



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA (UFOB)  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE (CCBS)  
CURSO DE FARMÁCIA**

**ALINE CAROLINA RODRIGUES SANTOS**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS EM INDIVÍDUOS COM  
ASMA GRAVE COM OBESIDADE**

**Barreiras-BA**

**2023**

**ALINE CAROLINA RODRIGUES SANTOS**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS EM INDIVÍDUOS COM  
ASMA GRAVE COM OBESIDADE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
Curso de Farmácia da Universidade Federal do  
Oeste da Bahia como requisito parcial de  
avaliação na disciplina de TCC 2.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Jamille Souza Fernandes.

**Barreiras-BA**

**2023**

## FICHA CATALOGRÁFICA

---

S237 Santos, Aline Carolina Rodrigues.

Avaliação Dos Níveis Séricos De Citocinas Em Indivíduos Com Asma Grave Com Obesidade. / Aline Carolina Rodrigues Santos. – 2023.

57.: il.

Orientador: Profa Dra Jamille Souza Fernandes.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Asma. 2. Obesidade. 3. Citocinas. I. Fernandes, Jamile Souza. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 616.238

---

**Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB**

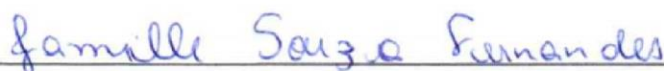
**ALINE CAROLINA RODRIGUES SANTOS**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS EM INDIVÍDUOS  
COM ASMA GRAVE COM OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade Federal do  
Oeste da Bahia, como requisito parcial para  
obtenção do Diploma de Graduação no Curso  
de Farmácia.

Aprovado em 24 de novembro de 2023.

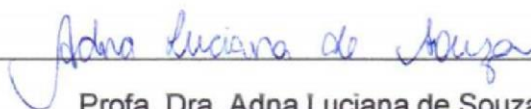
BANCA EXAMINADORA:



Profa. Dra. Jamille Souza Fernandes  
Orientadora



Profa. Dra. Jordana Batista Santana  
(Examinadora 1)



Profa. Dra. Adna Luciana de Souza  
(Examinadora 2)

## **AGRADECIMENTOS**

Serei eternamente grata a Deus, por todas as oportunidades que tive durante a minha caminhada até o momento, por Ele ter me sustentado durante períodos difíceis e por nunca ter desistido de mim.

A minha família: Mãe (Nelice), Irmã (Nislane), Tia (Lécia), Tio (Carlos), primo (Júnior) e meus avós (Laurenita e Silvino) por terem segurado as minhas mãos e me dado força física e mental, carinho, amor e suporte durante todo o caminho da minha vida, desde do nascimento até este momento, sendo essencial para a minha persistência no curso e até mesmo na conclusão deste trabalho.

A Universidade Federal do Oeste da Bahia e o seu corpo docente, pela oportunidade de cursar farmácia, por contribuir com a minha aprendizagem e crescimento profissional.

Aos meus amigos que fiz na instituição durante o curso, que me acolheram e me ajudaram quando mais precisei, por terem me dado apoio e tirado diversos sorrisos de mim. Em especial: Luiz Henrique, Rayssa Emilly e Reijane Alves, por terem me dado suas amizades, atenção, suporte e por estarem sempre presentes, formando o nosso eterno quarteto ufobiano.

A professora Jamille Fernandes, a minha orientadora, que serei eternamente grata por ter me auxiliado durante a elaboração deste trabalho, por ser uma pessoa incrível, com um sorriso contagiante e uma energia radiante, que fez esse processo ser leve e satisfatório, contribuindo com a minha dedicação. Os nossos bons momentos estão guardados no meu coração com muito carinho. Com certeza, espero um dia ser uma profissional excelente como ela, sempre fazendo o bem para todos ao seu redor.

## RESUMO

A asma é uma doença geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas inferiores, constituída por diversos fenótipos, dentre eles a asma com obesidade. Estudos apontam que o excesso de gordura corporal pode exercer efeitos mecânicos desfavoráveis na função pulmonar num indivíduo asmático, como também pode diminuir a resposta ao tratamento convencional. A resposta Não-Tipo 2, como resposta do tipo Th1 e Th17, têm sido relacionado a gravidade da doença e a alguns fenótipos, como o da obesidade. No entanto, há poucos trabalhos avaliando o perfil de citocinas em asmáticos com e sem obesidade, principalmente considerando a forma grave da doença. **Objetivo:** Avaliar os níveis séricos de citocinas de pacientes com asma grave com obesidade. **Métodos:** Foram avaliados 450 indivíduos com asma leve (AL) e 441 indivíduos com asma moderada à grave (AMG). A obesidade foi determinada a partir do IMC e da medida da circunferência abdominal. E um painel de cinco citocinas/quimiocinas (IL-5, IL-8, IL-17A, IFN- $\gamma$  e CCL11) foi mensurado pelo ensaio Luminex. **Resultados:** Nós observamos que entre os asmáticos obesos, os níveis de TNF- $\alpha$  foram diminuídos nos indivíduos com AMG em comparação aos indivíduos com AL. Em relação as quimiocinas, nós notamos que independente da presença da obesidade, os níveis de IL-8 foram maiores no grupo com AMG do que no grupo com AL. Já a eotaxina, nos indivíduos com AMG, a concentração sérica foi maior nos não-obesos do que nos obesos. Entretanto, nós não observamos diferenças significativas nos níveis séricos das citocinas IL-5, IFN- $\gamma$  e IL-17A entre os grupos. Ao realizar a razão entre os níveis séricos das citocinas ou quimiocinas, nós observamos que a razão de IL-8/Eotaxina foi maior nos pacientes com AMG do que com AL, independente da presença da obesidade. Contudo, a razão dos níveis séricos das citocinas IL-17A/IL-5, foram maiores nos indivíduos com AL em comparação com AMG também independente da presença da obesidade. **Conclusão:** A IL-8 tem uma participação importante na gravidade da asma, independente da presença da obesidade, enquanto a eotaxina pode ser um marcador de gravidade nos indivíduos não-obesos. Já a IL-17A parece não ter papel significativo nos indivíduos com esse fenótipo.

**Palavras-chave:** Asma. Obesidade. Fenótipos. Citocinas.

## ABSTRACT

Asthma is a disease generally characterized by chronic inflammation of the lower airways, consisting of several phenotypes, including asthma with obesity. Studies indicate that excess body fat can have unfavorable mechanical effects on lung function in an asthmatic individual, as well as decreasing the response to conventional treatment. The Non-Type 2 response, such as Th1 and Th17 responses, have been related to the severity of the disease and to some phenotypes, such as obesity. However, there are few studies evaluating the cytokine profile in asthmatics with and without obesity, especially considering the severe form of the disease. **Objective:** To evaluate serum cytokine levels in patients with severe asthma and obesity. **Methods:** We evaluated 450 individuals with mild asthma (MA) and 441 individuals with moderate to severe asthma (MSA). Obesity was determined based on BMI and waist circumference measurement. And a panel of five cytokines/chemokines (IL-5, IL-8, IL-17A, IFN- $\gamma$  and CCL11) were measured by the Luminex assay. **Results:** We observed that among obese asthmatics, TNF- $\alpha$  levels were decreased in individuals with MSA compared to individuals with MA. Regarding chemokines, we noticed that regardless of the presence of obesity, IL-8 levels were higher in the MSA group than in the MA group. As for eotaxin, in individuals with MSA, the serum concentration was higher in non-obese people than in obese people. However, we did not observe significant differences in the serum levels of the cytokines IL-5, IFN- $\gamma$  and IL-17A between the groups. When we performed the ratio between serum levels of cytokines or chemokines, we observed that ratio of IL-8/Eotaxin was higher in patients with MSA than with MA, regardless of the presence of obesity. However, the ratio of serum levels of the cytokines IL-17A/IL-5 was higher in individuals with MA compared to MSA, also regardless of the presence of obesity. **Conclusion:** IL-8 plays an important role in the severity of asthma, regardless of the presence of obesity, while eotaxin may be a marker of severity in non-obese individuals. IL-17A does not seem to have a significant role in individuals with this phenotype.

**Keywords:** Asthma. Obesity. Phenotypes. Cytokines.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                  |                                                |
|------------------|------------------------------------------------|
| CSI              | Corticosteroide inalatório                     |
| CXCL8            | Ligante 8 da quimiocina do motivo C-X-C        |
| GINA             | Iniciativa Global contra Asma                  |
| HRB              | Hiperresponsividade brônquica                  |
| ICAM-1           | Molécula de adesão intercelular-1              |
| IFN- $\gamma$    | Interferon-gama                                |
| Ig               | Imunoglobulina                                 |
| IL-              | Interleucina                                   |
| ILC2             | Célula linfoide inata tipo 2                   |
| LABA             | Agonista beta-2 de longa ação                  |
| NK               | Célula <i>Natural Killer</i>                   |
| OMS              | Organização Mundial de Saúde                   |
| PFE              | Pico de fluxo expiratório                      |
| SABA             | Agonista beta-2 de curta ação                  |
| SLPI             | Inibidor da protease secretora de leucócitos   |
| Th               | Célula T “ <i>helper</i> ”                     |
| TNF              | Fator de necrose tumoral                       |
| TSLP             | Linfopoietina estromal tímica                  |
| VEF <sub>1</sub> | Volume expiratório forçado no primeiro segundo |
| VEGF             | Fator de crescimento endotelial vascular       |

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1:** Níveis séricos das citocinas do perfil Tipo 2 (IL-5) (A); Th1 (TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) (B e C); Th17 (IL-17A) (D); e das quimiocinas IL-8 (E) e eotaxina (F) com asma e obesidade.....34

**Figura 2:** Razão dos níveis séricos entre as citocinas IFN- $\gamma$ /IL-5, IL-17/IL-5 (A e B) e as quimiocinas IL-8/eotaxina (C) de asmáticos com e sem obesidade, conforme a gravidade da asma.....35

**Figura 3.** Correlação entre os níveis séricos de citocinas e quimiocinas com a função pulmonar nos indivíduos com asma e obesidade.....37

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1:</b> Classificação do controle da asma. Fonte: Adaptado de <i>Global Strategy for Asthma Management and Prevention</i> , 2021..... | 19 |
| <b>Quadro 2:</b> Tratamento da asma. Fonte: Adaptado de <i>Global Strategy for Asthma Management and Prevention</i> , 2021.....                | 20 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1:</b> Características da população de estudo..... | 32 |
|--------------------------------------------------------------|----|

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                                                 | <b>14</b> |
| <b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>                                                                                                                      | <b>16</b> |
| 2.1 EPIDEMIOLOGIA DA ASMA E OBESIDADE.....                                                                                                               | 16        |
| 2.2 DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO DA ASMA.....                                                                                                 | 18        |
| 2.3 IMUNOPATOGENESE DA ASMA.....                                                                                                                         | 20        |
| 2.4 FENÓTIPOS DA ASMA .....                                                                                                                              | 22        |
| 2.5 ASMA GRAVE E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE .....                                                                                                       | 23        |
| <b>3 OBJETIVOS.....</b>                                                                                                                                  | <b>26</b> |
| 3.1 OBJETIVO GERAL .....                                                                                                                                 | 26        |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                                                                                                                           | 26        |
| <b>4 METODOLOGIA .....</b>                                                                                                                               | <b>27</b> |
| 4.1 TIPO DE ESTUDO.....                                                                                                                                  | 27        |
| 4.2 LOCAL DA PESQUISA.....                                                                                                                               | 27        |
| 4.3 POPULAÇÃO .....                                                                                                                                      | 27        |
| 4.4 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO, NÃO-INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS INDIVÍDUOS .....                                                                                | 28        |
| 4.5 DEFINIÇÃO DA OBESIDADE.....                                                                                                                          | 28        |
| 4.6 MENSURAÇÃO DAS CITOCINAS E QUIMIOCINAS SÉRICAS .....                                                                                                 | 29        |
| 4.7 DESCRIÇÃO E INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS .....                                                                                                     | 29        |
| 4.8 ANÁLISE DOS DADOS .....                                                                                                                              | 29        |
| <b>5 RESULTADOS.....</b>                                                                                                                                 | <b>31</b> |
| 5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO .....                                                                                                         | 31        |
| 5.2 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DAS CITOCINAS DO TIPO 2, Th1 E Th17, DAS QUIMIOCINAS IL-8 (CXCL8) E EOTAXINA (CCL11) ENTRE OBESOS E NÃO OBESOS COM AL E AMG..... | 32        |
| 5.3 A RAZÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS ENTRE CITOCINAS E AS QUIMIOCINAS DE ASMÁTICOS LEVE E MODERADO A GRAVE COM E SEM OBESIDADE. ....                           | 35        |
| 5.4 CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS E QUIMIOCINAS E FUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS ASMÁTICOS COM E SEM OBESIDADE. .                       | 36        |

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| <b>6 DISCUSSÃO .....</b> | <b>38</b> |
| <b>7 CONCLUSÃO .....</b> | <b>42</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>ANEXOS .....</b>      | <b>51</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica e heterogênea, caracterizada por uma inflamação e estreitamento das vias aéreas, causando períodos de obstrução do fluxo aéreo. Sua fisiopatologia está associada a hipersecreção de muco, remodelação das paredes das vias aéreas, contração do músculo liso e hiperresponsividade brônquica (HRB) (GINA, 2021; HAMMAD; LAMBRECHT, 2021; PADEM; SALTOUN, 2019). Em relação aos seus sintomas, os mais comuns são: chiado, tosse, falta de ar e aperto no peito, que podem variar ao longo do tempo e em intensidade, juntamente com limitação variável do fluxo aéreo expiratório (GINA, 2021). A causa da asma é multifatorial, ela pode se desenvolver em qualquer idade, porém é comum os sintomas serem manifestados pela primeira vez na infância (MASLAN; MIMS, 2014; REPORT, 2018; STERN; PIER; LITONJUA, 2020).

O seu diagnóstico é principalmente baseado na história clínica do paciente, porém pode ser incluso testes auxiliares como teste alérgico cutâneo, função pulmonar e provocação brônquica para apoiar o diagnóstico (FUCHS; BAHMER; RABE; VON MUTIUS, 2017; REPORT, 2018). Entretanto, considerando que a asma é uma doença de caráter variável, e que apresenta diversos fenótipos como a presença de atopia, comorbidades, idade do aparecimentos de sintomas, perfis de células inflamatórias e entre outros, é considerável que o seu diagnóstico seja de cunho amplo (AGACHE; AKDIS, 2016; MURARO; LEMANSKE; CASTELLS; TORRES *et al.*, 2017; TAN; HAGNER; RUCHTI; RADZIKOWSKA *et al.*, 2019).

Estima-se que ao redor do mundo há 262 milhões de asmáticos de todas as idades e etnias, porém é válido ressaltar que no público infantil a asma prevalece no sexo masculino, e em adultos no sexo feminino (GINA, 2021; REPORT, 2022). No Brasil, considera-se que cerca de 6,4 milhões de adultos são asmáticos, e que ocorra mais de 120.000 internações por ano e cinco óbitos diários por asma no país (CARDOSO; RONCADA; SILVA; PINTO *et al.*, 2017).

A imunopatogênese da asma está envolvida com as células do tipo Th2 associada à liberação exacerbada de suas citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, sendo que todas possuem funções no processo inflamatório da doença (GANS; GAVRILOVA, 2020). Entretanto, é relatado que há participações de outros tipos de linfócitos T CD4+, como as células do tipo Th1 (IFN- $\gamma$  e IL-12) e Th17 (IL-17A e IL-22) que estão

envolvidos no agravamento da asma (GANS; GAVRILOVA, 2020; HOLGATE, 2008; MASLAN; MIMS, 2014).

A obesidade, por sua vez, é uma comorbidade definida pelo excesso de gordura corporal e caracterizada por uma inflamação sistêmica proveniente do excesso de adipócitos. Para a identificação desta, é necessário que o Índice de Massa Corporal (IMC) esteja  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  e que tenhamos dados da gordura visceral a partir da medição da circunferência abdominal (NIMPTSCH; KONIGORSKI; PISCHON, 2019; ROMERO-CORRAL; SOMERS; SIERRA-JOHNSON; THOMAS *et al.*, 2008). A sua resposta inflamatória está envolvida com o citocinas do tipo não Th2, como: IFN- $\gamma$ , IL-6, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e TNF- $\alpha$  (HAMILTON; LEHMAN, 2020).

Essa síndrome também pode estar associada no desenvolvimento da asma e também é considerada um fator de risco para doença, aumentando a sua gravidade (GARCIA-RIO; ALVAREZ-PUEBLA; ESTEBAN-GORGOJO; BARRANCO *et al.*, 2019). Desse modo, pode exercer efeitos mecânicos desfavoráveis na função pulmonar dos asmáticos, como também, pode diminuir a resposta ao tratamento medicamentoso da asma (BOULET; FRANSSEN, 2007; DIAS-JUNIOR; REIS; DE CARVALHO-PINTO; STELMACH *et al.*, 2014; LUGOGO; BAPPANAD; KRAFT, 2011; NAIMARK; CHERNIACK, 1960; PETERS; DIXON; FORNO, 2018). A relação asma e obesidade ainda é muito complexa, tendo várias propostas para tentar explicar este fenótipo (LUGOGO; BAPPANAD; KRAFT, 2011).

Portanto, os estudos sobre o perfil imunológico de asmáticos com obesidade permanece controverso, principalmente quando se relaciona com a gravidade da doença. Desta forma, o objetivo deste estudo consiste em avaliar os níveis séricos de citocinas de pacientes com asma grave com obesidade. Assim, este estudo irá contribuir para um melhor entendimento da imunopatogênese desses pacientes, como também auxiliar na elaboração de estratégias para um tratamento mais personalizado.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DA ASMA E OBESIDADE

A asma acomete cerca de 262 milhões de pessoas no mundo, de diferentes idades. No público infantil a asma é mais comum entre meninos, e em adultos entre mulheres. Assim, essa diferença na idade e no gênero levanta a sugestão que os hormônios sexuais podem diretamente desempenhar um papel na etiologia da doença (DHARMAGE; PERRET; CUSTOVIC, 2019; REPORT, 2022).

Por mais que a asma possa acometer diversas pessoas, independentemente de sua etnia e condições sociais, a prevalência, gravidade e a mortalidade variam globalmente, tendo a incidência elevada em países de média e baixa renda (FILHO, 2021; STERN; PIER; LITONJUA, 2020). No Brasil, estima-se que 20 milhões de pessoas ou aproximadamente 10% da população são asmáticas, dos quais cerca de 6,4 milhões são adultos (BRASIL, 2015; CANÇADO; PENHA; GUPTA; LI *et al.*, 2019; GINA, 2010). A prevalência da asma em crianças e adolescentes, se encontra entre as mais altas no mundo e permanece inalterada, estando na 8ª posição do ranking mundial (FILHO, 2021; REPORT, 2018). Além disso, a asma é a quarta causa de internação no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que no último ano, em 2022, foram registrados 83.155 internações e 524 óbitos pela doença (BRASIL, 2023).

Em um estudo com dados obtidos nos anos de 2008 a 2013 no Brasil, foi estimado que ocorreu aproximadamente mais de 120.000 internações por ano e cinco óbitos diários por asma no país, sendo que as regiões norte/nordeste são as que apresentaram maiores números, tanto de internações quanto de óbitos de pacientes hospitalizados. Ademais, neste mesmo período, os gastos de internações no sistema público de saúde do país foram aproximadamente US\$ 170 milhões, sendo em média gasto US\$160,00 por internação (CARDOSO; RONCADA; SILVA; PINTO *et al.*, 2017). Brito *et al.* (2018) realizaram um estudo no período de 1980 a 2012 com o propósito de estimar a taxa de mortalidade por asma no Brasil, levando em consideração a faixa etária, o gênero e as áreas urbanas e rurais. Os autores observaram que a taxa de mortalidade é mais alta em indivíduos acima dos 74 anos, e que essa taxa apresentou queda em todas as regiões do país, exceto o Nordeste, no qual teve um pequeno aumento (BRITO; LUIZ; SILVA; CAMPOS, 2018).

Em relação à obesidade, segundo a Organização Mundial da Saúde em 2016, mais de 650 milhões de pessoas acima de 18 anos no mundo eram obesas,

correspondendo a 13% da população adulta mundial (11% dos homens e 15% das mulheres). Além do mais, foi estimado que mais de 340 milhões de crianças e adolescentes (5-19 anos) estavam acima do peso ou eram obesos, no mesmo ano (WHO, 2020).

Mais de 50% dos obesos do mundo se concentram em 10 países, sendo eles: Estados Unidos, China, Índia, Rússia, Brasil, México, Egito, Alemanha, Paquistão e Indonésia (NG; FLEMING; ROBINSON; THOMSON *et al.*, 2014). No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde em 2019, uma em cada quatro pessoas acima de 18 anos estava obesa, o que corresponde a 41 milhões de pessoas (BRASIL, 2020). Foi observado um aumento da prevalência de obesos no país entre o período de 2013 e 2019, especialmente entre homens de 40 a 59 anos com média renda e em mulheres com baixa escolaridade e não brancas (FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA; SOUZA JUNIOR, 2021).

É importante destacar que a obesidade é uma comorbidade que está associada no desenvolvimento da asma e, por isso, também é considerada um fator de risco para doença, aumentando a sua gravidade (GARCIA-RIO; ALVAREZ-PUEBLA; ESTEBAN-GORGOJO; BARRANCO *et al.*, 2019). Diversos estudos epidemiológicos longitudinais apontam que a obesidade ou o aumento excessivo de peso, comumente contribuem para a asma incidente (FLAHERMAN; RUTHERFORD, 2006; GILLILAND; BERHANE; ISLAM; MCCONNELL *et al.*, 2003). O índice de risco que essa comorbidade induz pode ter início na vida intrauterina (PETERS; DIXON; FORNO, 2018). De acordo com uma meta análise com mais de 108.000 participantes, foi relatado que a obesidade materna ou o ganho de peso gestacional estão associados a um aumento de 15 a 30% no risco de asma na prole (DUMAS; VARRASO; GILLMAN; FIELD *et al.*, 2016; FORNO; YOUNG; KUMAR; SIMHAN *et al.*, 2014).

Nos Estados Unidos, 250.000 casos novos por ano de asma em adultos estão relacionados com a obesidade, sendo que a prevalência entre asmáticos magros adulto é de 7,1% e em asmáticos obesos é de 11,1% (BEUTHER; SUTHERLAND, 2007). Em relação ao gênero, é mais significativo em mulheres, já que a prevalência entre mulheres asmáticas magras em comparação com asmáticas obesas é de 7,9 e 14,6% respectivamente (AKINBAMI; FRYAR, 2016).

## 2.2 DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO DA ASMA

O diagnóstico da asma é basicamente clínico, ou seja, baseado na história clínica do paciente. A suspeita da asma deve surgir quando houver manifestações de um padrão característico de sintomas respiratórios, como a dispneia (falta de ar), sibilos, tosse (geralmente à noite) e aperto no peito, que podem variar ao longo do tempo e em intensidade, junto com limitação variável do fluxo expiratório aéreo (GINA, 2021). Esses sintomas podem ocorrer simultaneamente ou isoladamente, porém a sua variabilidade pode estar associada a exposição dos indivíduos à alérgenos, irritantes das vias aéreas ou infecções no trato respiratório (JONES; NEVILLE; CHAUHAN, 2018; WU; BRIGHAM; MCCORMACK, 2019). É importante a identificação e o padrão dos sintomas respiratórios, porque eles podem ser decorrentes de outras doenças crônicas ou citológicas, que não são a asma (GINA, 2021).

Além da história clínica, há outros exames que auxiliam no diagnóstico da doença, por exemplo a espirometria. Este avalia a função pulmonar, por meio da variação do fluxo aéreo respiratório que pode ser avaliado por meio do pico de fluxo expiratório (PFE) ou volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), com pré e pós-broncodilatador. Para que tenhamos um indicativo da asma, a variação do VEF1 deve acontecer acima de 12% e volume de 200 ml, ou uma alteração de no mínimo 20% do PFE pós-broncodilatador (GINA, 2021). Além disso, outros teste podem auxiliar na confirmação da asma, como o de provocação brônquica, que avalia a hiper-responsividade das vias aéreas e o teste cutâneo que verifica a presença imunoglobulina E específica (IgE específico) por via intradérmica (BRIGHAM; WEST, 2015; GINA, 2021). Porém, cada um varia em questão da sensibilidade e especificidade, podendo ser afetados pelo grau da asma do paciente ou se o indivíduo está em tratamento farmacológico (BRIGHAM; WEST, 2015).

Como os sintomas da asma podem variar ao longo do tempo e em intensidade, o controle da doença pode ser alcançado quando os sintomas forem reduzidos em decorrência ao tratamento. É possível avaliar de maneira simples o controle da asma e o risco futuro da doença, por meio de ferramentas numéricas como o teste de controle da asma (TCA) e o Questionário de controle da asma (QCA) (PRZYBYSZOWSKI; BOCHENEK, 2015). A GINA também dispõe de um questionário para avaliação do controle da asma, para crianças de 6 a 11 anos de idade,

adolescentes e adultos, composto por quatro perguntas que devem ser respondidas de acordo com as últimas 4 semanas (Quadro 1). O TCA também avalia o controle da doença nas últimas quatro semanas, enquanto que o QCA avalia nos últimos sete dias (GINA, 2021).

**Quadro 1:** Classificação do controle da asma

| <b>CONTROLE DOS SINTOMAS DA ASMA</b>                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nas últimas 4 semanas, o paciente apresentou:                                                                                                                               |
| Sintomas diurnos de asma mais de duas vezes/semana?<br>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>                                                            |
| Despertares noturno devido à asma?<br>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>                                                                             |
| Necessidade do SABA mais de duas vezes por semana?<br>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>                                                             |
| Qualquer limitação em suas atividades devido à asma?<br>Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>                                                           |
| <b>Nível de controle dos sintomas da asma:</b>                                                                                                                              |
| <b>Bem controlado:</b> “não” para todas as situações<br><b>Parcialmente controlado:</b> “sim” para 1-2 das situações<br><b>Não-controlado:</b> “sim” para 3-4 das situações |

SABA: beta 2 agonista de curta duração. **FONTE:** Adaptado de (GINA, 2021).

O tratamento da asma tem como objetivo controlar os sintomas, as exacerbações, evitar o risco de morte e limitação persistente do fluxo aéreo. A escolha do tratamento farmacológico deverá ser baseada na avaliação médica, levando em consideração a realidade do paciente, os seus fatores de riscos, a habilidade em manusear e/ou ter autonomia para escolher o dispositivo inalatório e o seu custo (PIZZICHINI; CARVALHO-PINTO; CANCADO; RUBIN *et al.*, 2020).

Dentre as classes farmacêuticas mais usadas para o tratamento medicamentoso da asma, estão os broncodilatadores e corticosteroides. O primeiro promove o relaxamento do tecido respiratório das vias aéreas, revertendo o seu estreitamento e fornecendo a broncoproteção, e o segundo tem efeito anti-inflamatório, reduzindo a cascata proveniente de mediadores da inflamação subjacente que ocorre nas vias aéreas (BRUNTON, 2012; REPORT, 2018).

A asma leve é considerada aquela bem controlada com o tratamento da etapa 1 ou 2 (Quadro 2), ou seja, com uso corticosteroide inalatório (CSI) associado a formoterol quando necessário, ou com tratamento de controle de manutenção de baixa intensidade. Quanto a asma considerada moderada, ela é controlada com a etapa 3 ou 4, isso é com dose baixa ou média de corticosteroide inalatório associado

a um beta 2 agonista de longa duração (CSI-LABA). A asma grave é definida como aquela que é refratária mesmo possuindo um tratamento otimizado com alta dose de CSI-LABA, ou que necessite de altas doses de CSI-LABA para garantir o controle da doença (GINA, 2021).

**Quadro 2:** Tratamento da asma

| <b>CONTROLADOR E APAZIGUADOR PREFERIDO</b>                                                                                |                                             |                                             |                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Passos 1-2</b>                                                                                                         | <b>Passo 3</b>                              | <b>Passo 4</b>                              | <b>Passo 5</b>                                                                                                                     |
| CSI-formoterol em dose baixa conforme necessário.<br><br>Ou<br><br>Manutenção de dose baixa de CSI.                       | Manutenção de dose baixa de CSI-formoterol. | Manutenção de dose média de CSI-formoterol. | Adicionar LAMA; Encaminhar para avaliação fenotípica ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R; Considerar altas doses de CSI-formoterol. |
| <b>Apaziguador: CSI-formoterol em dose baixa conforme necessário/ Beta-2 agonistas de curta ação conforme necessário.</b> |                                             |                                             |                                                                                                                                    |

CSI-formoterol: corticosteroide inalatório associado a formoterol; LAMA: antagonistas muscarínicos de longa duração.

**FONTE:** Adaptado de (GINA, 2021).

## 2.3 IMUNOPATOGENESE DA ASMA

O mecanismo do sistema imunológico na asma, envolve a participação exacerbada da subpopulação de linfócitos CD4<sup>+</sup> do tipo Th2, incluindo outras células, como macrófagos, eosinófilos, células epiteliais e neutrófilos (MASLAN; MIMS, 2014). De forma resumida, quando os alérgenos são inalados serão processados pelas células dendríticas nas vias aéreas, que vão migrar para os órgãos linfoides secundários e apresentar os antígenos às células T *naive*, induzindo a sua diferenciação para o perfil de células Th2 (GANS; GAVRILOVA, 2020; HOLGATE, 2008). As citocinas IL-25, IL-33 e linfopoietina estromal tímica (TSLP) que são produzidas principalmente por células epiteliais após contato dos alérgenos também vão contribuir para esta diferenciação (ABUL K. ABBAS; LICHTMAN, 2019; GANS; GAVRILOVA, 2020). Após serem diferenciadas, as células Th2 migram para o tecido das vias aéreas e para a submucosa epitelial liberando IL-4, IL-5 e IL-13 (HAMILTON; LEHMAN, 2020).

A IL-4 (também liberada por mastócitos e eosinófilos) está envolvida no desenvolvimento e intensificação de diferenciação de células Th2, promove a expressão de moléculas de adesão no tecido epitelial inflamado e libera quimiocinas que induz o recrutamento de outras células inflamatórias, como os eosinófilos (VAN RIJT; LAMBRECHT, 2005). Além disso, em conjunto com a IL-13 estimula a troca de classe do anticorpo para o tipo IgE pelas células B, promove a hiperreatividade brônquica e produção de muco pelas células caliciformes das vias aéreas (ABUL K. ABBAS; LICHTMAN, 2019; VAN RIJT; LAMBRECHT, 2005). O IgE liberado vai se ligar aos receptores de alta afinidade FcεRI nos mastócitos e promover a sensibilização desta célula. Dessa forma, quando houver contato posteriores ao mesmo alérgeno, ocorrerá a ativação do mastócito e, conseqüentemente a liberação dos seus mediadores inflamatórios como a histamina, prostaglandinas e os leucotrienos, os quais vão promover a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e a contração da musculatura lisa dos brônquios (ABUL K. ABBAS; LICHTMAN, 2019; KENNEDY; HEYMANN; PLATTS-MILLS, 2012). Já a IL-5 atua diretamente nos eosinófilos ajudando em seu crescimento, diferenciação, migração, ativação e sobrevivência (KOURO; TAKATSU, 2009; VAN RIJT; LAMBRECHT, 2005). Porém, a alta concentração e ativação de eosinófilos podem contribuir para que haja danos nos tecidos, por isso a IL-5 tem sido um alvo terapêutico importante contra alergias/doenças eosinofílicas (KLION, 2017; NAGASE; UEKI; FUJIEDA, 2020).

Além das células Th2, as células do perfil Th1 e Th17 também contribuem para a fisiopatologia da asma. Apesar de ambas estarem associadas a defesa contra microrganismos intracelulares e extracelulares, respectivamente, estudos mostram a participação dessas células na inflamação das vias aéreas, contribuindo para o agravamento da doença. A resposta das células Th1 envolve citocinas como IL-12 e TNF-α, incluindo a IFN-γ, que promove a contração do músculo liso das vias aéreas e apoptose das células epiteliais brônquicas (HOLGATE; POLOSA, 2008; KLUNKER; TRAUTMANN; AKDIS; VERHAGEN *et al.*, 2003). Em um estudo realizado por Raundhal *et al.* (2015), apontou que a IFN-γ se encontra em níveis elevados nos indivíduos com asma grave comparando-se com indivíduos com asma leve a moderada. Além disso, foi compreendido que a superexpressão de IFN-γ esteja levando a supressão do inibidor de protease secretada por leucócitos (SLPI), conforme observado em asmáticos graves, contribuindo para o aumento da produção de óxido nítrico (JIN; NATHAN; RADZIOCH; DING, 1997; RAUNDHAL; MORSE;

KHARE; ORISS *et al.*, 2015). Enquanto as células Th17, secretam citocinas IL-17A e IL-22 que estão envolvidas no remodelamento brônquico e associadas a resistência ao tratamento da asma com corticosteroides (MCKINLEY; ALCORN; PETERSON; DUPONT *et al.*, 2008; ZHAO; LLOYD; NOBLE, 2013). Acredita-se que a IL-17 esteja envolvida no recrutamento de neutrófilos por meio da liberação de IL-8 (CXCL8), e que a concentração elevada de neutrófilos nas vias aéreas esteja ligada com o agravamento da asma, em pacientes que geralmente possuem asma não atópica, não dependente de IgE e não-eosinofílica (AL-RAMLI; PREFONTAINE; CHOUIALI; MARTIN *et al.*, 2009; BULLENS; TRUYEN; COTEUR; DILISSEN *et al.*, 2006; LOUIS; LAU; BRON; ROLDAAN *et al.*, 2000; WOODRUFF; KHASHAYAR; LAZARUS; JANSON *et al.*, 2001). A combinação de IL-17A e IFN- $\gamma$  e outras citocinas tem sido associada com o fenótipo refratário da asma não-atópica, porém no estudo de Fernandes *et al.* (2019) foi observado uma frequência elevada apenas de células T CD4<sup>+</sup> expressando IFN- $\gamma$  em indivíduos com asma grave refratária que apresenta o fenótipo atópico (FERNANDES; ARAUJO; DE ALMEIDA; ANDRADE *et al.*, 2019; HASEGAWA; UGA; MORI; KURATA, 2017).

## 2.4 FENÓTIPOS DA ASMA

A asma é uma doença heterogênea que possui vários fenótipos, que são definidos de acordo com parâmetros clínicos, critérios psicológicos, biológicos, fisiológicos e gatilhos ambientais (WENZEL, 2006). Além dos fenótipos, tem os endótipos, que levam em consideração o mecanismo molecular ou fisiopatológico subjacente ao fenótipo, os quais podem ser divididos em asma Th2-*high* ou eosinofílica e asma Th2-*low* ou não-eosinofílica (PIZZICHINI; CARVALHO-PINTO; CANCADO; RUBIN *et al.*, 2020).

Vários fenótipos da asma diferem nas causas e no mecanismo de formação dos sintomas e, portanto, na gravidade e frequência das suas manifestações e exacerbações (KARDAS; KUNA; PANEK, 2020). No âmbito clínico, o reconhecimento do fenótipo é de grande importância visto que influencia diretamente na escolha do tratamento da inflamação crônica (HAMILTON; LEHMAN, 2020). Já que os fenótipos são definidos a partir da sua resposta ao tratamento ou em relação aos gatilhos específicos.

Os cinco tipos de asma comum incluem: asma variante com tosse, asma induzida por exercícios, asma alérgica, asma não alérgica, asma eosinofílica, asma

pediátrica, asma de início adulto, asma resistente a esteroides, asma induzida por aspirina e asma relacionada à obesidade (MIMS, 2015).

Uma das mais comentadas é a asma alérgica, que pode ser manifestada em qualquer idade, porém é mais comum na infância (WENZEL, 2006). Esse fenótipo é caracterizado por desencadear uma resposta imunológica envolvendo IgE, mastócitos e basófilos quando os alérgenos são inalados (HAMILTON; LEHMAN, 2020). Já a asma não alérgica não tem envolvimento com alergia, e a sua resposta não tem presença de IgE específico a alérgenos, estando exacerbada quando há infecções no trato respiratório superior, refluxo gastroesofágico e exposições irritantes, como fumaça de tabaco (PADEM; SALTOUN, 2019). Os eosinófilos estão associados na patogênese de vários fenótipos da asma, inclusive na asma alérgica infantil e na asma não alérgica adulta (HAMILTON; LEHMAN, 2020). Por último, a asma relacionada a obesidade, caracterizada por uma inflamação não eosinofílica nas vias aéreas e por possuir uma resposta diminuída no tratamento com corticosteróides (GINA, 2021; LUGOGO; BAPPANAD; KRAFT, 2011; PRADEEPAN; GARRISON; DIXON, 2013; WENZEL, 2012). Há vários mecanismos que vêm sendo explorados como contribuinte desta associação, como fatores mecânicos (volume pulmonar menor e vias aéreas periféricas comprimidas pelo tecido adiposo), inflamatórios (adipocinas liberadas pelo tecido adiposo que contribui para desenvolvimento ou exacerbação da asma) e hormonais (a leptina com efeitos pró-inflamatórios facilita a inflamação das vias) (LUGOGO; BAPPANAD; KRAFT, 2011; MILIC-EMILI; TORCHIO; D'ANGELO, 2007; NAIMARK; CHERNIACK, 1960; SHORE, 2008).

## 2.5 ASMA GRAVE E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE

A asma grave pode estar associada a alguns tipos de comorbidades, influenciando no agravamento dos sintomas, e consequentemente dificultando o controle da doença com uso da terapia habitual. Dentre as comorbidades tem a obesidade, que é considerado como fator de risco para o desenvolvimento da asma, piora do controle dos sintomas, aumento das exacerbações e a procura por serviços de emergência tanto em crianças como em adultos (REPORT, 2018). A obesidade é definida pelo excesso de tecido adiposo e caracterizada por uma inflamação sistêmica proveniente do excesso de adipócitos, que pode estar relacionado com o desenvolvimento da inflamação nas vias aéreas, entretanto há estudos que contradizem essa associação (LUGOGO; BAPPANAD; KRAFT, 2011). Normalmente,

o indicador mais usado para medir a obesidade no geral é o Índice de Massa Corpórea (IMC), que classifica o indivíduo obeso quando o índice está  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (NIMPTSCH; KONIGORSKI; PISCHON, 2019; ROMERO-CORRAL; SOMERS; SIERRA-JOHNSON; THOMAS *et al.*, 2008). Porém, este recurso é limitado para diagnosticar o excesso de gordura corporal em indivíduos que se encontram na faixa intermediária do IMC, além de não poder ser usado individualmente para estimar a distribuição de gordura, como na região abdominal (ALBERTI; ZIMMET; SHAW; GROUP, 2005). Desta forma, se torna importante obter dados sobre a gordura visceral, por meio da medição da circunferência abdominal, que em conjunto com o IMC oferece uma forma combinada de avaliação de risco e pode solucionar as limitações de ambas as medidas (ABESO, 2016).

A obesidade pode exercer efeitos mecânicos desfavoráveis na função pulmonar num indivíduo asmático, como também pode diminuir a resposta aos medicamentos normalmente usados para o controle da asma, como os corticosteroides inalatórios e os agonistas beta 2 de longa duração (BOULET; FRANSSEN, 2007; DIAS-JUNIOR; REIS; DE CARVALHO-PINTO; STELMACH *et al.*, 2014; LUGOGO; BAPPANAD; KRAFT, 2011; NAIMARK; CHERNIACK, 1960; PETERS; DIXON; FORNO, 2018). Acredita-se que isso ocorra principalmente por conta da maior quantidade de citocinas pró-inflamatória liberadas devido à obesidade (SUTHERLAND; GOLEVA; STRAND; BEUTHER *et al.*, 2008).

A resposta inflamatória associada a obesidade envolve a liberação das citocinas do tipo não-Th2 como IFN- $\gamma$ , IL-6, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e TNF- $\alpha$  a nível sistêmico, podendo contribuir para o desenvolvimento da asma ou desempenhar um papel na patogênese da asma pré-existente (HAMILTON; LEHMAN, 2020). Essas citocinas podem desempenhar papéis cruciais, como a IL-6 que atua na síndrome metabólica, função pulmonar e na gravidade da asma (PETERS; MCGRATH; HAWKINS; HASTIE *et al.*, 2016).

A relação entre asma e obesidade é complexo e vários mecanismos são propostos para tentar explicar este fenótipo (LUGOGO; BAPPANAD; KRAFT, 2011). Estudos têm observado que o endotipo do tipo Th2-low está envolvido na imunopatogênese de asmáticos com obesidade, uma vez que apresentam altos níveis da citocina IL-17A nas vias aéreas, um perfil celular inflamatório predominantemente neutrofílico ou paucigranulocítico, além de contribuir para a resistência ao tratamento convencional (CHEN; SALAM; ALDERETE; HABRE *et al.*, 2017; KYRIAKOPOULOS;

GOGALI; BARTZIOKAS; KOSTIKAS, 2021; MARIJSSE; SEYS; SCHELPE; DILISSEN *et al.*, 2014; SCOTT; GIBSON; GARG; WOOD, 2011; TELENGA; TIDEMAN; KERSTJENS; HACKEN *et al.*, 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os níveis séricos de citocinas de pacientes com asma grave com obesidade.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Descrever as características clínicas e sociodemográficas da população do estudo
2. Avaliar os níveis séricos de citocinas do Tipo 2 (IL-5), Th1 (IFN- $\gamma$ ), Th17 (IL-17A) e quimiocinas (IL-8 e eotaxina -1) em pacientes com asma grave com obesidade e sem obesidade
3. Correlacionar os níveis de citocinas com função pulmonar em asmáticos grave com e sem obesidade
4. Avaliar a razão entre os níveis de citocinas (IFN-  $\gamma$ , IL-5 e IL-17A) e quimiocinas (IL-8 e CCL11) em asmáticos graves com obesidade.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal aninhado a um projeto maior intitulado “Fatores de risco, biomarcadores e endofenótipos da asma grave” realizado no período de 2013 a 2015, pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), em Salvador-BA. O presente estudo possui a aprovação do Comitê de Ética da Maternidade do Clímério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia (Registro CONEP nº 15782, CEP 095/2009 e 095/2012) e todos os indivíduos que concordaram em participar assinaram a um termo de consentimento.

### 4.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa desenvolveu-se no Núcleo de Excelência em Asma (NEA) na cidade de Salvador-BA. A capital baiana conta com um ambulatório de referência em asma grave denominado Programa para o Controle de Asma na Bahia (ProAR), onde os pacientes diagnosticados com asma grave neste estudo foram recrutados, e que também estão vinculados ao NEA.

### 4.3 POPULAÇÃO

Os indivíduos com asma moderada a grave (AMG) (n=441) foram recrutados no Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR). Os indivíduos com asma leve (AL) (n=450) foram convidados a serem voluntários por meio de anúncios em unidades de saúde e transporte público. Para a validação do diagnóstico de asma, foi avaliado a história clínica, testes de função pulmonar para confirmar obstrução variável ao fluxo aéreo e radiografia de tórax para excluir outras doenças pulmonares. Além disso, o diagnóstico de asma foi validado por auditoria de dois especialistas, sendo ainda solicitada a opinião de um terceiro especialista em caso de discordância quanto ao diagnóstico ou exclusão.

Esses pacientes foram classificados de acordo com a presença de algum dos seguintes critérios: (i) relato de sintomas diários, (ii) exacerbações ou sintomas noturnos frequentes, (iii) limitação em suas atividades físicas, (iv) função pulmonar reduzida (VEF1 ou Pico de Fluxo Expiratório menor ou igual 60%) ou variabilidade do VEF1 ou Pico de Fluxo Expiratório maior que 30%.

Todos os indivíduos foram diagnosticados seguindo os critérios estabelecidos pela GINA. No momento da coleta de sangue apenas os indivíduos com AMG estavam sob tratamento e usavam a combinação de média ou alta dose de corticosteroides inalatórios (CSI) (800mcg a 1600mcg de budesonida ou equivalente) e agonista beta-2 de longa ação (12, 24 ou 48 mcg de formoterol ou 100 mcg de salmeterol).

#### 4.4 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO, NÃO-INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS INDIVÍDUOS

Foram usados como critérios de inclusão os indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 18 e 60 anos, acompanhados regularmente pelo ProAR (para o grupo AMG), por no mínimo seis meses. Não foram incluídos gestantes, pacientes com comprometimento na compreensão e comunicação verbal, pacientes com informações ou dados incompletos ou inconsistentes e aqueles com AMG que perderam seguimento no ProAr. Ademais, os pacientes com histórico de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, miopatia, doença pulmonar (além da asma) ou outras doenças que causam dispneia foram excluídos. Assim como aqueles que possuíam mais de 60 anos.

#### 4.5 DEFINIÇÃO DA OBESIDADE

A obesidade foi determinada a partir do IMC e da medida da circunferência abdominal (CA). O IMC foi calculado com base no peso corporal e na altura do paciente (WHO, 2000). O peso corporal foi obtido por meio de uma balança digital (Tanita, Arlington Heights, IL, EUA), e a altura por um estadiômetro de parede construído em madeira com escala impressa, variando de 40 cm a 220 cm. Em relação à obesidade abdominal, foi estabelecida pela mensuração da CA, medida do maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca. O paciente foi considerado obeso se apresentou IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 2000), como também os valores de CA maior ou igual a 88 cm para mulheres e maior ou igual a 102 cm para homens (ROSS; NEELAND; YAMASHITA; SHAI *et al.*, 2020).

#### 4.6 MENSURAÇÃO DAS CITOCINAS E QUIMIOCINAS SÉRICAS

As amostras de soro foram testadas para um painel de cinco citocinas e quimiocinas (IL-5, IL-8, IL-17A, IFN- $\gamma$  e CCL11) utilizando o kit MILLIPLEX® (Merck,Darmstadt, Alemanha) e seguindo as instruções do fabricante. O ensaio foi realizado pelo uso do sistema Luminex MAGPIX® (Life Technology, EUA), com base na mensuração de sinais fluorescentes liberados pela suspensão de microesferas com anticorpos específicos de citocinas, em placas de 96 poços. A combinação do sinal fluorimétrico das microesferas com o que é liberado pelo anticorpo secundário capacita a medição de sinais relacionados à concentração de citocinas, os quais são convertidos por um processador. Esse ensaio utilizou uma curva padrão de oito pontos para cada citocina. Os dados foram analisados por meio do software Analyst 5.1 MILLIPLEX (Merck, Darmstadt, Alemanha).

#### 4.7 DESCRIÇÃO E INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS

Todos os participantes foram convidados por telefone a comparecer ao centro de pesquisa, Núcleo de Excelência em Asma da UFBA (MOST; AMBROSE; CHUNG; KREINDLER *et al.*) em Salvador-BA, para realizar todos os procedimentos do estudo. No dia da visita, a primeira etapa efetuada foi a explicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Após o participante concordar e assinar o TCLE, era encaminhado para as próximas etapas do estudo. Essas etapas incluem coleta de sangue e de dados antropométricos, exame clínico, teste cutâneo, espirometria e aplicação de diversos questionários, como: questionários de controle da asma e qualidade de vida, tabagismo, escala de sonolência e sintomas de rinite, além de coletar as informações sociodemográficas mais importantes, entre outros.

O sangue foi coletado para contagem das células do sangue periférico e mensurar o IgE total, sendo que no momento da coleta uma amostra de soro foi armazenada no freezer a -80°C para posterior dosagem das citocinas séricas. Toda a coleta de dados, detalhada acima, foi realizada no período entre 2013 e 2015, exceto a mensuração das citocinas séricas, que ocorreu em fevereiro de 2019.

#### 4.8 ANÁLISE DOS DADOS

No presente estudo, as análises e os gráficos foram realizados nos programas SPSS 26.0 e Graphpad PRISM 8.4 (La Jolla, CA, USA). O teste de normalidade

Kolmogorov Smirnov foi feito antes da análise de cada dado. Como a natureza dos dados não tem distribuição normal, nós realizamos testes não paramétricos de Mann Whitney e Kruskal Wallis com pós teste de Dunn, para comparações entre dois ou mais grupos, respectivamente). Para análises de dados categóricos foi realizado o teste qui-quadrado. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

A tabela 1 mostra as características da população do estudo. Inicialmente, percebemos que a mediana da idade e a frequência de comorbidades, tanto nos obesos como nos não-obesos, foram maiores nos indivíduos com asma moderada a grave (AMG) em comparação com os indivíduos com asma leve (AL).

Em relação à função pulmonar, nós notamos que independente da presença da obesidade, o VEF1 foi menor nos sujeitos com AMG do que nos sujeitos com AL. Já os níveis séricos de IgE total e a mediana da idade do início de asma, nós encontramos que apenas entre os não-obesos, foram maiores nos indivíduos com AMG do que nos indivíduos com AL. No entanto, nós não observamos diferença significativa quanto ao sexo feminino, status de atopia e no número de eosinófilos e neutrófilos no sangue entre os grupos.

**Tabela 1:** Características da população de estudo

|                                                    | Fenótipo   | AL<br>Não obesos:344/<br>Obesos:106 | AMG<br>Não obesos:265/<br>Obesos: 176 | P                 |
|----------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| <b>Idade (anos)*<sup>a</sup></b>                   | Não obesos | 34,0 (25,0-44,0)                    | 53,0 (44,0-63,0)                      | <b>&lt;0,0001</b> |
|                                                    | Obesos     | 42,0 (33,0-51,0)                    | 50,0 (42,0-61,0)                      | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Sexo feminino n (%)**</b>                       | Não obesos | 256 (74,4)                          | 190 (71,7)                            | 0,4615            |
|                                                    | Obesos     | 93 (87,7)                           | 164 (93,2)                            | 0,1333            |
| <b>Idade de início da asma (anos)*<sup>a</sup></b> | Não obesos | 7,0 (1,25-20,0)                     | 12,0 (2,0-26,5)                       | <b>0,0128</b>     |
|                                                    | Obesos     | 6,5 (1,0-20,2)                      | 7,0 (1,0-20,0)                        | 0,8423            |
| <b>Status de Atopia n (%)**</b>                    | Não obesos | 253 (74,2)                          | 179 (69,6)                            | 0,2313            |
|                                                    | Obesos     | 67 (63,8)                           | 120 (68,9)                            | 0,4306            |
| <b>Comorbidades n (%)**<sup>b</sup></b>            | Não obesos | 67 (19,5)                           | 127 (47,9)                            | <b>&lt;0,0001</b> |
|                                                    | Obesos     | 51(48,1)                            | 118 (67,0)                            | <b>0,0025</b>     |
| <b>IgE total (UI/ml)*<sup>a</sup></b>              | Não obesos | 217,1 (81,6-534,3)                  | 340,5 (163,7-468,7)                   | <b>0,0007</b>     |
|                                                    | Obesos     | 186,5 (90,0-528,6)                  | 306,1 (119,4-542,8)                   | 0,2587            |
| <b>VEF1 Pré-BD (%)*<sup>a</sup></b>                | Não obesos | 82,1 (72,1-90,7)                    | 60,7 (48,6-71,2)                      | <b>&lt;0,0001</b> |
|                                                    | Obesos     | 82,3 (70,1-91,2)                    | 62,2 (50,7-72,4)                      | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Eosinófilos/mm3*<sup>a</sup></b>                | Não obesos | 239,0 (127,0-402,0)                 | 250,0 (144,0-403,8)                   | 0,1857            |
|                                                    | Obesos     | 213,0 (137,0-368,5)                 | 241,0 (139,0-372,8)                   | 0,6591            |
| <b>Neutrófilos/mm3 *<sup>a</sup></b>               | Não obesos | 3457 (2518-4447)                    | 3351 (2392-4496)                      | 0,7464            |
|                                                    | Obesos     | 3437 (2596-4603)                    | 3734 (2847-5075)                      | 0,1071            |

Fonte: Autoria própria. \*Teste Mann Whitney; \*\*Teste exato de Fisher; <sup>a</sup>mediana (1º quartil - 3º quartil); <sup>b</sup>Hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia; AL: Asma leve; AMG: Asma moderada a grave; Status de atopia: SPT e/ou IgE específico > 0.70; VEF1 Pré-BD: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

## 5.2 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DAS CITOCINAS DO TIPO 2, TH1 E TH17, DAS QUIMIOCINAS IL-8 (CXCL8) E EOTAXINA (CCL11) ENTRE OBESOS E NÃO OBESOS COM AL E AMG.

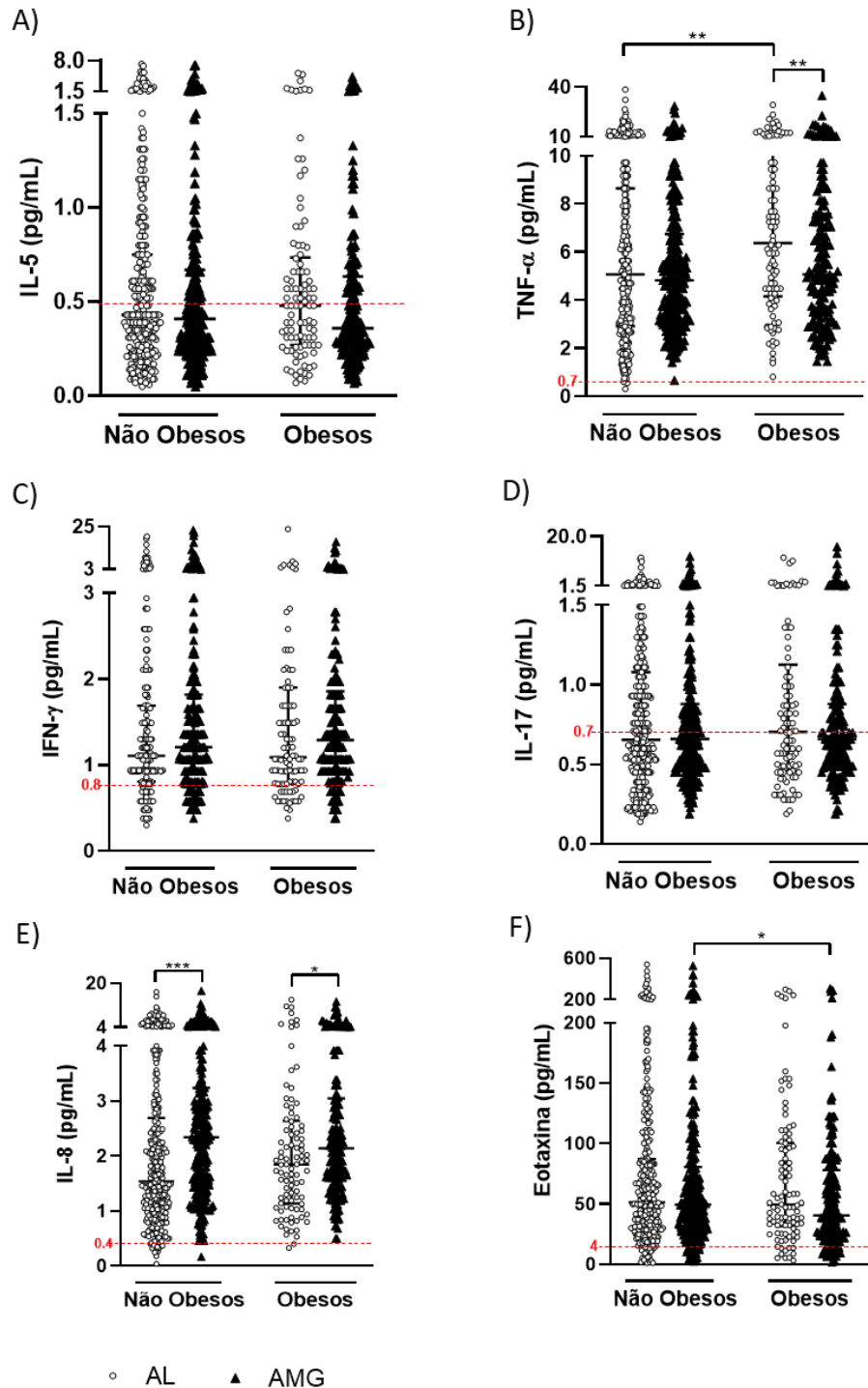
A figura 1 apresenta as concentrações séricas de citocinas do perfil Th2 (IL-5), Th1 (TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ), Th17 (IL-17) e das quimiocinas (IL-8 e Eotaxina) entre os obesos e não obesos com asma leve e moderada a grave. Primeiramente, nós não observamos diferenças significativas nos níveis séricos das citocinas IL-5, IFN- $\gamma$  e IL-17A entre os grupos.

Em relação ao TNF- $\alpha$ , entre os asmáticos obesos, os níveis foram diminuídos nos indivíduos com AMG [5,07 (3,39-7,58)] em comparação aos indivíduos com AL [6,38 (4,16-10,46)] (Figura 1B). Ademais, nós identificamos que nos indivíduos com

AL, os níveis de TNF- $\alpha$  foram maiores nos obesos [6,38 (4,16-10,46)] do que nos não-obesos [5,07 (2,92-8,64)] (Figura 1B).

Em relação as quimiocinas, nós notamos que independente da presença da obesidade, os níveis de IL-8 foram maiores no grupo com AMG [Não-obeso 2,34 (1,49-3,24); Obeso 2,14 (1,57-3,05)] do que no grupo com AL [Não-obeso 1,54 (0,99-2,69); Obeso 1,85 (1,14-2,64)] (Figura 1E). Quanto a eotaxina, nos indivíduos com AMG, a concentração sérica foi maior nos não-obeso 49,3 [(29,7-80,6)] do que nos obesos [40,3 (23,3-78,0)] (Figura 1F).

**Figura 1:** Níveis séricos de citocinas em indivíduos com asma e obesidade.



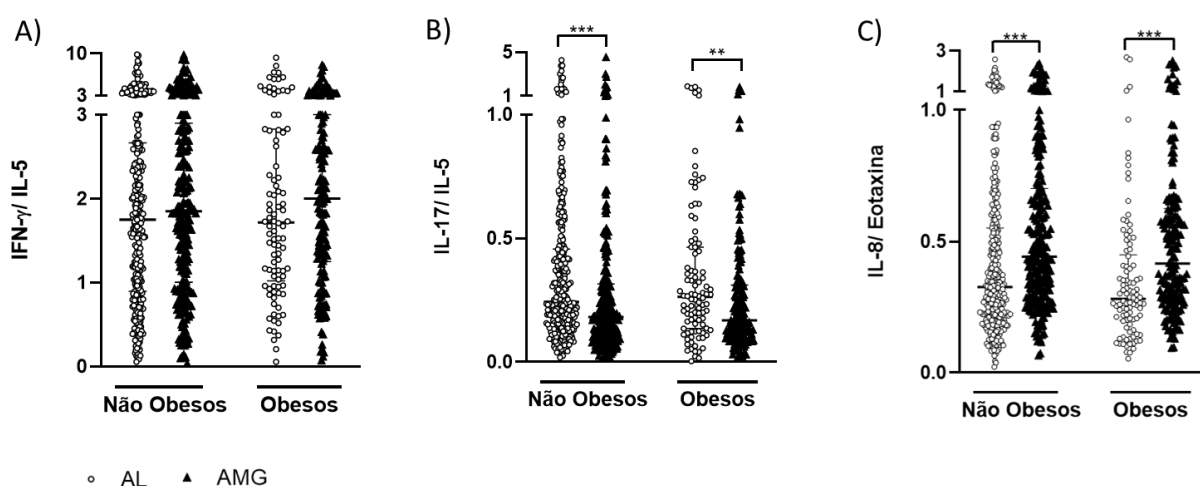
Fonte: Autoria própria. Legenda: Níveis séricos das citocinas do perfil Tipo 2 (IL-5) (A); Th1 (TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) (B e C); Th17 (IL-17A) (D); e das quimiocinas IL-8 (E) e eotaxina (F). AL: Asma leve; AMG: Asma moderada a grave; As barras mostram a mediana e o intervalo interquartil e a linha vermelha tracejada corresponde às concentrações mínimas detectáveis do teste utilizado. \*p < 0,05, \*\*p < 0,005 e \*\*\*p < 0,0001 (Teste Mann-Whitney). Não-obesos AL n=344; Não-obesos AMG n= 265; Obesos AL n= 106; Obesos AMG n= 176.

### 5.3 A RAZÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS ENTRE CITOCINAS E AS QUIMIOCIAS DE ASMÁTICOS LEVE E MODERADO A GRAVE COM E SEM OBESIDADE.

Para saber se o nível de alguma citocina ou quimiocina do perfil Th1 ou Th17 predomina em relação à outra de perfil do Tipo 2, nós realizamos uma razão dos níveis entre elas (Figura 2). Em relação à razão dos níveis das citocinas do tipo Th1 e Th2 (IFN- $\gamma$ /IL-5), não observamos diferenças significativas entre os grupos (Figura 2A). Quanto à razão dos níveis das citocinas do tipo Th17 e Th2 (IL-17/IL-5), nós notamos que, independente da presença da obesidade, a razão foi maior nos indivíduos com AL [Não-obeso 0,24 (0,15-0,46); Obeso 0,26 (0,14-0,46)] do que com AMG [Não-obeso 0,18 (0,09–0,31); Obeso 0,17 (0,09-0,31)] ( $p < 0,05$ ) (Figura 2B).

Já em relação as quimiocinas, nós também observamos que independente da presença da obesidade, a razão dos níveis de IL-8/Eotaxina foi maior nos indivíduos com AMG [Não-obeso 0,44 (0,29-0,70); Obeso 0,42 (0,28-0,62)] do que nos indivíduos com AL [Não-obeso 0,33 (0,21-0,55); Obeso 0,28 (0,20-0,44)] ( $p < 0,0001$ ) (Figura 2C).

**Figura 2:** Razão dos níveis séricos entre as citocinas IFN- $\gamma$ /IL-5, IL-17/IL-5 (A e B) e as quimiocinas IL-8/eotaxina (C) de asmáticos com e sem obesidade, conforme a gravidade da asma

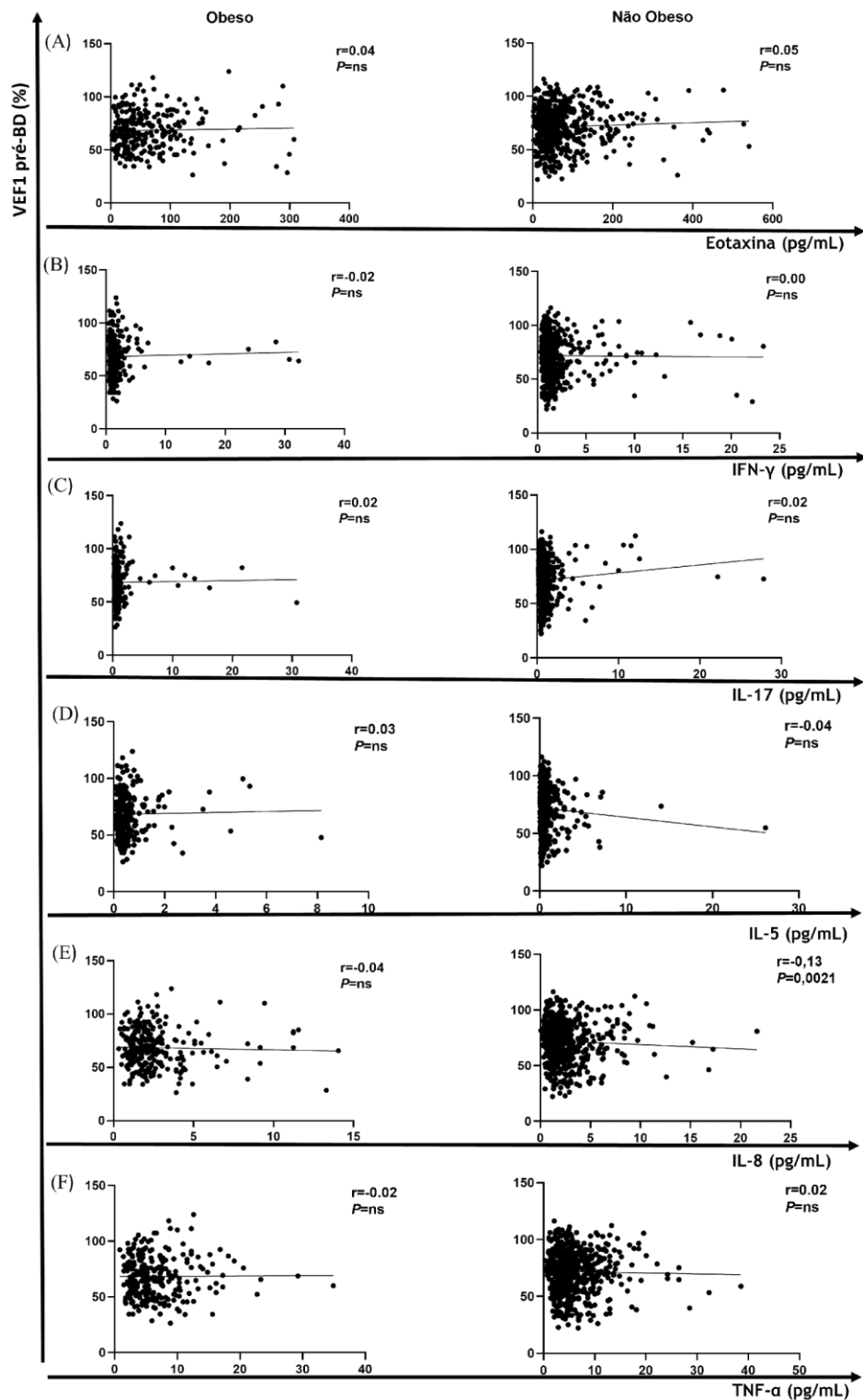


Fonte: Autoria própria. Legenda: AL: Asma leve; AMG: Asma moderada a grave; As barras mostram a mediana e o intervalo interquartil. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,0001$  (Mann-whiney).

#### 5.4 CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS E QUIMIOCINAS E FUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS ASMÁTICOS COM E SEM OBESIDADE.

Nós avaliamos a correlação dos níveis séricos das citocinas e das quimiocinas em relação a função pulmonar em asmáticos obesos e não obesos, utilizando o dado do volume expiratório forçado no 1º segundo pré-broncodilatador (VEF1 pré-BD). De modo geral, nós não observamos uma correlação significativa entre os níveis séricos das citocinas IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-5, TNF- $\alpha$  e eotaxina, e a função pulmonar entre os grupos (Figura 3A, B, C, D e F, respectivamente). Contudo, notamos que apenas entre os asmáticos não-obesos, a concentração sérica da quimiocina IL-8 possui uma correlação fracamente negativa em relação à função pulmonar (Figura 3E).

**Figura 3.** Correlação entre os níveis séricos de citocinas e quimiocinas com a função pulmonar nos indivíduos com asma e obesidade.



Fonte: Autoria própria. Legenda: Obesos (n= 276), Não obesos (n= 606). VEF<sub>1</sub> Pré-BD: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

## 6 DISCUSSÃO

Nesse estudo, nós avaliamos as concentrações das citocinas dos perfis Th2, Th1 e Th17 e quimiocinas (IL-8 e eotaxina) para entender a imunopatogênese de asmáticos com obesidade.

Primeiramente, em relação a IL-5, que é uma citocina secretada por células do perfil Tipo 2 e que atua no crescimento, diferenciação, migração, ativação e sobrevivência dos eosinófilos (HASSANI; KOENDERMAN, 2018), nós não observamos diferenças significativas na concentração sérica da mesma entre os grupos. O estudo de Desai *et al.* (2013) notou que os níveis de IL-5 na amostra de escarro foram maiores em asmáticos graves obesos em comparação aos asmáticos graves magros e com sobrepeso (DESAI; NEWBY; SYMON; HALDAR *et al.*, 2013). No entanto, não há evidências suficientes de que esses níveis aumentados de IL-5 no escarro possuem relevância clínica (DESAI; BRIGHTLING, 2014). Um estudo mais recente, por sua vez, sugeriu que alguns asmáticos obesos podem ter um perfil inflamatório Tipo 2 dominante e que esses indivíduos podem recorrer a um tratamento direcionado aos eosinófilos (DESAI; NEWBY; SYMON; HALDAR *et al.*, 2013; TASHIRO; SHORE, 2019). Apesar do nosso estudo não apontar papéis significativos da IL-5 nos indivíduos com asma grave com obesidade, mais estudos são necessários, principalmente considerando amostras mais representativas, como lavado broncoalveolar.

Em relação a citocina IL-17A, não encontramos diferenças significativas entre os grupos analisados. Em um estudo realizado por Chen *et al.* (2016) foi observado que os níveis de IL-17A plasmático e no escarro, estavam aumentados em asmáticos estáveis com obesidade em comparação com indivíduos com sobrepeso e magros (CHEN; QIN; SHI; FENG *et al.*, 2016). Ademais, foi considerado que as concentrações de IL-17A no plasma e no escarro aumentaram de modo contínuo à medida que o nível de controle da asma diminuiu, sendo observado expressão dessa citocina aumentada na asma aguda (CHEN; QIN; SHI; FENG *et al.*, 2016). No nosso estudo, nós não consideramos o controle da asma, o que pode explicar as divergências dos nossos achados com esses estudos.

Adicionalmente, como alguns estudos têm mostrado uma participação importante da IL-17 na imunopatogênese da asma com obesidade mais do que as citocinas do perfil Tipo 2 (FERNANDES, 2017), nós realizamos uma razão entre IL-

17A/IL-5, e notamos que a mesma foi maior no grupo com AL em comparação ao grupo com AMG, independente da presença da obesidade. Uma possível explicação para esse achado, é que os indivíduos com AL não estavam sob tratamento regular à base de CSI, e a presença ou não da obesidade talvez não seja um fator relevante que eleve os níveis da IL-17A.

Em relação ao IFN- $\gamma$ , não achamos diferenças significativas entre os grupos. Até este momento, não há estudos envolvendo adultos avaliando os níveis de IFN- $\gamma$  na asma e obesidade de forma concomitante. Um estudo de Sanchez-Zauco *et al.* observaram que em crianças asmáticas obesas de 6 a 12 anos, os níveis séricos de IFN- $\gamma$  estavam mais baixos em comparação com o grupo controle e crianças obesas sem asma. Segundo eles, esse resultado já era esperado, uma vez que o perfil inflamatório Tipo 2 é o predominante na asma (SANCHEZ-ZAUCO; DEL RIO-NAVARRO; GALLARDO-CASAS; DEL RIO-CHIVARDI *et al.*, 2014). É importante ressaltar que nesse estudo comparou crianças asmáticas com aquelas não asmáticas, o que difere do nosso, uma vez que estamos considerando principalmente a gravidade da asma. Dessa forma, é necessário mais estudos avaliando o papel tanto do IFN- $\gamma$  quanto IL-17A em asmáticos com obesidade, considerando tanto a gravidade como o controle da doença.

Quanto ao fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), nós encontramos, inesperadamente, níveis séricos elevados nos indivíduos com AL com obesidade. Evidências têm mostrado, por sua vez, níveis séricos desta citocina aumentados em asmáticos obesos, mas não foram realizadas comparações quanto a gravidade da asma nesses grupos (CANOZ; ERDENEN; UZUN; MUDERRISOGLU *et al.*, 2008).

O tecido adiposo presente em maior quantidade em pacientes obesos possui impactos em vários processos fisiológicos, incluindo no mecanismo de resposta do sistema imunológico, secretando substâncias que dispõem principalmente de propriedades pró-inflamatórias (SZYMCZAK-PAJOR; PAWLICZAK, 2017). A hipótese que levantamos para o resultado do nosso estudo é que a obesidade nos indivíduos com AL estaria contribuindo para aumento dos níveis de TNF- $\alpha$ , além de que esses pacientes não estavam sob o uso regular de CSI, o que pode justificar esse aumento em comparação aos indivíduos com AL sem obesidade e com AMG com obesidade, respectivamente. Todavia, mais estudos são necessários considerando também a expressão de TNF- $\alpha$  pelos adipócitos, para que possamos correlacionar com o seu

nível sérico em pacientes com asma moderada a grave em relação aos pacientes com asma leve.

Quanto às quimiocinas, nós observamos níveis séricos elevados de IL-8 nos indivíduos com AMG, independente da presença da obesidade. Esse dado corrobora parcialmente com o estudo de Soliman *et al.* (2020), que observou que os níveis séricos de IL-8 também estavam elevados nos asmáticos graves com obesidade em comparação aos indivíduos obesos com asma leve a moderada, mas não fizeram a mesma comparação nos asmáticos não-obesos (SOLIMAN; ABDEL GHAFAR; EL KOLALEY; HAFEZ *et al.*, 2020). Sabemos que a IL-8 é um quimioatraente de neutrófilos, e que a sua expressão no músculo liso das vias aéreas está positivamente regulada em asmáticos graves (PEPE; FOLEY; SHANNON; LEMIERE *et al.*, 2005). Por ser um dos responsáveis da inflamação neutrofílica, agravante da asma que está associada a resistência ao tratamento convencional com esteroides, a IL-8 pode ser um mediador chave e possível candidato potencial para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais que seja usado na farmacoterapia da asma grave (NABE; BULLETIN, 2020; NAKAGOME; MATSUSHITA; NAGATA, 2012).

Além disso, notamos que a correlação da concentração sérica de IL-8 em relação a função pulmonar foi fracamente negativa nos asmáticos sem obesidade. A literatura aponta que os níveis dessa quimiocina nas vias aéreas foi correlacionada com a função pulmonar prejudicada, entretanto não foi considerada a presença da obesidade (RAY; KOLLS, 2017).

Diante de nossos achados, podemos especular que a IL-8 pode ser um potencial marcador de gravidade para adultos asmáticos independente da presença da obesidade, como também pode ser considerado um marcador para crianças conforme o estudo de Charrad *et al.* (2017) que teve como objetivo associar os níveis de IL-8 com variantes genéticas com risco de prognóstico de asma persistente (CHARRAD; KAABACHI; RAFRAFI; BERRAIES *et al.*, 2017).

A eotaxina, por sua vez, nós identificamos que os seus níveis séricos estavam maiores nos indivíduos com AMG não-obesos em comparação com aqueles com obesidade. Entretanto, um estudo realizado por Dixon *et al.* (2011) comparando apenas mulheres obesas asmáticas (n= 22) e não asmáticas (n= 20), encontraram que os níveis séricos desta quimiocina estavam aumentados nas asmáticas obesas (DIXON; JOHNSON; GRIFFES; RAYMOND *et al.*, 2011). Além disso, estudos têm notado que os níveis séricos de eotaxina é um dos fatores que levam o aumento da

gravidade da asma em pacientes obesos (TATENO; NAKAMURA; MINEMATSU; NAKAJIMA *et al.*, 2004; VASUDEVAN; WU; XYDAKIS; JONES *et al.*, 2006). Apesar dos resultados desses estudos não corroborarem com nossos dados, é importante destacar que há diferenças no número e o sexo dos indivíduos avaliados, grupo controle considerado, assim como os critérios utilizados para classificação da asma e obesidade. Além disso, a razão das quimiocinas IL-8/Eotaxina foi maior em pacientes com AMG independente da presença da obesidade, o que reforça o papel relevante da IL-8 na gravidade da asma.

## **7 CONCLUSÃO**

A gravidade da asma está associada a níveis elevados de IL-8 independente da presença da obesidade, enquanto a eotaxina pode ser um marcador de gravidade não associada com obesidade. A IL-17A não parece desempenhar um papel significativo na asma com esse fenótipo. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer o papel dessas moléculas, considerando também outros tipos de amostras mais representativas para a doença.

## REFERÊNCIAS

- ABESO. Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica  
*In: Diretrizes brasileiras de obesidade*. 4. ed ed. São Paulo, 2016.
- ABUL K. ABBAS, A. H.; LICHTMAN, S. P. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro : Elsevier, 2019.
- AGACHE, I.; AKDIS, C. A. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. **Allergol Int**, 65, n. 3, p. 243-252, Jul 2016.
- AKINBAMI, L. J.; FRYAR, C. D. Current Asthma Prevalence by Weight Status Among Adults: United States, 2001-2014. **NCHS Data Brief**, n. 239, p. 1-8, Mar 2016.
- AL-RAML, W.; PREFONTAINE, D.; CHOUIALI, F.; MARTIN, J. G. *et al.* T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. **J Allergy Clin Immunol**, 123, n. 5, p. 1185-1187, May 2009.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J.; GROUP, I. D. F. E. T. F. C. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet**, 366, n. 9491, p. 1059-1062, Sep 24-30 2005.
- BEUTHER, D. A.; SUTHERLAND, E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. **Am J Respir Crit Care Med**, 175, n. 7, p. 661-666, Apr 1 2007.
- BOULET, L. P.; FRANSSEN, E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. **Respir Med**, 101, n. 11, p. 2240-2247, Nov 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. 2015.
- BRASIL. **Pesquisa do IBGE mostra aumento da obesidade entre adultos**. Ministério da Saúde. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>. Acesso em: 20/02/2022.
- BRASIL. **DATASUS: Departamento de Informática do SUS**. 2023. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/>. Acesso em: 07/11/2023.
- BRIGHAM, E. P.; WEST, N. E. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. **Int Forum Allergy Rhinol**, 5 Suppl 1, p. S27-30, Sep 2015.
- BRITO, T. S.; LUIZ, R. R.; SILVA, J.; CAMPOS, H. D. S. Asthma mortality in Brazil, 1980-2012: a regional perspective. **J Bras Pneumol**, 44, n. 5, p. 354-360, Sep-Oct 2018.

BRUNTON, L. L. C., Bruce A. KNOLLMANN, Bjorn C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª edição ed. Porto Alegre: 2012.

BULLENS, D. M.; TRUYEN, E.; COTEUR, L.; DILISSEN, E. *et al.* IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? **Respir Res**, 7, p. 135, Nov 3 2006.

CANÇADO, J. E. D.; PENHA, M.; GUPTA, S.; LI, V. W. *et al.* Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. **J Asthma**, 56, n. 3, p. 244-251, Mar 2019.

CANOZ, M.; ERDENEN, F.; UZUN, H.; MUDERRISOGLU, C. *et al.* The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. **Clin Invest Med**, 31, n. 6, p. E373-379, Dec 1 2008.

CARDOSO, T. A.; RONCADA, C.; SILVA, E. R. D.; PINTO, L. A. *et al.* The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. **J Bras Pneumol**, 43, n. 3, p. 163-168, May-Jun 2017.

CHARRAD, R.; KAABACHI, W.; RAFRAFI, A.; BERRAIES, A. *et al.* IL-8 Gene Variants and Expression in Childhood Asthma. **Lung**, 195, n. 6, p. 749-757, Dec 2017.

CHEN, J. H.; QIN, L.; SHI, Y. Y.; FENG, J. T. *et al.* IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity. **Respir Med**, 121, p. 48-58, Dec 2016.

CHEN, Z.; SALAM, M. T.; ALDERETE, T. L.; HABRE, R. *et al.* Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. **Am J Respir Crit Care Med**, 195, n. 9, p. 1181-1188, May 1 2017.

DESAI, D.; BRIGHTLING, C. E. Reply: Elevated sputum IL-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, 189, n. 10, p. 1285-1286, May 15 2014.

DESAI, D.; NEWBY, C.; SYMON, F. A.; HALDAR, P. *et al.* Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, 188, n. 6, p. 657-663, Sep 15 2013.

DHARMAGE, S. C.; PERRET, J. L.; CUSTOVIC, A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. **Front Pediatr**, 7, p. 246, 2019.

DIAS-JUNIOR, S. A.; REIS, M.; DE CARVALHO-PINTO, R. M.; STELMACH, R. *et al.* Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. **Eur Respir J**, 43, n. 5, p. 1368-1377, May 2014.

DIXON, A. E.; JOHNSON, S. E.; GRIFFES, L. V.; RAYMOND, D. M. *et al.* Relationship of adipokines with immune response and lung function in obese asthmatic and non-asthmatic women. **J Asthma**, 48, n. 8, p. 811-817, Oct 2011.

DUMAS, O.; VARRASO, R.; GILLMAN, M. W.; FIELD, A. E. *et al.* Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. **Allergy**, 71, n. 9, p. 1295-1304, Sep 2016.

FERNANDES, J. S. **Caracterização dos linfócitos e monócitos de pacientes com asma grave conforme a sua resposta ao tratamento**. 2017. Universidade Federal da Bahia. Salvador - Bahia.

FERNANDES, J. S.; ARAUJO, M. I.; DE ALMEIDA, T.; ANDRADE, L. S. *et al.* Impaired immunoregulatory network of the CD4 T lymphocytes in refractory asthma. **Clin Exp Allergy**, 49, n. 5, p. 644-654, May 2019.

FERREIRA, A. P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N.; SOUZA JUNIOR, P. R. B. Increasing trends in obesity prevalence from 2013 to 2019 and associated factors in Brazil. **Rev Bras Epidemiol**, 24, n. suppl 2, p. e210009, 2021.

FILHO, P. d. A. T. Asma Brônquica. p. 1-7, 2021.

FLAHERMAN, V.; RUTHERFORD, G. W. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. **Arch Dis Child**, 91, n. 4, p. 334-339, Apr 2006.

FORNO, E.; YOUNG, O. M.; KUMAR, R.; SIMHAN, H. *et al.* Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. **Pediatrics**, 134, n. 2, p. e535-546, Aug 2014.

FUCHS, O.; BAHMER, T.; RABE, K. F.; VON MUTIUS, E. Asthma transition from childhood into adulthood. **Lancet Respir Med**, 5, n. 3, p. 224-234, Mar 2017.

GANS, M. D.; GAVRILOVA, T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. **Paediatr Respir Rev**, 36, p. 118-127, Nov 2020.

GARCIA-RIO, F.; ALVAREZ-PUEBLA, M. J.; ESTEBAN-GORGOJO, I.; BARRANCO, P. *et al.* Obesity and Asthma: Key Clinical Questions. **J Investig Allergol Clin Immunol**, 29, n. 4, p. 262-271, 2019.

GILLILAND, F. D.; BERHANE, K.; ISLAM, T.; MCCONNELL, R. *et al.* Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. **Am J Epidemiol**, 158, n. 5, p. 406-415, Sep 1 2003.

GINA. **GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION**. 2010. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>. Acesso em: 21 de janeiro.

GINA. **GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION** 2021. Disponível em: <https://ginasthma.org/>. Acesso em: 21 de janeiro

HAMILTON, D.; LEHMAN, H. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies. **Clin Rev Allergy Immunol**, 59, n. 2, p. 160-174, Oct 2020.

HAMMAD, H.; LAMBRECHT, B. N. The basic immunology of asthma. **Cell**, 184, n. 6, p. 1469-1485, Mar 18 2021.

HASEGAWA, T.; UGA, H.; MORI, A.; KURATA, H. Increased serum IL-17A and Th2 cytokine levels in patients with severe uncontrolled asthma. **Eur Cytokine Netw**, 28, n. 1, p. 8-18, Mar 1 2017.

HASSANI, M.; KOENDERMAN, L. Immunological and hematological effects of IL-5(Ralpha)-targeted therapy: An overview. **Allergy**, 73, n. 10, p. 1979-1988, Oct 2018.

HOLGATE, S. T. Pathogenesis of asthma. **Clin Exp Allergy**, 38, n. 6, p. 872-897, Jun 2008.

HOLGATE, S. T.; POLOSA, R. Treatment strategies for allergy and asthma. **Nat Rev Immunol**, 8, n. 3, p. 218-230, Mar 2008.

JIN, F. Y.; NATHAN, C.; RADZIOCH, D.; DING, A. Secretory leukocyte protease inhibitor: a macrophage product induced by and antagonistic to bacterial lipopolysaccharide. **Cell**, 88, n. 3, p. 417-426, Feb 7 1997.

JONES, T. L.; NEVILLE, D. M.; CHAUHAN, A. J. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. **Clin Med (Lond)**, 18, n. Suppl 2, p. s36-s40, Apr 1 2018.

KARDAS, G.; KUNA, P.; PANEK, M. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. **Front Immunol**, 11, p. 1134, 2020.

KENNEDY, J. L.; HEYMANN, P. W.; PLATTS-MILLS, T. A. The role of allergy in severe asthma. **Clin Exp Allergy**, 42, n. 5, p. 659-669, May 2012.

KLION, A. Recent advances in understanding eosinophil biology. **F1000Res**, 6, p. 1084, 2017.

KLUNKER, S.; TRAUTMANN, A.; AKDIS, M.; VERHAGEN, J. *et al.* A second step of chemotaxis after transendothelial migration: keratinocytes undergoing apoptosis release IFN-gamma-inducible protein 10, monokine induced by IFN-gamma, and IFN-gamma-inducible alpha-chemoattractant for T cell chemotaxis toward epidermis in atopic dermatitis. **J Immunol**, 171, n. 2, p. 1078-1084, Jul 15 2003.

KOURO, T.; TAKATSU, K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. **Int Immunol**, 21, n. 12, p. 1303-1309, Dec 2009.

KYRIAKOPOULOS, C.; GOGALI, A.; BARTZIOKAS, K.; KOSTIKAS, K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. **ERJ Open Res**, 7, n. 2, Apr 2021.

LOUIS, R.; LAU, L. C.; BRON, A. O.; ROLDAAN, A. C. *et al.* The relationship between airways inflammation and asthma severity. **Am J Respir Crit Care Med**, 161, n. 1, p. 9-16, Jan 2000.

LUGOGO, N. L.; BAPPANAD, D.; KRAFT, M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. **Biochim Biophys Acta**, 1810, n. 11, p. 1120-1126, Nov 2011.

MARIJSSE, G. S.; SEYS, S. F.; SCHELPE, A. S.; DILISSEN, E. *et al.* Obese individuals with asthma preferentially have a high IL-5/IL-17A/IL-25 sputum inflammatory pattern. **Am J Respir Crit Care Med**, 189, n. 10, p. 1284-1285, May 15 2014.

MASLAN, J.; MIMS, J. W. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. **Otolaryngol Clin North Am**, 47, n. 1, p. 13-22, Feb 2014.

MCKINLEY, L.; ALCORN, J. F.; PETERSON, A.; DUPONT, R. B. *et al.* TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. **J Immunol**, 181, n. 6, p. 4089-4097, Sep 15 2008.

MILIC-EMILI, J.; TORCHIO, R.; D'ANGELO, E. Closing volume: a reappraisal (1967-2007). **Eur J Appl Physiol**, 99, n. 6, p. 567-583, Apr 2007.

MIMS, J. W. Asthma: definitions and pathophysiology. **Int Forum Allergy Rhinol**, 5 Suppl 1, p. S2-6, Sep 2015.

MURARO, A.; LEMANSKE, R. F., Jr.; CASTELLS, M.; TORRES, M. J. *et al.* Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. **Allergy**, 72, n. 7, p. 1006-1021, Jul 2017.

NABE, T. J. B.; BULLETIN, P. Steroid-resistant asthma and neutrophils. 43, n. 1, p. 31-35, 2020.

NAGASE, H.; UEKI, S.; FUJIEDA, S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. **Allergol Int**, 69, n. 2, p. 178-186, Apr 2020.

NAIMARK, A.; CHERNIACK, R. M. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. **J Appl Physiol**, 15, p. 377-382, May 1960.

NAKAGOME, K.; MATSUSHITA, S.; NAGATA, M. Neutrophilic inflammation in severe asthma. **Int Arch Allergy Immunol**, 158 Suppl 1, p. 96-102, 2012.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, 384, n. 9945, p. 766-781, Aug 30 2014.

NIMPTSCH, K.; KONIGORSKI, S.; PISCHON, T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. **Metabolism**, 92, p. 61-70, Mar 2019.

PADEM, N.; SALTOUN, C. Classification of asthma. **Allergy Asthma Proc**, 40, n. 6, p. 385-388, Nov 1 2019.

PEPE, C.; FOLEY, S.; SHANNON, J.; LEMIERE, C. *et al.* Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. **J Allergy Clin Immunol**, 116, n. 3, p. 544-549, Sep 2005.

PETERS, M. C.; MCGRATH, K. W.; HAWKINS, G. A.; HASTIE, A. T. *et al.* Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. **Lancet Respir Med**, 4, n. 7, p. 574-584, Jul 2016.

PETERS, U.; DIXON, A. E.; FORNO, E. Obesity and asthma. **J Allergy Clin Immunol**, 141, n. 4, p. 1169-1179, Apr 2018.

PIZZICHINI, M. M. M.; CARVALHO-PINTO, R. M.; CANCADO, J. E. D.; RUBIN, A. S. *et al.* 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. **J Bras Pneumol**, 46, n. 1, p. e20190307, 2020.

PRADEEPAN, S.; GARRISON, G.; DIXON, A. E. Obesity in asthma: approaches to treatment. **Curr Allergy Asthma Rep**, 13, n. 5, p. 434-442, Oct 2013.

PRZYBYSZOWSKI, M.; BOCHENEK, G. The role of questionnaires in the assessment of asthma control. **Pneumonol Alergol Pol**, 83, n. 3, p. 220-228, 2015.

RAUNDHAL, M.; MORSE, C.; KHARE, A.; ORISS, T. B. *et al.* High IFN-gamma and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. **J Clin Invest**, 125, n. 8, p. 3037-3050, Aug 3 2015.

RAY, A.; KOLLS, J. K. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. **Trends Immunol**, 38, n. 12, p. 942-954, Dec 2017.

REPORT, G. A. Auckland. **New Zealand Global Asthma Network**, 2018.

REPORT, G. A. Auckland. **New Zealand: Global Asthma Network**, 2022.

ROMERO-CORRAL, A.; SOMERS, V. K.; SIERRA-JOHNSON, J.; THOMAS, R. J. *et al.* Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. **Int J Obes (Lond)**, 32, n. 6, p. 959-966, Jun 2008.

ROSS, R.; NEELAND, I. J.; YAMASHITA, S.; SHAI, I. *et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. **Nat Rev Endocrinol**, 16, n. 3, p. 177-189, Mar 2020.

SANCHEZ-ZAUCO, N.; DEL RIO-NAVARRO, B.; GALLARDO-CASAS, C.; DEL RIO-CHIVARDI, J. *et al.* High expression of Toll-like receptors 2 and 9 and Th1/Th2 cytokines profile in obese asthmatic children. **Allergy Asthma Proc**, 35, n. 3, p. 34-41, May-Jun 2014.

SCOTT, H. A.; GIBSON, P. G.; GARG, M. L.; WOOD, L. G. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. **Eur Respir J**, 38, n. 3, p. 594-602, Sep 2011.

SHORE, S. A. Obesity and asthma: possible mechanisms. **J Allergy Clin Immunol**, 121, n. 5, p. 1087-1093; quiz 1094-1085, May 2008.

SOLIMAN, N. A.; ABDEL GHAFAR, M. T.; EL KOLALEY, R. M.; HAFEZ, Y. M. *et al.* Cross talk between Hsp72, HMGB1 and RAGE/ERK1/2 signaling in the pathogenesis of bronchial asthma in obese patients. 47, p. 4109-4116, 2020.

STERN, J.; PIER, J.; LITONJUA, A. A. Asthma epidemiology and risk factors. **Semin Immunopathol**, 42, n. 1, p. 5-15, Feb 2020.

SUTHERLAND, E. R.; GOLEVA, E.; STRAND, M.; BEUTHER, D. A. *et al.* Body mass and glucocorticoid response in asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, 178, n. 7, p. 682-687, Oct 1 2008.

SZYMCZAK-PAJOR, I.; PAWLICZAK, R. J. A. P.-P. J. o. A. Adipose tissue as a potential source of hormones and cytokines involved in asthma pathogenesis. 4, n. 4, p. 132-138, 2017.

TAN, H. T.; HAGNER, S.; RUCHTI, F.; RADZIKOWSKA, U. *et al.* Tight junction, mucin, and inflammasome-related molecules are differentially expressed in eosinophilic, mixed, and neutrophilic experimental asthma in mice. **Allergy**, 74, n. 2, p. 294-307, Feb 2019.

TASHIRO, H.; SHORE, S. A. Obesity and severe asthma. **Allergol Int**, 68, n. 2, p. 135-142, Apr 2019.

TATENO, H.; NAKAMURA, H.; MINEMATSU, N.; NAKAJIMA, T. *et al.* Plasma eotaxin level and severity of asthma treated with corticosteroid. **Respir Med**, 98, n. 8, p. 782-790, Aug 2004.

TELENGA, E. D.; TIDEMAN, S. W.; KERSTJENS, H. A.; HACKEN, N. H. *et al.* Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. **Allergy**, 67, n. 8, p. 1060-1068, Aug 2012.

VAN RIJT, L. S.; LAMBRECHT, B. N. Dendritic cells in asthma: a function beyond sensitization. **Clin Exp Allergy**, 35, n. 9, p. 1125-1134, Sep 2005.

VASUDEVAN, A. R.; WU, H.; XYDAKIS, A. M.; JONES, P. H. *et al.* Eotaxin and obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, 91, n. 1, p. 256-261, Jan 2006.

WENZEL, S. E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. **Lancet**, 368, n. 9537, p. 804-813, Aug 26 2006.

WENZEL, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. **Nat Med**, 18, n. 5, p. 716-725, May 4 2012.

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

WHO. **Obesity and overweight. World Health Organization** 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 20/02/2022.

WOODRUFF, P. G.; KHASHAYAR, R.; LAZARUS, S. C.; JANSON, S. *et al.* Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. **J Allergy Clin Immunol**, 108, n. 5, p. 753-758, Nov 2001.

WU, T. D.; BRIGHAM, E. P.; MCCORMACK, M. C. Asthma in the Primary Care Setting. **Med Clin North Am**, 103, n. 3, p. 435-452, May 2019.

ZHAO, J.; LLOYD, C. M.; NOBLE, A. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling. **Mucosal Immunol**, 6, n. 2, p. 335-346, Mar 2013.

## ANEXOS

### FATORES DE RISCO, BIOMARCADORES E ENDOFENOTIPOS DA ASMA GRAVE

Registro do paciente:

\_\_\_\_\_

### FATORES DE RISCO, BIOMARCADORES E ENDOFENOTIPOS DA ASMA GRAVE

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

RG do Smart \_\_\_\_\_ Ordem de Serviço do Smart \_\_\_\_\_

#### 1. Check list inicial

##### Critérios para remarcar o dia da avaliação

|                                                      |  |
|------------------------------------------------------|--|
| Infecção atual ou nas últimas 4 semanas              |  |
| Exacerbação da asma ou nas últimas 4 semanas         |  |
| Exacerbação da rinite ou nas últimas 4 semanas       |  |
| Utilizou o beta 2 de longa ação nas últimas 12 horas |  |
| Utilizou antialérgico.Qual? _____                    |  |
| Não está em jejum de 12 horas                        |  |
| Pressão arterial sistólica $\geq 160$ mmHg           |  |
| Pressão arterial diastólica $\geq 100$ mmHg          |  |

Assinatura:

#### 2. Checklistfinal

- ( ) Termo de consentimento livre e esclarecido
- ( ) Critérios de inclusão e exclusão
- ( ) Coleta de sangue
- ( ) Coleta de fezes
- ( ) Coleta de urina
- ( ) ECG
- ( ) ACQ
- ( ) AQLQ
- ( ) Espirometria
- ( ) PFIN ePFIO
- ( ) Avaliação clínica\Ficha clínica
- ( ) Teste alérgico cutâneo
- ( ) Raio X
- ( ) Questionário de qualidade de vida e refluxo gastroesofágico
- ( ) Questionário de qualidade de vida relacionada a rinite
- ( ) Questionário de sonolência
- ( ) Checagem da qualidade de uso dos dispositivos inalatórios
- ( ) Exposição passiva ao tabagismo
- ( ) Questionário de Evento Adverso
- ( ) Questionário de Nutrição
- ( ) Questionário de Saúde Mental
- ( ) Avaliação Odontológica

#### Imunologia

- ( ) Coleta de sangue
- ( ) Citologianasal
- ( ) Escarro induzido

**3. Eventos adversos ocorridos durante os procedimentos da pesquisa:** (0)não (1)sim

---

---

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

## TESTE ALÉRGICO CUTÂNEO

*ProAR - Núcleo de Excelência em Asma  
da Universidade Federal da Bahia*

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

Registro: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

## TESTE ALÉRGICO CUTÂNEO

## Controle positivo

## Controle negativo

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

RESULTADO: ☐ POSITIVO ☐ NEGATIVO

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

**Digitado por:**

## EXAMES REALIZADOS NO ESTUDO

*ProAR - Núcleo de Excelência em Asma  
da Universidade Federal da Bahia*

Eu, \_\_\_\_\_

Afirmo ter recebido do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia os seguintes exames realizados no estudo de Fatores de Risco, Biomarcadores e Endofenotipos da Asma Grave.

- ☐ Espirometria
- ☐ Teste alérgico
- ☐ Eletrocardiograma
- ☐ Exames laboratoriais – Faculdade de Farmácia
- ☐ Exames Laboratoriais – HUPES
- ☐ Raio X
- ☐ Citologia nasal
- ☐ Citologia do escarro

Data:    /\_\_\_/\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

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

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

**Procedimentos do Estudo:**

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

Examinaremos a frequência de variações dos genes para tentar identificar características genéticas que predisõem à asma grave. Os genes investigados incluirão os que relacionam-

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

#### **Segurança dos procedimentos e eventual desconforto:**

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

demorada e cansativa. Alguma pergunta pode ser difícil de responder ou lhe deixar encabulado(a). Você pode se recusar a responder a qualquer uma delas.

**Voluntariedade e Proteção Individual:**

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se quiser participar, deverá assinar este formulário e manter uma cópia com você. Se você mudar de idéia durante a pesquisa, poderá sair a qualquer momento. Sua decisão não comprometerá, em hipótese alguma, o cuidado e atenção que você recebe da equipe de saúde da UFBA. As suas despesas de transporte e alimentação relacionadas à participação neste projeto serão reembolsadas. Será assegurada a todos os participantes deste projeto de pesquisa a assistência e o acompanhamento aos problemas de saúde relacionados à asma, bem como a quaisquer problemas decorrentes dos procedimentos realizados no estudo, nas unidades do Sistema Único de Saúde que participam do projeto (Centro de Saúde Carlos Gomes, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos e Hospital Especializado Octávio Mangabeira). Ademais, está prevista indenização por parte da instituição responsável pelo desenvolvimento do projeto (Universidade Federal da Bahia) no caso de qualquer dano decorrente dos procedimentos da pesquisa.

**Confidencialidade e Controle:**

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

**Consentimento:**

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

|               |                                                        |                                |
|---------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
| _____<br>Data | _____<br>Assinatura do Paciente ou Representante Legal | _____<br>Nome do Paciente      |
| _____<br>Data | _____<br>Assinatura da Testemunha                      | _____<br>Nome da<br>Testemunha |
| _____<br>Data | _____<br>Assinatura do Investigador                    | _____<br>Nome do Investigador  |

## AUTORIZAÇÃO PARA ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

Autorização para armazenamento de amostras  
Conforme resolução CNS 441 de 12 de maio de 2011

Por favor, leia cuidadosamente as declarações abaixo e pense sobre a sua escolha:

A permissão para que as amostras do seu sangue seja guardada é voluntária. Você pode decidir em ter ou não as amostras armazenadas para avaliações futuras e ainda assim participar desse ou de qualquer outro estudo.

Se você decidir agora que suas amostras podem ser armazenadas para estudos futuros, você pode mudar de opinião a qualquer momento. Você deverá, apenas, entrar em contato com o médico coordenador do estudo, Dr Álvaro Cruz, 3013-8462 ou com a enfermeira do estudo, Enfa. Juliana Viana, e informar que você não quer mais que suas amostras sejam usadas para estudos futuros e assim suas amostras não mais serão usadas.

Suas amostras de sangue somente serão usadas em estudos aprovados pelos órgãos regulatórios apropriados, incluindo Comitê de Ética em Pesquisa e o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, e também após você ter lido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, a cada estudo que for realizado, para que você autorize o uso das amostras de seu sangue.

1. Após ler e entender as condições descritas acima, Eu concordo que o material não utilizado das minhas amostras de sangue armazenada sejam utilizados para pesquisas relacionadas a biomarcadores e endofenotipos da asmagrave.

( ) Sim ( ) Não

2. Após ler e entender as as condições descritas acima, Eu concordo que um tubo de 9mL de sangue será coletado a mais, com o propósito de ser centrifugado e armazenado em forma de soro para ser utilizado em pesquisas futuras relacionadas a biomarcadores e endofenotipos da asmagrave.

( ) Sim ( ) Não

## FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Iniciais e registro do paciente \_\_\_\_\_

**NÚCLEO DE EXCELÊNCIA EM ASMA – ESTUDO DOS FENÓTIPOS DA ASMA GRAVE**  
**FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA (casos)**

**1. Identificação e dados sociodemográficos.**

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

**1.1 Estado Civil:**

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

**1.2 Endereço do paciente:** \_\_\_\_\_

Ponto de Referência: \_\_\_\_\_

Telefone fixo: \_\_\_\_\_

Telefone celular: \_\_\_\_\_

Apelido: ( 9)NA

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

**1.3 Cor ou raça referida.**

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

**1.4 Escolaridade:**

Até que série estudou? \_\_\_\_\_(série do primário; ginásio; ensino médio)

(0)analfabeto

(1)primário incompleto

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

(3) ginásio incompleto

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

(5) 2º grau incompleto

(6) 2º grau completo ( 1º ao 3º ano)

(7)superior incompleto

(8) superior completo ou mais

## 2. Critérios de inclusão e exclusão no estudo.

### 2.1 Critérios de inclusão:

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

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

### 2.2 Critérios de exclusão:

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

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

**Assinatura** \_\_\_\_\_

## 3. Histórico clínico

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

#### 4. Antropometria/ dados vitais:

Dados coletados no dia da assinatura do TCLE    Data da coleta dos dados    /    /

| Procedimento                                  | Valores | Rubrica do observador |
|-----------------------------------------------|---------|-----------------------|
| PA sistólica (555-não mensurado)              |         |                       |
| PA diastólica (555-não mensurado)             |         |                       |
| Frequência Cardíaca (555-não mensurado)       |         |                       |
| Frequência Respiratória (99-não mensurado)    |         |                       |
| Saturação de O2 (555.55-não mensurado)        |         |                       |
| Altura (5.555-não mensurado)                  |         |                       |
| Circunferência quadril (555.55-não mensurado) |         |                       |

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

|                                                                                                                              |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Peso (555.555-não mensurado)                                                                                                 |  |  |
| IMC (555.555-não mensurado)                                                                                                  |  |  |
| Circunferência abdominal (555.55-não mensurado)                                                                              |  |  |
| Circunferência pescoço (555.55-não mensurado)                                                                                |  |  |
| PFIO (Pico de fluxo inspiratório)                                                                                            |  |  |
| PFIN (Pico de fluxo inspiratório nasal)                                                                                      |  |  |
| <b>Bioimpedância:</b><br>( 0 )abaixo(-)      ( 1 ) saudável(0)<br>( 2)acima(+)      ( 3 )<br>obeso(++)( 9 )<br>não mensurado |  |  |

#### 5. Raio X do torax:

solicitado no dia da assinatura do TCLE:      ( 0 ) não      (1)sim  
 normal ou quase normal      ( 0 ) não      (1)sim      (2)aguardando  
 data de realização do exame: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      resultado

##### 5.1 Tomografia de tórax compatível com asma

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

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

Outros exames: ( 0 ) não ( 1 ) sim

Se sim, especificar \_\_\_\_\_

**6. Idade de início dos sintomas da asma:** \_\_\_\_\_ (99) não sabe

**6.1 Avaliação do controle da asma nas quatro últimas semanas:**

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

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

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

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

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

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

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

( 0 ) não ( 1 ) sim Qual? \_\_\_\_\_ ( 9 ) NA

**6.7 Fogão de lenha:**

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

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

Qual \_\_\_\_\_ quantos anos? \_\_\_\_ (99) NA

Qual \_\_\_\_\_ quantos anos? \_\_\_\_ (99) NA

**6.9 Fumo ativo:**

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

( 1) atual                      ( 2) pregresso

nº cigarros por dia \_\_\_\_\_ (999) NA

nº de anos de tabagismo \_\_\_\_\_ (999) NA      anos/maço: \_\_\_\_\_ (999.99) NA

**6.10 Fumo passivo:**

( 0 ) não                      ( 1) sim

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

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

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

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

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

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

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

( 0 ) Não (Rinite leve)

( 1 ) Sim (Moderada\grave)

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

( 0 )Não (Rinite persistente)

( 1 )Sim (Rinite intermitente)

**9.2 Medicação em uso regular para rinite nos últimos 3 meses**

- |                  |               |         |
|------------------|---------------|---------|
| 1. Budesonida    | _____mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 2. Beclometasona | _____mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 3. Fluticasona   | _____mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 4. Mometasona    | _____mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 5. Ciclesonida   | _____mcg/ dia | ( 9 )NA |

**9.3 Adesão ao tratamento da rinite no último mês (>70% das doses utilizadas nas últimas semanas)**

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

**10. Refluxo gastroesofágico**

Paciente tem sintomas sugestivos de refluxo gastroesofágico?

(0)não, NA no próximo item, em 10.1, 10.2 e pule para 11) (1)sim

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

**10.1 Medicação em uso regular para RGE nos últimos 3 meses**

- |                |             |         |
|----------------|-------------|---------|
| 1. Omeprazol   | _____mg/dia | ( 9 )NA |
| 2. Ranitidina  | _____mg/dia | ( 9 )NA |
| 3. Bromoprida  | _____mg/dia | ( 9 )NA |
| 4. Pantoprazol | _____mg/dia | ( 9 )NA |
| 5. Outros 1    | _____mg/dia | ( 9 )NA |
| 6. Outros 2    | _____mg/dia | ( 9 )NA |

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

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

### 11. Comorbidades:

|                        |           |           |           |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 1. Osteoporose         | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |           |
| 2. HAS                 | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |           |
| 3. DM                  | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |           |
| 4. Dislipidemia        | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |           |
| 5. AIDS                | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |           |
| 6. Hipotireoidismo     | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |           |
| 7. Hipertireoidismo    | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |           |
| 8. Doença psiquiátrica | ( 0 ) não | ( 1 ) sim | QualNA(9) |
| 9. Doença autoimune    | ( 0 ) não | ( 1 ) sim | QualNA(9) |
| 10. Outros: _____      |           |           | NA(9)     |

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

|       |       |       |
|-------|-------|-------|
| _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ |

### 13. História de doença prévia

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

### 14. Histórico de infância

|                        |           |           |                 |
|------------------------|-----------|-----------|-----------------|
| Parto normal           | ( 0 ) não | ( 1 ) sim | ( 9 ) não sabe  |
| Aleitamento materno    | ( 0 ) não | ( 1 ) sim | ( 9 ) não sabe  |
| Número de irmãos _____ |           |           | ( 99 ) não sabe |

Morou em zona rural ( 0 ) não ( 1 ) sim ( 9 ) não sabe Qual: \_\_\_\_\_ ( 9 ) NA

Até qual idade: \_\_\_\_\_ (99) NA

### 15. História familiar

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

**16. Indivíduos que possam contactar o paciente:**

Indicou? ( 0 ) não ( 1 ) sim

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

Apelido: \_\_\_\_\_

Relação: \_\_\_\_\_

Telefonone: \_\_\_\_\_

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

Apelido: \_\_\_\_\_ Relação: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

**17. Indicação de pessoas que queiram participar da pesquisa:**

Indicou? ( 0 ) não ( 1 ) sim ( 2 ) aguardando retorno

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

Apelido: \_\_\_\_\_ Relação: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Controle: (0) Sadio (1) Asma intermitente

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

Apelido: \_\_\_\_\_ Relação: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Controle: (0) Sadio (1) Asma intermitente

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

Apelido: \_\_\_\_\_ Relação: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Controle: (0) Sadio (1) Asma intermitente

**OBSERVAÇÕES:** (0) não ( 1 ) sim

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

## CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM ASMA NO PROAR

**Classificação dos pacientes com ASMA acompanhados no ProAR:**

(Baseada na classificação de controle da GINA<sup>1</sup>, na proposta de definição de gravidade de experts reunidos na OMS<sup>2</sup> e na definição de asma refratária da ATS<sup>3</sup>)

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

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

**1. Classificação do controle adaptada da GINA<sup>1</sup>****(0) 1.1 Asma bemcontrolada**

- Sintomas controlados<sup>1</sup> e < 2 exacerbações ao ano.
- Uso de dose baixa de corticoide inalatório (< 1.000 mcg de fluticasona/dia ou equivalente)

☐**(0) 1.2 Asma parcialmente controlada**

- Sintomas parcialmente controlados<sup>1</sup> e < 2 exacerbações/ ano
- Uso de dose baixa de corticoide inalatório (< 1.000 mcg de fluticasona/dia ou equivalente)

☐**(1) 1.3 Asma NÃO controlada**

- Sintomas não controlados<sup>1</sup> e/ou  $\geq 2$  exacerbações/ ano
- Uso de qualquer dose de corticoide inalatório

☐**(9) Nenhuma das opções anteriores (sem classificação)**☐**2. Classificação do controle adaptada de experts da OMS<sup>2</sup>****(0) 2.1 Asma grave não tratada<sup>2</sup>**

- Sintomas pobremente controlados<sup>1</sup> e/ou  $\geq 2$  exacerbações ao ano
- Ausência de tratamento regular com corticóide inalatório nas últimas 4 semanas

☐**(1) 2.2 Asma grave de difícil tratamento<sup>2</sup>**

- Sintomas parcialmente/pobremente controlados<sup>1</sup> e/ou  $\geq 2$  exacerbações ao ano
- Uso de subdose de tratamento com corticóide inalatório (< 1000 mcg de fluticasona/dia ou equivalente)
- Uso inadequado do dispositivo inalatório
- Pouca adesão ao tratamento
- Exposição ambiental significativa
- Controle inadequado de co-morbidade que dificulta o controle da asma

☐☐**(2) 2.3 Asma grave resistente ao tratamento<sup>2</sup>****(0) 2.3.1 Asma controlada com dose elevada de medicação**

- Sintomas controlados
- Uso de dose elevada de corticoide inalatório ( $\geq 1000$  mcg de fluticasona/dia ou equivalente)
- Uso apropriado do dispositivo inalatório
- Boa adesão ao tratamento

**(1) 2.3.2 Asma refratária ou asma resistente ao tratamento** 

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

**(9) Não se aplica** **(9) Nenhuma das opções anteriores (sem classificação)** 

Data: \_\_\_\_\_ Médico: \_\_\_\_\_

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