-18 a -1)

IMC = índice de massa corporal, ECR = ensaio clínico randomizado, ACQ = questionário de controle de asma, ACT = teste de controle de asma, CVF = capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo, ND = não descrito.

**Tabela 2** Características dos estudos de intervenção com padrões alimentares em pacientes com asma

Autor, revista e ano	População	Delineamento Tempo seguimento	Intervenção	Desfechos	Resultados
Sexton e cols. J Asthma (2013)	N = 38 48,6% mulheres Idade 25-52 IMC 18,5-29,9 kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 12 semanas	1. Dieta Mediterrânea intervenção intensiva 2. Dieta Mediterrânea: intervenção leve 3. Controle: dieta usual	Controle da asma (ACQ) Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> ) Qualidade de vida (AQLQ)	<b>Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados</b>
Wood e cols. Am J Clin Nutr (2012)	N = 137 55,5% mulheres Idade > 18 IMC 30,5 ± 7,2 kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 14 dias	1. Pobre em antioxidantes 2. Pobre em antioxidantes + licopeno 3. Rica em antioxidantes	Controle da asma (ACQ) Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Controle da asma (P = 0,042)</b> 1. 0,9 (0,4-1,4) – 0,9 (0,4 – 1,6), p>0,05 2. NS 3. 0,7 (0,4-1,4) – 0,9 (0,4 – 1,4), p>0,05 <b>Função Pulmonar = NS</b>

IMC = índice de massa corporal, ECR = ensaio clínico randomizado, ACQ = questionário de controle de asma, CVF = capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo, AQLQ = *Asthma Quality of Life Questionnaire*.

**Tabela 3** Características dos estudos de intervenção com micronutrientes antioxidantes em pacientes com asma

Autor, revista e ano	População	Delineamento Tempo seguimento	Intervenção	Desfechos	Resultados
<b>Vitaminas</b>					
Nadi e cols. Acta Medica Iranica (2012)	N = 60 % mulheres=ND Idade 18 – 50 IMC 25±4,2 kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 1 mês	1 Suplementação de 1g vitamina C 2. Placebo	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados.</b>
Tecklenburg e cols. Resp Medicine (2007)	N = 8 75% mulheres Idade >18 anos IMC=ND	ECR cruzado 2 semanas	1 Suplementação de 1,5g/dia de vitamina C 2. Dieta usual 3. Placebo	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Função Pulmonar (P&lt;0,05)</b> 1. -6,4±2,4% <sup>a</sup> 2. -14,3±1,6% <sup>b</sup> 3. -12,9±2,4% <sup>b</sup>
Pearson e cols. Thorax (2004)	N = 72 54% mulheres Idade 18-60	ECR paralelo 6 semanas	1. Suplementação de vitamina E 250mg 2. Placebo	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> ) Broncodilatador	<b>Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados</b>
<b>Minerais</b>					
Fogarty e cols. Clin and Exp Allergy (2003)	N= 300 53% mulheres Idade 18-60 IMC=ND	ECR paralelo 16 semanas	1 Suplementação de 1g/dia de vitamina C 2. Suplementação de magnésio 450mg/dia 3. Placebo	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> ) Qualidade de vida (SF-36) Broncodilatador	<b>Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados.</b>
Fogarty e cols. Resp Medicine (2006)	N = 92 % mulheres=ND Idade 18-60 IMC=ND	ECR paralelo 26 semanas	1 Suplementação de vitamina C 1g/dia 2. suplementação de magnésio 450mg/dia 3. Placebo	Broncodilatador	<b>Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados.</b>
Kazaks e cols. Journal of Asthma (2010)	N = 52 30,7% mulheres Idade 21-55 anos IMC 28,5±1kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 6,5 meses	1. Suplementação de 340 mg/dia de magnésio 2. Placebo	Controle da asma (ACQ) Qualidade de vida (AQLQ) Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Controle da asma (P=ND)</b> 1. -0,3 (0,6 – 0,1), p=0,05 2. 0,1 (-0,3 – 0,5), p=0,68 <b>Qualidade de Vida = NS</b> <b>Função Pulmonar = NS</b>
Shaheen e cols. (2007)	N = 197 62,4% mulheres Idade 18-54 anos IMC=ND	ECR paralelo 24 semanas	1. Suplementação de 100µg/dia de selênio 2. Placebo	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> ) Broncodilatador	<b>Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados</b>

IMC = índice de massa corporal, ECR = ensaio clínico randomizado, ACQ = questionário de controle de asma, CVF = capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo, AQLQ = *Asthma Quality of Life Questionnaire*, ND = não descrito.

**Tabela 4** Características dos estudos de intervenção com ácidos graxos em pacientes com asma

Autor, revista e ano	População	Delineamento Tempo seguimento	Intervenção	Desfechos	Resultados
Wood e cols. J Allergy Clin Immunol (2011)	N = 72 59,7% mulheres Idade >18 anos IMC 18-40 kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 4 horas	1. Não obeso: alta ingestão de gordura 2. Não obeso: baixa ingestão de gordura 3. Obeso: alta ingestão de gordura 4. Controle (não obeso saudável)	Controle da asma (ACQ) Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados</b>
MacRedmond e cols. Clin Et Exper Allergy (2010)	N = 26 50% mulheres Idade 19-40 anos IMC 27,9 kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 12 semanas	1. Suplementação CLA (4,5g/dia) 2. Placebo	Massa corporal (Peso) Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> ) Qualidade de Vida (AQLQ)	<b>Peso</b> (P=0,002) 1. $\Delta$ -2,0 $\pm$ 1,5 2. $\Delta$ 2,3 $\pm$ 0,4 <b>Função Pulmonar</b> = NS <b>Qualidade de Vida</b> = NS
Okamoto e cols. Internal Medicine (2000)	N = 14 57,1% mulheres Idade 22-84 anos IMC=ND	ECR paralelo 4 semanas	1. óleo de Perilla (10-20g/dia) 2. óleo de milho (10-20g/dia)	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Função Pulmonar</b> (P<0,05) 1: ND 2: ND
Surette e cols. Cur Med Res Opinion (2008)	N = 65 65% mulheres Idade 22-55 anos IMC=ND	ECR paralelo 28 dias	1. Suplementação (GLA 0,75 + EPA 0,5) 2. Placebo	Controle da asma (ACQ) Qualidade de Vida (Mini -AQLQ)	<b>Controle da asma</b> (P=ND) 1. 1,0 $\pm$ 0,1, P<0,001 2. Não informado <b>Qualidade de Vida</b> (P=ND) 1. 1,5 $\pm$ 0,2, P<0,001 2. Não informado

ECR = ensaio clínico randomizado, ACQ = questionário de controle de asma, VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo, IMC = índice de massa corporal, AQLQ = questionário de qualidade de vida para asma, CLA = ácido linoleico conjugado, GLA = ácido gamalinolênico, EPA = ácido eicosapentaenoico, ND = não descrito

**Tabela 5** Características dos estudos de intervenções diversas (miscelânea)

<b>Autor, revista e ano</b>	<b>População</b>	<b>Delineamento Tempo seguimento</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Desfechos</b>	<b>Resultados</b>
Castro e cols. JAMA (2014)	N = 408 % mulheres=ND Idade >18 anos IMC 31,75 kg/m <sup>2</sup>	ECR paralelo 28 semanas	1. Suplementação de Vit. D3 (100.000 IU; 4.000 IU) 2. Placebo	Exacerbações	<b>Exacerbações</b> (P=0,05) OR: 0,63 (IC95% 0,39 – 1,01)
Mickleborough e cols. Clin Investigation (2005)	N = 24 37,5% mulheres Idade 24±1,8 anos IMC=ND	ECR cruzado 5 semanas	1. Dieta com baixo teor de sal (dieta usual + placebo) 2. Dieta com elevado teor de sal (dieta usual + suplementação Na:4000mg, Cl: 6000mg) 3. dieta normal sal (dieta usual de Na:1500mg, Cl: 2250mg)	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Função Pulmonar</b> (P<0,05) 1. -7,9% (-0,10 a 0,38) <sup>a</sup> 2. -27,4% (-0,35 a -1,13) <sup>b</sup> 3. -18,3% (-0,21 a -0,83) <sup>c</sup>
Khayyal e cols. Fund & Clin Pharmac (2003)	N = 46 21,7% mulheres Idade 19-52 anos IMC=ND	ECR paralelo 2 meses	1. Suplementação de extrato de própolis 2. Placebo	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Função Pulmonar</b> (P=ND) 1. + 29,5%, p<0,001 2. NS
Woods e cols. J Allergy Clin Immunol (1998)	N = 20 65% mulheres Idade 35,4 anos IMC 25,7 kg/m <sup>2</sup>	ECR cruzado 2 semanas	1. Intervenção: 300ml leite desnatado + 600mg cálcio 2. Controle: 300ml leite de arroz + 600mg cálcio	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Não houve diferença estatisticamente significativa</b>
Kivity e cols. CHEST (1990)	N = 13 30% mulheres Idade 19 – 22 anos IMC=ND	ECR paralelo 2 semanas	1. Suplementação de cafeína 3,5mg/kg 2. Suplementação de cafeína 7mg/kg 3. Placebo	Função Pulmonar (VEF <sub>1</sub> )	<b>Função Pulmonar</b> Intervenção 1 versus placebo=NS Intervenção 2 versus placebo (P<0,05) Intervenção 2: 3,61±0,17 – 3,26±0,15 Placebo: 3,23±0,18 – 2,41±0,18

ECR = ensaio clínico randomizado, ACQ = questionário de controle de asma, VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo, IMC = índice de massa corporal, AQLQ = questionário de qualidade de vida para asma, ND=não descrito.

**Tabela 6** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

	Días-Junior e cols. (2014)	Scott e cols. (2013)	Stenius Aarniala e cols. (2014)	Sexton e cols. (2013)	Wood e cols. (2012)	Nadi e cols. (2012)	Tecklenburg e cols. (2007)	Pearson e cols. (2004)	Fogarty e cols. (2003)	Fogarty e cols. (2006)	Kazaks e cols. (2010)
Geração de sequência aleatória	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Ocultação de alocação	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Cegamento de avaliadores do desfecho	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Desfechos incompletos	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Relato de desfecho seletivo	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Outras fontes de viés	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
	Shahenn e cols. (2007)	Wood e cols. (2011)	MacRedmond e cols. (2010)	Okamoto e cols. (2000)	Surette e cols. (2008)	Castro e cols. (2014)	Woods e cols. (1998)	Khayyal e cols. (2003)	Mickleborough e cols. (2005)	Kivity e cols. (1990)	
Geração de sequência aleatória	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	
Ocultação de alocação	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo	Alto	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	
Cegamento de avaliadores do desfecho	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	
Desfechos incompletos	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	
Relato de desfecho seletivo	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Alto	Incerto	
Outras fontes de viés	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados do presente estudo, conclui-se que houve elevada prevalência de sobrepeso e obesidade entre os pacientes adultos com asma atendidos em um centro de referência no sul do país. Houve ainda predominância de excesso de peso na população feminina.

Ao avaliar a associação entre os diferentes marcadores antropométricos, controle da asma, função pulmonar e qualidade de vida, observou-se que a prevalência de asma não controlada se mostrou maior nos indivíduos com excesso de peso quando comparado aos indivíduos normais, classificados de acordo com o índice de massa corporal. No entanto, não foi observada associação com o grau de controle quando o diagnóstico de sobrepeso foi realizado pelos outros marcadores antropométricos. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre os marcadores antropométricos e a função pulmonar nos indivíduos avaliados. A circunferência da cintura e o índice de massa corporal foram negativamente associados com os domínios de qualidade de vida da asma. Além disso, o índice de massa corporal mostrou uma moderada concordância com a circunferência da cintura e gordura corporal, indicando que o índice de massa corporal seria suficiente para diagnosticar obesidade nessa população.

Em relação ao efeito da dieta no tratamento da asma, até o presente momento, as evidências demonstram que para pacientes adultos, obesos e com asma a melhor intervenção parece estar relacionada a dietas com restrição energética, independente dos componentes. Algumas limitações estão relacionadas ao curto período de acompanhamento de alguns estudos e ao pequeno tamanho amostral. Outra limitação é que os artigos selecionados apresentaram grande heterogeneidade metodológica o que impediu a união dos diferentes estudos sob uma única medida.

Tendo em vista que, no presente trabalho, a prevalência de excesso de peso é bastante elevada, e que está diretamente relacionada à piora da qualidade de vida dos pacientes adultos com asma, futuros estudos com metodologia randomizada, grande tamanho amostral e maior tempo de acompanhamento são necessários a fim de comprovar os efeitos da alimentação no tratamento da asma. Além disso, seria interessante instituir um programa de reeducação alimentar e nutricional para essa população visando ao melhor controle, melhor função pulmonar e, conseqüente, melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012.
2. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European respiratory journal*. 2008;31(1):143-78. Epub 2008/01/02.
3. DATASUS [online]. In: Saúde) BMd, editor. <http://www.datasus.gov.br/> 2008.
4. Macedo SEC MA, Knorst M, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Olinto MTA et al. . Fatores de risco para a asma em adultos, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(4):863-74.
5. PORTAL DE SAÚDE [homepage on the Internet] In: Saúde BMd, editor. <http://portal.saude.gov.br2013>.
6. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):897-909; quiz 10. Epub 2005/05/04.
7. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2008;18(6):420-5. Epub 2009/01/07.
8. Forte GC, Grutcki DM, Menegotto SM, Pereira RP, Dalcin Pde T. Prevalence of obesity in asthma and its relations with asthma severity and control. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(6):594-9. Epub 2013/11/05.
9. Beuther DA. Obesity and asthma. *Clinics in chest medicine*. 2009;30(3):479-88, viii. Epub 2009/08/25.
10. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(5):1087-93; quiz 94-5. Epub 2008/04/15.
11. Beuther DA. Recent insight into obesity and asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010;16(1):64-70. Epub 2009/10/22.
12. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010;7(5):325-35. Epub 2010/09/17.
13. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respiratory medicine*. 2013;107(9):1287-300. Epub 2013/05/07.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007.
15. Barros LL, Souza-Machado A, Correa LB, Santos JS, Cruz C, Leite M, et al. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2011;48(2):171-6. Epub 2011/02/01.
16. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. *Chest*. 2005;128(4):3048-54. Epub 2005/10/21.
17. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest*. 2008;134(2):317-23. Epub 2008/07/22.
18. Camilo DF, Ribeiro JD, Toro AD, Baracat EC, Barros Filho AA. Obesity and asthma: association or coincidence? *Jornal de pediatria*. 2010;86(1):6-14. Epub 2010/02/13.
19. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(2):112-9. Epub 2006/04/22.
20. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(7):661-6. Epub 2007/01/20.
21. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(1):146-52. Epub 2008/01/29.
22. Bafadhel M, Singapuri A, Terry S, Hargadon B, Monteiro W, Green RH, et al. Body mass and fat mass in refractory asthma: an observational 1 year follow-up study. *Journal of allergy*. 2010;2010:251758. Epub 2010/12/15.

23. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, 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 & medicine*. 2007;42(5):665-74. Epub 2007/02/13.
24. Sexton P, Black P, Metcalf P, Wall CR, Ley S, Wu L, et al. Influence of mediterranean diet on asthma symptoms, lung function, and systemic inflammation: a randomized controlled trial. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2013;50(1):75-81. Epub 2012/11/20.
25. Ma J, Strub P, Lavori PW, Buist AS, Camargo CA, Jr., Nadeau KC, et al. DASH for asthma: a pilot study of the DASH diet in not-well-controlled adult asthma. *Contemporary clinical trials*. 2013;35(2):55-67. Epub 2013/05/08.
26. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, Bai Y, Stager JM. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respiratory medicine*. 2007;101(8):1770-8. Epub 2007/04/07.
27. Pearson PJ, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax*. 2004;59(8):652-6. Epub 2004/07/30.
28. Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP, Tumilty MK, Phillips JM, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax*. 2007;62(6):483-90. Epub 2007/01/20.
29. Li J, Xun P, Zamora D, Sood A, Liu K, Daviglius M, et al. Intakes of long-chain omega-3 (n-3) PUFAs and fish in relation to incidence of asthma among American young adults: the CARDIA study. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(1):173-8. Epub 2012/11/30.
30. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
31. Lowhagen O. Diagnosis of asthma - new theories. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2015;52(6):538-44. Epub 2014/12/06.
32. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
33. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
34. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
35. Lowhagen O. Diagnosis of asthma - a new approach. *Allergy*. 2012;67(6):713-7. Epub 2012/05/11.
36. Ringsberg KC, Bjarneman P, Larsson R, Wallstrom E, Lowhagen O. Diagnosis of asthma in primary health care: a pilot study. *Journal of allergy*. 2014;2014:898965. Epub 2014/05/13.
37. Akinbami LJ, Sullivan SD, Campbell JD, Grundmeier RW, Hartert TV, Lee TA, et al. Asthma outcomes: healthcare utilization and costs. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(3 Suppl):S49-64. Epub 2012/03/14.
38. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*. 2012;12:204. Epub 2012/03/21.
39. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal*. 1999;14(4):902-7. Epub 1999/11/26.
40. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Junior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2008;34(10):756-63. Epub 2008/11/15.
41. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(3):549-56. Epub 2006/03/09.

42. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Junior A, Cruz AA. [Portuguese-language version of the Asthma Control Test]. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2010;36(2):159-66. Epub 2010/05/21. Validacao do Teste de Controle da Asma em portugues para uso no Brasil: validation for use in Brazil.
43. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. .
44. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic, 2000. . [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/).
45. Marques-Lopes I, Marti A, Moreno A, Martinez A. Aspectos genéticos da obesidade. . *Revista de Nutrição Campinas*. 2004;17(3):327-38.
46. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(12):940-6. Epub 2005/01/18.
47. World Health Organization. World Health Statistics 2015. [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2015/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/).
48. Vigitel Brasil 2014 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. .
49. World Health Organization. World health statistics, 2012. [http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).
50. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *European heart journal*. 2007;28(7):850-6. Epub 2007/04/04.
51. Roriz AK, de Oliveira CC, Moreira PA, Eickemberg M, Medeiros JM, Sampaio LR. Methods of predicting visceral fat in Brazilian adults and older adults: a comparison between anthropometry and computerized tomography. *Archivos latinoamericanos de nutricion*. 2011;61(1):5-12. Epub 2011/11/22.
52. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2004;23(5):1226-43. Epub 2004/09/24.
53. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2005;8(3):311-7. Epub 2005/04/06.
54. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007;88 Suppl 1:2-19. Epub 2007/05/23. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevencao da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
55. Berker D, Koparal S, Isik S, Pasaoglu L, Aydin Y, Erol K, et al. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16(2):99-105. Epub 2010/02/25.
56. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(6):1545-53. Epub 2007/11/22.
57. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13. Epub 2012/09/06.
58. Nazare JA, Smith JD, Borel AL, Haffner SM, Balkau B, Ross R, et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(4):714-26. Epub 2012/08/31.

59. 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. *Archives of internal medicine*. 1999;159(21):2582-8. Epub 1999/11/26.
60. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA, Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(3):507-11 e6. Epub 2008/09/09.
61. Peters JJ, McKinney JM, Smith B, Wood P, Forkner E, Galbreath AD. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2011;106(1):30-5. Epub 2011/01/05.
62. Becerra BJ, Scroggins CM, Becerra MB. Association between asthma and obesity among immigrant Asian Americans, California Health Interview Survey, 2001-2011. *Preventing chronic disease*. 2014;11:E209. Epub 2014/11/27.
63. Barros R, Moreira A, Fonseca J, Moreira P, Fernandes L, de Oliveira JF, et al. Obesity and airway inflammation in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(6):1501-2. Epub 2006/06/06.
64. Khan UI, Rastogi D, Isasi CR, Coupey SM. Independent and synergistic associations of asthma and obesity with systemic inflammation in adolescents. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2012;49(10):1044-50. Epub 2012/10/12.
65. Castro-Rodriguez JA. [Relationship between obesity and asthma]. *Archivos de bronconeumologia*. 2007;43(3):171-5. Epub 2007/03/28. Relacion entre obesidad y asma.
66. Jones SE, Merkle SL, Fulton JE, Wheeler LS, Mannino DM. Relationship between asthma, overweight, and physical activity among U.S. high school students. *Journal of community health*. 2006;31(6):469-78. Epub 2006/12/26.
67. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001;56 Suppl 2:ii64-73. Epub 2001/08/22.
68. Sood A, Ford ES, Camargo CA, Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61(4):300-5. Epub 2006/03/17.
69. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(3):634-9. Epub 2006/12/05.
70. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):334-9. Epub 2004/11/24.
71. Stream AR, Sutherland ER. Obesity and asthma disease phenotypes. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(1):76-81. Epub 2011/12/14.
72. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax*. 2006;61(3):209-15. Epub 2006/01/07.
73. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(6):1109-17; quiz 18. Epub 2005/06/09.
74. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory medicine*. 2006;100(4):648-57. Epub 2005/09/15.
75. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA, Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63(8):671-6. Epub 2008/07/30.
76. Juel CT, Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review. *Journal of asthma and allergy*. 2012;5:21-6. Epub 2012/07/14.
77. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*. 2013;143(2):406-14. Epub 2012/10/16.
78. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clinical and experimental*

*allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2012;42(5):747-59. Epub 2011/11/19.

79. Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2004;41(5):521-6. Epub 2004/09/14.

80. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *The European respiratory journal*. 2008;32(3):545-54. Epub 2008/09/02.

81. Maalej S, Yaacoub Z, Fakhfekh R, Yaalaoui S, Kheder AB, Drira I. Association of obesity with asthma severity, control and quality of life. *Tanaffos*. 2012;11(1):38-43. Epub 2012/01/01.

82. Capelo AV, de Fonseca VM, Peixoto MV, de Carvalho SR, Guerino LG. Central obesity and other factors associated with uncontrolled asthma in women. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;11(1):12. Epub 2015/04/11.

83. Juel CT, Ulrik CS. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respiratory care*. 2013;58(5):867-73. Epub 2012/12/22.

84. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2009;18(112):105-12. Epub 2009/06/01.

85. Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, Bousquet J, Chretien S, Bauguil G, et al. Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(6):1404-10. Epub 2006/06/06.

86. Stanford RH, Gilsean AW, Ziemiecki R, Zhou X, Lincourt WR, Ortega H. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS). *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010;47(3):257-62. Epub 2010/03/10.

87. 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(1):14-20. Epub 2007/12/25.

88. Farah CS, Kermode JA, Downie SR, Brown NJ, Hardaker KM, Berend N, et al. Obesity is a determinant of asthma control independent of inflammation and lung mechanics. *Chest*. 2011;140(3):659-66. Epub 2011/03/19.

89. Clerisme-Beaty E, Rand CS. The effect of obesity on asthma incidence: moving past the epidemiologic evidence. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(1):96-7. Epub 2009/01/10.

90. Sastre J, Olaguibel JM, Lopez Vina A, Vega JM, del Pozo V, Picado C. Increased body mass index does not lead to a worsening of asthma control in a large adult asthmatic population in Spain. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2010;20(7):551-5. Epub 2011/02/15.

91. Dixon A. The treatment of asthma in obesity. *Expert review of respiratory medicine*. 2012;6(3):331-40. Epub 2012/07/14.

92. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *Journal of allergy*. 2013;2013:538642. Epub 2013/05/28.

93. Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A, et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(5):469-75. Epub 2008/06/21.

94. Sideleva O, Black K, Dixon AE. Effects of obesity and weight loss on airway physiology and inflammation in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2013;26(4):455-8. Epub 2012/05/23.

95. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47(2):76-83. Epub 1992/02/01.

96. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest*. 2010;137(6):1316-23. Epub 2010/02/16.
97. Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(6):1328-34 e1. Epub 2009/06/09.
98. Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, Mansur A, Chaudhuri R, et al. Dedicated severe asthma services improve healthcare utilisation and quality of life. *Chest*. 2015. Epub 2015/03/20.
99. Dalcin PT, Menegotto DM, Zanonato A, Franciscatto L, Soliman F, Figueiredo M, et al. Factors associated with uncontrolled asthma in Porto Alegre, Brazil. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2009;42(11):1097-103. Epub 2009/10/13.
100. Silva L, Silva L. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. *Revista da AMRIGS* 2007;51(1):31-7.
101. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. xxi, 649 p. p.
102. Carvalho APV SV, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.

## APÊNDICES

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando um estudo, o qual deseja avaliar a associação de sobrepeso/obesidade com a piora do controle da asma e qualidade de vida de pacientes asmáticos, em acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo como parâmetros iniciais os índices antropométricos e de composição corporal. Desse modo, gostaríamos de convidar você a participar do presente estudo.

Para a avaliação nutricional serão utilizadas medidas de peso, estatura, circunferência da cintura e circunferência do quadril. Para avaliação da composição corporal será realizado o exame de bioimpedância. Sendo esses métodos considerados indolores e não invasivos.

Caso você não queira participar do estudo, ou deseja desistir após o início, não haverá alteração no tratamento. O nome do paciente não será identificado quando da divulgação dos resultados, assim como as informações obtidas serão vinculadas a presente pesquisa.

Colocamo-nos à disposição para qualquer esclarecimento sobre dúvidas com relação à pesquisa.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo minha participação voluntária nesta pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos que serão realizados.

Eu \_\_\_\_\_, fui esclarecido de forma clara sobre o objetivo e os procedimentos deste estudo e recebi garantia de sigilo de minha identidade, permitindo a participação livremente do presente estudo.

---

Assinatura do Participante

---

Assinatura do Pesquisador

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.

## FICHA DE DADOS

**Dados Pessoais**
**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Número do caso: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

**Sexo:** ( 1 ) masculino      ( 2 ) feminino

**Raça:** ( 1 ) branca      ( 2 ) não branca

**Estado civil:** (1) solteiro; (2) casado; (3) separado ou divorciado

**Escolaridade:** \_\_\_\_\_ anos

**Renda familiar:** \_\_\_\_\_ salários mínimos

**Avaliação Clínica**
**Tabagismo:** ( 1 ) não fumante ( 2 ) ex-fumante ( 4 ) <10 maços/ano ( 5 ) ≥ 10 maços/ano

**Período menstrual:** ( 1 ) sim ( 2 ) não      **Uso de anticoncepcional:** ( 1 ) sim ( 2 ) não

**Menopausa:** ( 1 ) sim ( 2 ) não      **Reposição hormonal:** ( 1 ) sim ( 2 ) não

**Comorbidades associadas:** ( 1 ) sim ( 2 ) não

Condições clínicas associadas:

(1) Rinite alérgica

A- (1) sim, (2) não

B - se presente: (1) controlada, (2) não-controlada

(2) Cardiovascular:

A- Insuficiência cardíaca

B- Cardiopatia isquêmica

C- HAS

D- Outra: \_\_\_\_\_

**Dados da doença**

Idade do diagnóstico: \_\_\_\_\_

**Medicação usada para controle da asma:**

( 1 ) Corticosteróide inalatório (IC)

( 2 ) Beta 2-agonista de longa duração (LABA)

( 3 ) Corticosteróide oral

( 4 ) IC + LABA

( 5 ) outro

**Gravidade da Asma de acordo com o tratamento medicamentoso**

- ( 1 ) persistente leve
- ( 2 ) persistente moderada
- ( 3 ) persistente grave

**Avaliação da Função Pulmonar**

Pré-broncodilatador:

- (1)CVF: \_\_\_\_ litros
- (2)CVF: \_\_\_\_ % do previsto
- (3)VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_ litros
- (4)VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_ % do previsto

Pós-broncodilatador:

- (1)CVF: \_\_\_\_ litros
- (2)CVF: \_\_\_\_ % do previsto
- (3)VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_ litros
- (4)VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_ % do previsto

**Avaliação Nutricional**

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Circunferência da Cintura (CC): \_\_\_\_\_ cm

Composição corporal - bioimpedância

% Gordura Corporal:

% Massa magra:

% Água:

## ANEXOS

### GRAU DE CONTROLE DA ASMA

Característica	Controlada (todos critérios presentes)	Parcialmente controlada (qualquer critério presente em qualquer semana)	Não controlada
<b>Sintomas diurnos</b>	≤ 2 vezes / semana	> 2 vezes / semana	≥ 3 critérios de asma
<b>Limitação das atividades</b>	Nenhuma	Qualquer	parcialmente controlada
<b>Sintomas noturnos / despertares</b>	Nenhum	Qualquer	presentes em qualquer semana
<b>Tratamento de resgate</b>	≤ 2 vezes / semana	> 2 vezes / semana	* Por definição, exacerbação em
<b>Função pulmonar</b>	Normal	< 80% do previsto ou do melhor valor individual, se conhecido	qualquer semana classifica como não controlado

\* Características associadas com maior risco futuro de eventos adversos incluem: controle precário da asma, exacerbações frequentes no último ano, qualquer admissão em unidade de tratamento intensivo por asma, VEF<sub>1</sub> baixo, exposição a fumaça de cigarro e altas doses de medicação para asma.

## QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA EM ASMA COM ATIVIDADES PADRONIZADAS (AQLQ)

Identificação do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Por favor, complete todas as questões, circulando o número que descreve melhor como você tem se sentido durante as últimas 2 semanas devida a sua asma.

QUANTA LIMITAÇÃO VOCÊ TEM SENTIDO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS, NESTAS ATIVIDADES?

	Totalmente limitado	Extremamente limitado	Muito limitado	Moderadamente Limitado	Pouco limitado	Muito pouco limitado	Nada limitado
1. ATIVIDADES VIGOROSAS (como se apressar, fazer exercícios, subir escadas correndo, praticar esportes)	1	2	3	4	5	6	7
2. ATIVIDADES MODERADAS (como caminhar, fazer o trabalho de casa, cuidar do jardim ou quintal, fazer compras, subir escadas)	1	2	3	4	5	6	7
3. ATIVIDADES SOCIAIS (como falar, brincar com crianças/animais de estimação, visitar amigos/parentes)	1	2	3	4	5	6	7
4. ATIVIDADES RELACIONADAS AO TRABALHO (tarefas que você tem que fazer no trabalho*)	1	2	3	4	5	6	7
5. QUANDO DORME	1	2	3	4	5	6	7

\* Se você não estiver empregado ou trabalhando por conta própria, estas tarefas devem ser aquelas que você tem que fazer na maioria dos dias.

QUANTO MAL ESTAR OU AFLIÇÃO VOCÊ TEM SENTIDO NAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Muitíssimo	Muito	Bastante	Moderado	Algum	Muito pouco	Nenhum
6. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas como resultado de um APERTO NO PEITO?	1	2	3	4	5	6	7

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTES AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
7. Se sentiu PREOCUPADO POR TER ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
8. Se sentiu com FALTA DE AR por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
9. Teve sintomas da asma devido ao fato de TER SIDO EXPOSTO Á FUMAÇA DE CIGARRO?	1	2	3	4	5	6	7
10. Teve CHIADO no peito?	1	2	3	4	5	6	7
11. Sentiu que teve que EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE DEVIDO A FUMAÇA DE CIGARRO?	1	2	3	4	5	6	7

QUANTO MAL ESTAR OU AFLIÇÃO VOCÊ SENTIU NAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Muitíssimo	Muito	Bastante	Moderado	Algum	Muito pouco	Nenhum
12. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas devido a TOSSE?	1	2	3	4	5	6	7

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
13. Se sentiu FRUSTRADO (por que você não pode fazer o que você gosta) por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
14. Teve uma sensação de PESO NO PEITO?	1	2	3	4	5	6	7
15. Se sentiu PREOCUPADO QUANTO A NECESSIDADE DE USAR MEDICAÇÃO para sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
16. Sentiu a necessidade de PIGARREAR?	1	2	3	4	5	6	7
17. Sentiu sintomas da asma como RESULTADO DE ESTAR EXPOSTO À POEIRA?	1	2	3	4	5	6	7

18. Teve DIFICULDADE PARA SOLTAR O AR por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
19. Teve que EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE DEVIDO A POEIRA?	1	2	3	4	5	6	7
20. ACORDOU DE MANHÃ COM SINTOMAS DA ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
21. Sentiu MEDO DE NÃO TER DISPONÍVEL SUA MEDICAÇÃO PARA ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
22. Se sentiu incomodado pela RESPIRAÇÃO DIFÍCIL?	1	2	3	4	5	6	7
23. Teve os sintomas de asma DEVIDO AO TEMPO RUIM OU A POLUIÇÃO DO AR?	1	2	3	4	5	6	7
24. Se ACORDOU À NOITE por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
25. EVITOU SAIR DEVIDO AO TEMPO RUIM OU A POLUIÇÃO DO AR?	1	2	3	4	5	6	7
26. Teve sintomas de asma DEVIDO A EXPOSIÇÃO A CHEIROS FORTES OU PERFUMES?	1	2	3	4	5	6	7
27. Teve RECEIO DE PERDER O FÔLEGO?	1	2	3	4	5	6	7
28. Sentiu que teve que EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE DEVIDO À CHEIROS FORTES OU PERFUMES?	1	2	3	4	5	6	7
29. Sua asma INTERFERIU EM QUE VOCÊ TIVESSE UMA BOA NOITE DE SONO?	1	2	3	4	5	6	7
30. Teve a sensação de ter que BRIGAR PELO AR?	1	2	3	4	5	6	7

## QUÃO LIMITADO VOCÊ TEM ESTADO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	A maioria não feitas		Algumas não feitas		Muito poucas não feitas		Sem limitação
31. Pense em TODO TIPO DE ATIVIDADE que você gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas. O quanto suas atividades têm sido limitadas por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
	Totalmente limitado	Extremamente limitado	Muito limitado	Moderadamente Limitado	Pouco limitado	Muito pouco limitado	Nada limitado
32. De modo geral, entre TODAS AS ATIVIDADES que você tem feito durante as 2 últimas semanas, o quão limitado você tem estado por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7

## CÓDIGO DAS ÁREAS:

Sintomas: 6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,29,30

Limitação de atividades: 1,2,3,4,5,11,19,25,28,31,32

Função emocional: 7,13,15,21,27

Estímulo ambiental: 9,17,23,26