



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LETÍCIA BALTIERI

EFEITOS DA PERDA DE PESO PRÉ-OPERATÓRIA E DA CIRURGIA  
BARIÁTRICA NA FUNÇÃO PULMONAR E NO PERFIL INFLAMATÓRIO  
SISTÊMICO E PULMONAR DE OBESOS ASMÁTICOS

*EFFECTS OF PREOPERATIVE WEIGHT LOSS AND BARIATRIC SURGERY IN  
PULMONARY FUNCTION AND SYSTEMIC AND PULMONARY INFLAMMATORY  
PROFILE OF ASTHMATICS OBESE*

CAMPINAS

2017

LETÍCIA BALTIERI

EFEITOS DA PERDA DE PESO PRÉ-OPERATÓRIA E DA CIRURGIA  
BARIÁTRICA NA FUNÇÃO PULMONAR E NO PERFIL INFLAMATÓRIO  
SISTÊMICO E PULMONAR DE OBESOS ASMÁTICOS

*EFFECTS OF PREOPERATIVE WEIGHT LOSS AND BARIATRIC SURGERY IN  
PULMONARY FUNCTION AND SYSTEMIC AND PULMONARY INFLAMMATORY  
PROFILE OF ASTHMATICS OBESE*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a  
obtenção do título de Doutora em Ciências.

*Thesis presented to the School of Medical Sciences of the University of  
Campinas as part of the requisites required to obtain a PhD in  
Sciences.*

ORIENTADOR: ELINTON ADAMI CHAIM  
CO-ORIENTADOR: LUIZ CLÁUDIO MARTINS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA  
ALUNA LETÍCIA BALTIERI, E ORIENTADO PELO PROF. DR. ELINTON ADAMI CHAIM.

---

CAMPINAS

2017

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** FAPESP, 2014/06293-2

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0073-0287>

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

Baltieri, Leticia, 1988-  
B217e Efeitos da perda de peso pré-operatória e da cirurgia bariátrica na função pulmonar e no perfil inflamatório sistêmico e pulmonar de obesos asmáticos / Leticia Baltieri. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Elinton Adami Chaim.

Coorientador: Luiz Claudio Martins.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Obesidade. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Asma. 4. Adipocinas. 5. Inflamação. 6. Espirometria. 7. Qualidade de vida. I. Chaim, Elinton Adami, 1957-. II. Martins, Luiz Claudio. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Effects of preoperative weight loss and bariatric surgery in pulmonary function and systemic and pulmonary inflammatory profile of asthmatics obese

**Palavras-chave em inglês:**

Obesity

Bariatric surgery

Asthma

Adipokines

Inflammation

Spirometry

Quality of life

**Área de concentração:** Fisiopatologia Cirúrgica

**Titulação:** Doutora em Ciências

**Banca examinadora:**

Elinton Adami Chaim [Orientador]

Marco Aurélio Santo

Eli Maria Pazzianotto Forti

José Dirceu Ribeiro

Everton Cazzo

**Data de defesa:** 13-07-2017

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Cirurgia

---

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

LETÍCIA BALTIERI

---

---

Orientador(a): Prof. Dr. Elinton Adami Chaim

Co-orientador(a): Prof. Dr. Luiz Claudio Martins

---

---

**MEMBROS:**

---

1. Prof. Dr. Elinton Adami Chaim
  2. Prof. Dr. Marco Aurélio Santo
  3. Profa. Dra. Eli Maria Pazzianotto Forti
  4. Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro
  5. Prof. Dr. Everton Cazzo
- 

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno

---

Data: 13 de julho de 2017

---

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Cláudio (*in memorian*) e Valdete, minha fonte de inspiração e apoio, pelo alicerce firme para construção da minha vida profissional.

*The two most important days  
in your life are the day you are born  
and the day you find out why (Mark Twain).*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida, saúde, disposição e entusiasmo de seguir em frente todos os dias.

Aos meus pais Cláudio G. Baltieri (*in memoriam*) e Valdete Ap. Kühn Baltieri, pelo apoio contínuo por todos esses anos, pelo incentivo a alcançar caminhos cada vez mais distantes em busca do conhecimento, pelos ensinamentos e conselhos diários e por me darem a base necessária para subir cada degrau. À minha mãe, pela presença física em todos os momentos de alegria, de tristeza, de insegurança, de tomada de decisões, por ser minha amiga e companheira, meu exemplo de força e amor.

Aos meus avós Maria Conceição Marin Kühn e Osvaldo A. Kühn, pelo exemplo de vida e pela torcida constante por mim.

Aos meus familiares e amigos, pelo apoio, conselhos e incentivos.

Ao Prof. Dr. Elinton Adami Chaim pela orientação, pelo enorme aprendizado obtido nestes anos e pelo exemplo de profissional dedicado e ético.

Ao Prof. Dr. Luiz Claudio Martins pela co-orientação, por compartilhar o extenso conhecimento, pela atenção com os detalhes e pela dedicação à profissão e neste trabalho.

À equipe do Ambulatório de Cirurgia e da enfermagem do Hospital de Clínicas da UNICAMP pelo acolhimento, auxílio, paciência e disposição durante o período de coleta de dados.

Às colegas doutorandas do Ambulatório de Cirurgia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, Débora Aparecida de Oliveira Modena e Renata Cristina Gobato, pelo conhecimento compartilhado, pelo companheirismo, pela amizade, parceria, apoio, conselhos e suporte em todos os momentos em que hesitei.

À Prof. Dra. Sarah Monte Alegre e ao biólogo Dr. Aglécio Luiz de Souza por cederem o laboratório Unidade Metabólica da UNICAMP para execução dos procedimentos, orientação, paciência, auxílio e intensa colaboração no projeto.

Ao Prof. Dr. Edson Antunes, à bióloga Dra. Glaucia Coelho de Mello por cederem o Laboratório do Trato Urogenital e Resposta Inflamatória da UNICAMP para análise e execução dos procedimentos, pelo enorme auxílio, pelo aprendizado e conhecimentos adquiridos nesta outra área de atuação. Aos alunos do laboratório, Diana Majolli André, Edith

Bastos Gandra Tavares e Marina Ciarallo Calixto pelo acolhimento, pela paciência e pela ajuda valiosa neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira e à equipe do Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício da UNINOVE-SP pela parceria e colaboração neste trabalho com a análise do material coletado, pelas orientações e aprendizado.

À toda equipe do Laboratório de Coleta do Hospital de Clínicas da UNICAMP pelo auxílio na coleta de sangue dos pacientes da pesquisa.

À toda equipe do Laboratório de Função Pulmonar do Hospital de Clínicas da UNICAMP pela gentileza e auxílio na realização da espirometria dos pacientes da pesquisa.

Ao Departamento de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP pelo apoio oferecido com os resultados da pesquisa.

À equipe de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da FCM da UNICAMP pela eficiência e pela atenção com que o suporte aos alunos é oferecido.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão do auxílio à pesquisa e consequente aquisição do material necessário para a conclusão desta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

Aos pacientes da pesquisa que confiaram nos profissionais envolvidos, que seguiram e cumpriram com êxito a tão difícil tarefa a eles atribuída, pela disposição e dedicação com a pesquisa.

À banca de qualificação, Prof. Dr. Marcos Mello Moreira e Prof. Dr. Everton Cazzo, e de defesa, Profa. Dra. Eli Maria Pazzianotto-Forti, Prof. Dr. Marco Aurélio Santo, Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro e Prof. Dr. Everton Cazzo, pela leitura cuidadosa do material, pelas sugestões valiosas e colaboração na finalização desta pesquisa.

Enfim, esta tese de doutorado só pode ser concluída graças ao trabalho em conjunto de pessoas competentes, dedicadas ao conhecimento e dispostas a ajudar e compartilhar.

A vocês, meu eterno agradecimento.

## RESUMO

**Introdução:** A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, sendo associada à hiperresponsividade que levam a episódios de sibilos, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse. O indivíduo obeso tem maiores chances de desenvolver asma em comparação aos eutróficos, porém o exato mecanismo ainda é incerto e diversas hipóteses tem sido levantadas, como a hipótese inflamatória, relacionada à liberação de mediadores inflamatórios secretados pelo tecido adiposo. **Objetivo:** avaliar a prevalência da asma nos obesos grau II e III e avaliar longitudinalmente os efeitos da perda de peso nestes pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, no que se refere à função pulmonar, a qualidade de vida e sintomatologia, o processo inflamatório local e sistêmico. **Método:** O estudo avaliou pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico) com diagnóstico de asma, exceto tabagistas. Os pacientes foram avaliados no momento da entrada no grupo (T1), logo antes da cirurgia bariátrica (após perda de peso inicial – T2), após seis meses da cirurgia (T3), e após 12 meses da cirurgia (T4). Foram medidos: dados antropométricos, teste de função pulmonar por espirometria com e sem o uso de broncodilatador, dosagem dos marcadores inflamatórios sistêmicos por meio de coleta de sangue, dosagem dos marcadores inflamatórios locais por meio da coleta do escarro induzido, qualidade de vida pelo questionário AQLQ(S) (Qualidade de vida em asma com atividades padronizadas) e sintomatologia pelo questionário ACT (Questionário sobre o controle da asma). **Resultados:** A prevalência de asma no estudo foi de 4,57% em uma amostra de 4.791 obesos. Participaram integralmente do estudo 21 pacientes. Quanto ao perfil bioquímico e hemograma, houve aumento significativo do colesterol HDL (p-valor=0,0261) e redução dos componentes da série vermelha ao longo do tempo (p-valor<0,05). Em relação à análise do perfil inflamatório pulmonar, houve: aumento da adiponectina no T3 (p-valor=0,0345), redução da IL-6 (p-valor=0,0002), IL-8 (p-valor=0,0005), leptina (p-valor=0,0001), TNF- $\alpha$  (p-valor=0,0036) e PCR (p-valor=0,0010). Em relação à inflamação sistêmica, houve redução do TNF- $\alpha$  (p-valor<0,0001) e da PCR (p-valor=0,0417). Em relação a contagem de células, houve redução significativa no total de leucócitos no escarro após um ano de cirurgia bariátrica (p-valor=0,0077) e redução dos monócitos do sangue no decorrer do tempo (p-valor=0,0232). Quando observamos os valores da mediana do percentual predito das variáveis espirométricas, o VEF<sub>1</sub>, o PFE, o FEF25-75% e a CVIF do T1 estiveram abaixo de 80% do previsto, sendo que o PFE e o FEF25-75% não normalizaram após uso do broncodilatador. No entanto, após um ano de cirurgia bariátrica, todas as medidas espirométricas pós-broncodilatador estiveram acima de 80% do predito. Houve também melhora no controle da asma e na qualidade de vida em todos os domínios ao longo do tempo. **Conclusão:** Houve prevalência de asma de 4,57% na população estudada e houve melhora da qualidade de vida e da sintomatologia da asma após perda de peso, bem como no perfil inflamatório sistêmico e local e na função pulmonar.

**Palavras-chave:** Obesidade. Cirurgia Bariátrica. Asma. Adipocinas. Inflamação. Espirometria. Qualidade de Vida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways and is associated with hyperresponsiveness leading to episodes of wheezing, dyspnea, chest tightness and coughing. The obese individual is more likely to develop asthma in comparison to eutrophic, but the exact mechanism is still uncertain and several hypotheses have been raised, such as the inflammatory hypothesis, related to the release of inflammatory mediators secreted by adipose tissue. **Objective:** to evaluate the prevalence of asthma in obese patients (grade II and III), and longitudinally evaluate the effects of weight loss in these patients submitted to bariatric surgery, regarding pulmonary function, quality of life and symptomatology, local and systemic inflammatory process. **Method:** The study evaluated patients undergoing bariatric surgery (gastric bypass) with diagnosis of asthma, except smokers. The patients were evaluated at the time of entry into the group (T1), just before bariatric surgery (after initial weight loss - T2), after six months of surgery (T3), and after 12 months of surgery (T4). The following were measured: anthropometric data, pulmonary function test by spirometry with and without the use of a bronchodilator, dosage of systemic inflammatory markers by means of blood collection, local inflammatory markers dosing by induced sputum collection, quality of life by questionnaire AQLQ (S) (Quality of life in asthma with standardized activities) and symptomatology by the ACT questionnaire (Asthma Control Questionnaire). **Results:** The prevalence of asthma in the study was 4.57% in a sample of 4,791 obese subjects. Twenty-one patients participated in the study. As for the biochemical profile and hemogram, there was a significant increase in HDL-cholesterol (p-value=0.04) and reduction of red series components over time (p-value<0.05). In relation to the analysis of the pulmonary inflammatory profile, there was an increase in adiponectin in T3 (p-value=0.0345), reduction of IL-6 (p-value=0.0002), IL-8 (p-value=0.0001), TNF- $\alpha$  (p-value=0.0036) and PCR (p-value=0.0010). In relation to systemic inflammation, there was a reduction of TNF- $\alpha$  (p-value <0.0001) and of CRP (p-value=0.0417). In relation to cell counts, there was a significant reduction in total sputum leukocytes after one year of bariatric surgery (p-value=0.0077) and reduction of blood monocytes over time (p-value=0.0232). When we observed the median values of the predicted percentage of the spirometric variables, FEV<sub>1</sub>, EPF, FEF25-75% and IFVC of T1 were below 80% predicted, with EPF and FEF25-75% not normalizing after use of the bronchodilator. However, after one year of bariatric surgery, all post-bronchodilator spirometric measurements were above 80% of predicted. There was also improvement in asthma control and quality of life in all domains over time. **Conclusion:** There was a prevalence of asthma of 4.57% in the study population and there was improvement in the quality of life and symptomatology of asthma after weight loss, as well as in the systemic and local inflammatory profile and in the pulmonary function.

**Key-words:** Obesity. Bariatric Surgery. Asthma. Adipokines. Inflammation. Spirometry. Quality of Life.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação internacional da obesidade baseado no IMC	16
Quadro 2 - Indicadores referenciais da razão cintura/quadril direcionados à identificação do risco para a saúde	17
Quadro 3 - Lista de doenças associadas à obesidade (Fonte: Brasil. Ministério da Saúde)	20
Quadro 4 - Componentes da Síndrome Metabólica sugeridos pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica	21
Figura 1 - Fatores envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina no obeso (Fonte: Speretta et al., 2014).	22
Figura 2 - Prevalência de sintomas de asma em indivíduos entre 18 e 45 anos em 70 países	26
Figura 3 - Representação das isoformas da adiponectina e concentrações relacionadas ao gênero	29
Figura 4 - Fluxograma do estudo.	40
Figura 5 - Diagrama de coleta de dados no decorrer do tempo	42
Figura 6 - Centrífuga e amostras de sangue após separação	44
Figura 7 - Rotina de coleta, processamento e armazenamento do escarro	45
Figura 8 - Contagem total de células na Câmara de Neubauer utilizando microscópio	47
Figura 9 - Lâminas coradas para contagem diferencial em microscópio	47
Figura 10 - Adipocinas e mediadores inflamatórios do escarro	56
Figura 11 - Adipocinas e mediadores inflamatórios do sangue	57

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características da amostra, valores expressos em mediana (mínimo e máximo). 51
- Tabela 2** – Perfil bioquímico e hemograma da amostra, valores expressos em mediana (mínimo e máximo). 54
- Tabela 3** – Medidas de função pulmonar pré e pós-broncodilatador nos três momentos, valores expressos em mediana (mínimo e máximo), bem como os valores absolutos e percentual do predito. 55
- Tabela 4** - Contagem de células no escarro e no sangue, valores expressos em mediana (mínimo e máximo). 58
- Tabela 5** - Qualidade de vida e sintomas relacionados à asma. Valores expressos em mediana (mínimo e máximo). 59

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AQLQ(S)	<i>Standardized Quality of Life Questionnaire</i>
CC	Circunferência da Cintura
CQ	Circunferência do Quadril
CVF	Capacidade Vital Forçada
CVIF	Capacidade Vital Inspiratória Forçada
CVL	Capacidade Vital Lenta
DTT	Ditiotreitol
FEF	Fluxo Expiratório Forçado
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HC	Hospital de Clínicas
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i> (Tampão Fosfato-Salino)
PCR	Proteína C-Reativa
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
PFI	Pico de Fluxo Inspiratório
RCQ	Relação Cintura/Quadril
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

## SUMÁRIO

REVISÃO DA LITERATURA.....	16
1. Definição da obesidade .....	16
2. Epidemiologia e etiologia da obesidade.....	18
3. Consequências da obesidade .....	19
3.1. Musculoesqueléticas.....	20
3.2. Endócrinas/metabólicas.....	21
3.3. Oncológicas.....	22
3.4. Psicológicas.....	23
3.5. Neurológicas.....	23
3.6. Cardiovasculares .....	24
3.7. Doenças respiratórias .....	24
4. Definição da asma .....	25
5. Epidemiologia da asma .....	26
6. Diagnóstico e tratamento da asma.....	27
7. Associação Obesidade x Asma .....	28
8. Ação dos hormônios e citocinas na asma relacionados à obesidade .....	29
8.1. Adiponectina .....	29
8.2. Leptina.....	30
8.3. Resistina .....	31
8.4. Interleucina-6 (IL6).....	31
8.5. Interleucina-8 (IL8).....	32
8.6. Proteína C-Reativa (PCR) .....	32
8.7. TNF- $\alpha$ .....	33
9. Os custos para o sistema de saúde.....	33
10. A cirurgia bariátrica, a perda de peso e influência no sistema respiratório.....	34
OBJETIVOS .....	36
MATERIAL E MÉTODO.....	37
1. Tipo do estudo e delineamento ético.....	37
2. Amostragem .....	37
2.1. Critérios de inclusão.....	37
2.2. Critérios de exclusão .....	38

3. Procedência dos voluntários.....	38
4. Normas do Grupo Multidisciplinar de Preparo Pré-operatório de Cirurgia Bariátrica do HC-UNICAMP.....	39
5. Prova de função pulmonar e diagnóstico da asma .....	40
6. Procedimentos de avaliação e medidas de desfecho .....	41
6.1. Coleta de dados antropométricos .....	42
6.2. Coleta dos marcadores do perfil inflamatório sistêmico .....	43
6.3. Coleta dos marcadores do perfil inflamatório local .....	44
6.4. Contagem de células.....	46
6.5. Qualidade de Vida.....	48
6.6. Sintomas da asma .....	48
7. Análise estatística.....	49
RESULTADOS.....	50
DISCUSSÃO.....	60
LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	68
CONCLUSÃO .....	70
REFERÊNCIAS .....	71
APÊNDICES.....	90
ANEXO 1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UNICAMP.....	90
ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	91
ANEXO 3. QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA EM ASMA COM ATIVIDADES PADRONIZADAS - AQLQ(S) .....	93
ANEXO 4. QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA (ASTHMA CONTROLE TEST – ACT) .....	98
ANEXO 5. LISTA DE PACIENTES DO ESTUDO .....	99

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Definição da obesidade

Obesidade, do latim *obesus*: corpulento, gordo. *Ēsus* é o particípio passado de *edere* (comer), com “ob” associado.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi proposto primeiramente pelo belga LAJ Quetelet<sup>1</sup>, em 1871. O índice é aceito universalmente como indicador de obesidade. Seu cálculo é simples e rápido por meio de fórmula matemática, porém a desvantagem é a impossibilidade de distinguir massa gorda de massa magra. O IMC é obtido a partir da divisão da massa em quilogramas pelo quadrado da altura em metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) e, a partir dele, foram estabelecidas algumas classificações, como apresentada no Quadro 1 sugerida pela *World Health Organization*<sup>2</sup> e pelas Diretrizes Brasileiras de Obesidade<sup>3</sup>.

A obesidade é definida<sup>4</sup> por um IMC maior ou igual a  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  e considerada de origem multifatorial, apresentando como prováveis causas a combinação de desequilíbrios genéticos, endócrinos, comportamentais, socioeconômicos, psicológicos e ambientais e em função deles, o aparecimento de várias comorbidades<sup>5</sup>.

**Quadro 1** – Classificação internacional da obesidade baseado no IMC.

Classificação	IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	Obesidade grau/classe	Risco de doença
<b>Magro ou baixo peso</b>	<18,5	0	Normal ou elevado
<b>Normal ou eutrófico</b>	18,5 a 24,9	0	Normal
<b>Sobrepeso ou pré-obeso</b>	25 a 29,9	0	Pouco elevado
<b>Obesidade</b>	30 a 34,9	I	Elevado
<b>Obesidade</b>	35 a 39,9	II	Muito elevado
<b>Obesidade grave</b>	$\geq 40$	III	Muitíssimo elevado

IMC: Índice de Massa Corporal

Fonte: *World Health Organization*<sup>2</sup> e Diretrizes Brasileiras de Obesidade<sup>3</sup>.

Além disso, uma outra medida aceita na literatura é a relação cintura/quadril (RCQ) que, na população brasileira, demonstrou associar-se a risco de comorbidades e doenças cardiovasculares. A RCQ pode ser calculada por meio da fórmula:  $RCQ = CC(cm)/CQ(cm)$ , sendo CC a circunferência da cintura e CQ a circunferência do quadril. A literatura<sup>6</sup> possui referências baseadas na RCQ para identificar a intensidade do risco de aparecimento e desenvolvimento de disfunções metabólicas crônicas de acordo com a idade e o gênero do avaliado (Quadro 2).

**Quadro 2** - Indicadores referenciais da razão cintura/quadril direcionados à identificação do risco para a saúde.

Magnitude de risco para saúde				
Idade	Baixo	Moderado	Alto	Muito Alto
<b>Mulheres</b>				
20-29	<0,71	0,71-0,77	0,78-0,82	>0,82
30-39	<0,72	0,72-0,78	0,79-0,84	>0,84
40-49	<0,73	0,73-0,79	0,80-0,87	>0,87
50-59	<0,74	0,74-0,81	0,82-0,88	>0,88
60-69	<0,76	0,76-0,83	0,84-0,90	>0,90
<b>Homens</b>				
20-29	<0,83	0,83-0,88	0,89-0,94	>0,94
30-39	<0,84	0,84-0,91	0,92-0,96	>0,96
40-49	<0,88	0,88-0,95	0,96-1,00	>1,00
50-59	<0,90	0,90-0,96	0,97-1,02	>1,02
60-69	<0,91	0,91-0,98	0,99-1,03	>1,03

Fonte: Tirapegui et al<sup>6</sup>.

Além disso, a medida da circunferência abdominal reflete melhor o conteúdo de gordura visceral que a RCQ e também se associa significativamente à gordura corporal total. É estabelecido como ponto de corte para risco cardiovascular aumentado a medida de

circunferência abdominal igual ou superior a 90 cm em homens e 80 cm em mulheres de acordo com o *International Diabetes Federation (IDF)*<sup>7</sup> para a América do Sul e Central e, superior a 102 cm em homens e 88 cm em mulheres de acordo com o *National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel III (ATP-III)*<sup>8</sup>.

Também existem outras formas de se avaliar a composição corporal e definir a obesidade, porém mais onerosas por necessitar de equipamentos específicos, como a ressonância nuclear magnética, tomografia computadorizada, bioimpedância, dentre outros.

## **2. Epidemiologia e etiologia da obesidade**

Atualmente, a obesidade tem sido considerada um problema de saúde pública, atingindo proporções epidêmicas. Em recentes estimativas da Organização Mundial da Saúde demonstram que em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos (39%) estavam acima do peso e, destes, mais de 600 milhões (13%) eram obesos<sup>2</sup>.

Esse aumento crescente da obesidade no mundo pode ser explicado pela alteração no estilo de vida no decorrer dos anos e o ambiente obesogênico, sendo que a diminuição nos níveis de atividade física e aumento na ingestão calórica (incluindo valor calórico total e composição da dieta) são os principais fatores ambientais determinantes da obesidade<sup>3</sup>. Além dos fatores ambientais, a obesidade pode ter outras etiologias, como alterações genéticas, endócrinas, socioeconômicas e psicológicas<sup>5</sup>.

Dentre as alterações genéticas, estão a obesidade monogênica, que inclui as alterações da leptina, receptor de leptina e sinalização da melanocortina; a obesidade poligênica que se trata da susceptibilidade resultante de fatores genéticos que podem se relacionar de forma complexa. Foram identificados mais de 430 genes e diversos marcadores genéticos envolvidos na obesidade<sup>9,10</sup>.

Além disso, a programação metabólica (*imprinting* metabólico) que ocorre ao nascimento pode determinar a obesidade na vida adulta, sendo constatado que indivíduos magros e obesos apresentam diferente composição de microbiota e tais composições, especialmente relacionadas à alimentação, ou seja, nutrição alterada durante períodos críticos de desenvolvimento, pode programar alterações na organogênese, desenvolvimento de tecidos e metabolismo, predispondo à obesidade e distúrbios metabólicos e cardiovasculares na vida adulta<sup>11</sup>.

Neste sentido, também, a maior prevalência da obesidade encontra-se na população de baixa renda e baixa escolaridade, devido ao baixo custo de alimentos com maior densidade energética. No decorrer dos anos, com a alteração evidente do estilo de vida, a população tem aumentado o consumo de alimentos com alta densidade calórica, alta palatabilidade e baixo poder sacietógeno. Estas características favorecem o aumento da ingestão alimentar. Além disso, as facilidades atuais e o avanço tecnológico contribuem para um estilo de vida inativo fisicamente. Sendo assim, o desequilíbrio energético gerado por alta ingestão e baixo gasto calórico contribui para o ganho de peso<sup>3</sup>.

### **3. Consequências da obesidade**

Por se tratar de uma doença de origem multifatorial e crônica, as repercussões da obesidade envolvem vários sistemas do organismo que são deteriorados silenciosamente ao longo da permanência da obesidade e, que em diversos estudos, são demonstradas associações. No Quadro 3 está resumida pelo Ministério da Saúde<sup>12</sup> a lista das 26 doenças que tem relação com a obesidade.

**Quadro 3** – Lista de doenças associadas à obesidade.

<b>Lista de doenças relacionadas à obesidade</b>
1. Diabetes tipo 2
2. Insuficiência cardíaca congestiva
3. Dorsalgia
4. Câncer de pâncreas
5. Embolia pulmonar
6. Acidente vascular cerebral
7. Câncer do endométrio
8. Leucemia
9. Doenças isquêmicas do coração
10. Câncer de tireoide
11. Câncer renal
12. Câncer de ovário
13. Hipertensão arterial
14. Mieloma múltiplo
15. Pancreatite
16. Câncer gástrico
17. Colelitíases e colecistites
18. Câncer de cólon
19. Câncer esofágico
20. Linfoma não-Hodgkin
21. Osteoartrites
22. Câncer de mama
23. Câncer da vesícula biliar
24. Câncer de reto
25. Asma
26. Câncer de pele (melanoma)

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde<sup>12</sup>

### **3.1. Musculoesqueléticas**

Há evidência de que o IMC elevado aumenta a prevalência de sintomas musculoesqueléticos<sup>13</sup>, devido ao estresse mecânico causado pela sobrecarga de peso nas articulações e pelo aumento de citocinas inflamatórias que aumentam a degradação da cartilagem articular<sup>14</sup>, sendo assim, a obesidade pode causar limitações físicas, alterações posturais e sobrecarga articular<sup>15</sup>, causando dores articulares e dificuldade na deambulação e realização de atividades de vida diária e, como consequência, maior propensão a quedas e maior incapacidade funcional após as mesmas<sup>16</sup>.

### 3.2. Endócrinas/metabólicas

Observada em conjunto com a obesidade, a Síndrome Metabólica (SM) se caracteriza por um conjunto de fatores de risco cardiovascular (Quadro 4) relacionados à deposição central da gordura e resistência à insulina<sup>8,17</sup>.

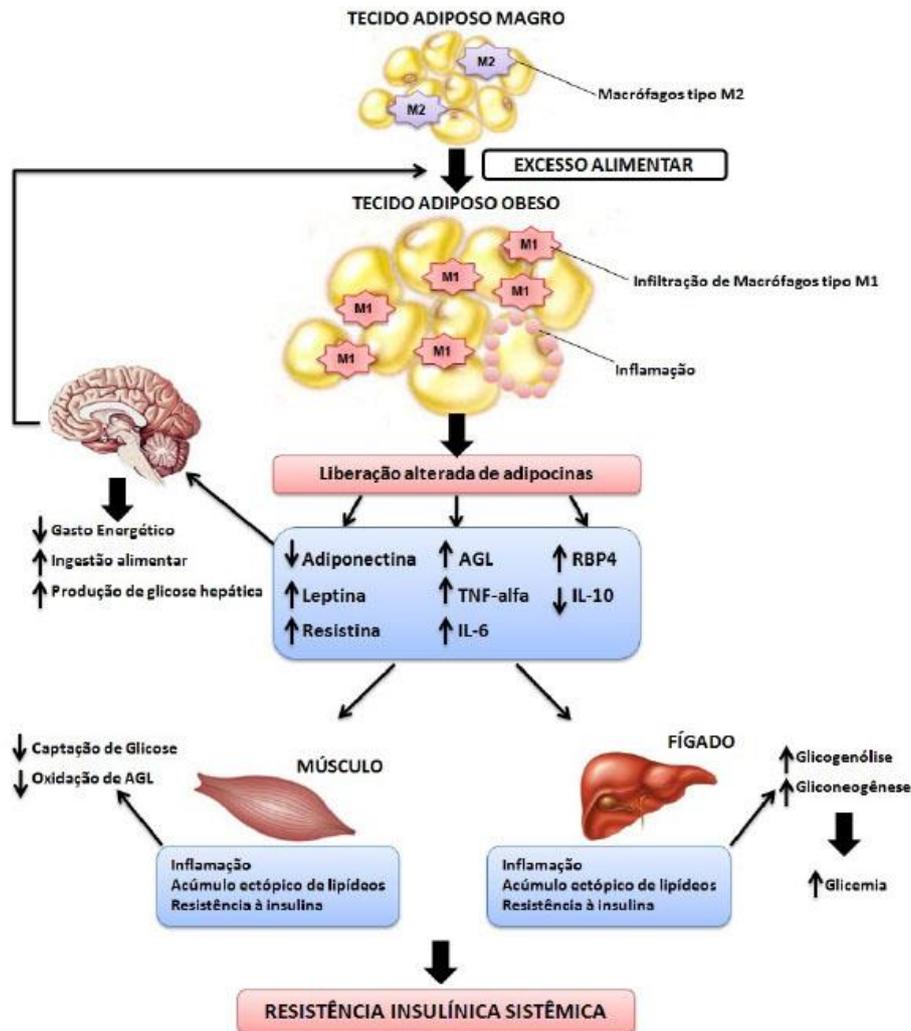
**Quadro 4** – Componentes da Síndrome Metabólica sugeridos pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica<sup>17</sup>

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL

HDL: *high density lipoprotein*

Anormalidades no metabolismo lipídico, também, são muito comumente observadas em pacientes obesos sendo que aproximadamente 60-70% dos pacientes obesos são dislipidêmicos. As anormalidades lipídicas incluem elevação sérica dos triglicérides (TG), VLDL (*very low-density lipoprotein*) e colesterol não-HDL (*high-density lipoprotein*). O aumento dos TG séricos deve-se principalmente ao aumento da produção hepática de VLDL. Os níveis de HDL são normalmente baixos e estão associados com o aumento dos TG no soro. Níveis de colesterol LDL (*low-density lipoprotein*) estão frequentemente menos alterados que outros marcadores metabólicos<sup>18,19</sup>.

O desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 está fortemente ligado à obesidade<sup>20</sup> pois o tecido adiposo libera citocinas pró-inflamatórias, ácidos graxos, hormônios e outros fatores ligados à resistência à insulina, tais fatores associados à disfunção de células beta pancreáticas, geram falha no controle da glicemia e estabelecimento da doença<sup>21</sup>, como demonstrado na Figura 1.



AGL: ácidos graxos livres; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina

**Figura 1** – Fatores envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina no obeso<sup>22</sup>.

### 3.3. Oncológicas

Em publicação da Organização Mundial da Saúde<sup>21</sup> cita-se a associação da obesidade com alguns tipos de cânceres de estudos previamente publicados, como o câncer endometrial

tipo I<sup>23</sup>, câncer ovariano<sup>24</sup> e câncer de mama<sup>25</sup>. O Instituto Nacional de Câncer (INCA)<sup>26</sup> cita a obesidade, além de outros, como fator de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal e, principalmente a obesidade visceral, caracterizada pela relação cintura/quadril aumentada tem maior relação com o câncer<sup>27</sup>.

### **3.4. Psicológicas**

Há evidências de que um papel da inflamação de baixo grau (aumento dos níveis de PCR) causada pela obesidade, principalmente obesidade abdominal, tenha associação na ansiedade e depressão<sup>28</sup>. Além do mais, há evidências de que uma doença pode levar a outra, ou seja, sintomas depressivos podem predizer obesidade<sup>29</sup>, bem como obesidade pode levar a sintomas depressivos<sup>30</sup>.

### **3.5. Neurológicas**

A elevação do IMC e consequentes distúrbios nas concentrações de lipídeos e lipoproteínas pode causar alterações neuroquímicas cerebrais e, tais alterações, podem levar a um comprometimento cognitivo tardio<sup>31</sup>.

Estudos demonstram também que a obesidade é fator de risco para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico na idade adulta jovem e esta associação pode ser parcialmente mediada por hipertensão, diabetes mellitus e colesterol, comorbidades que acompanham a obesidade<sup>32,33,34</sup>.

Além disso, alguns estudos observaram a associação entre obesidade e o pseudotumor *cerebri*, que é uma síndrome de pressão intracraniana aumentada sem ventriculomegalia, tumor ou massa intracraniana, produzindo sinais e sintomas de pressão intracraniana elevada, como dor de cabeça, fotofobia, náusea, zumbido pulsátil, obscuridades visuais transitórias, defeitos de campo visual, papiledema e perda visual. A associação deste pseudotumor com a

obesidade foi justificada devido à ação endócrina do tecido adiposo, o qual secreta muitas substâncias diferentes, desde as citocinas pró-inflamatórias à adiponectina. A apneia obstrutiva do sono, muitas vezes associada à obesidade, também tem sido associada independentemente com a incidência do pseudotumor *cerebri*, devido à hipóxia e a hipercapnia que resultam em vasodilatação cerebral, causando um aumento da pressão intracraniana<sup>35</sup>.

### **3.6. Cardiovasculares**

A obesidade e conseqüentemente as dislipidemias são fortes fatores de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC)<sup>36</sup>. A maior prevalência, extensão e gravidade de doença cardiovascular está entre a população de maior IMC<sup>21,37</sup>. Também há maior prevalência de hipertensão arterial na população com maior IMC, principalmente quando a circunferência abdominal está aumentada<sup>21,38</sup>.

### **3.7. Doenças respiratórias**

A obesidade grau III provoca grandes alterações na função pulmonar já demonstradas em alguns estudos por diversos motivos, sendo alguns deles, a deposição de gordura ao redor do tórax e abdome, a qual limita a movimentação do tórax<sup>39</sup> e altera a complacência pulmonar<sup>40,41</sup> podendo causar microatelectasias nas bases pulmonares<sup>42,43</sup>, além de redução da capacidade funcional<sup>39,44</sup> e do volume de reserva expiratório (VRE)<sup>45</sup>, a qual pode limitar a execução de simples atividades diárias, devido ao cansaço físico precoce. Além disso, a ocorrência de um estado inflamatório sistêmico de baixo grau provocado pelo tecido adiposo em excesso tem influência no parênquima pulmonar<sup>46</sup>, podendo provocar episódios de broncoespasmo.

Além do mais, a obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), a qual causa perda da qualidade do sono, sonolência diurna excessiva, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte<sup>47</sup>. A SAOS, quando grave, associa-se a morbidade e mortalidade cardiovasculares<sup>21</sup>.

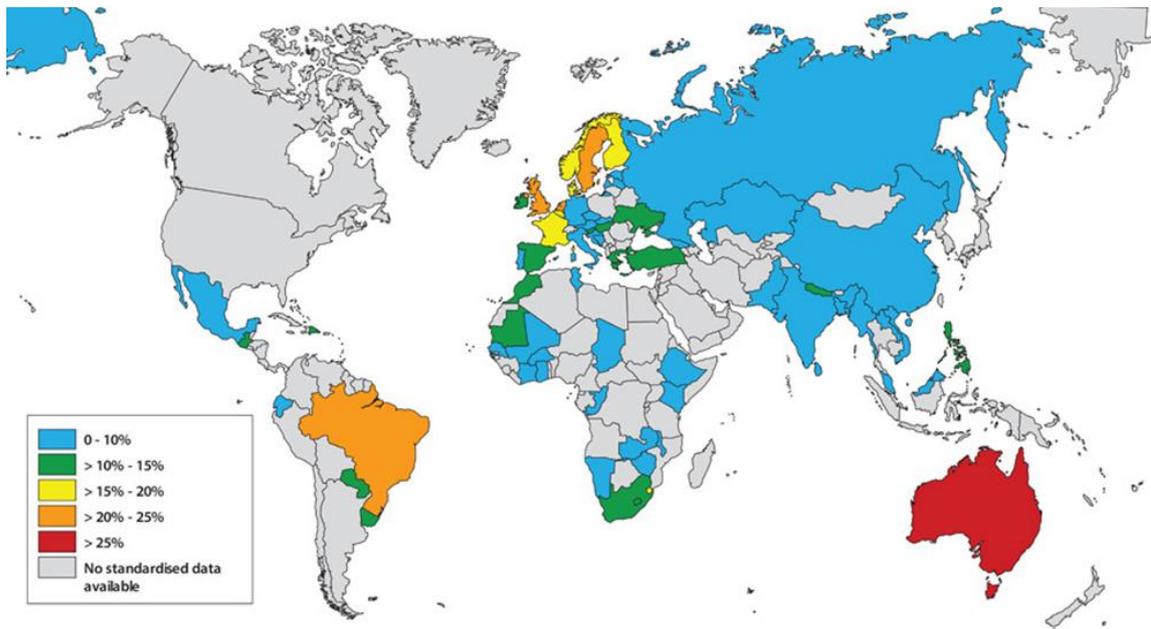
#### **4. Definição da asma**

De acordo com a *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*<sup>48</sup>, em sua atualização mais recente de 2017, a asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual atuam diversos elementos celulares. A inflamação crônica está associada à hiperresponsividade das vias aéreas que levam a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, sensação de opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. A obstrução do fluxo aéreo pode ser revertida espontaneamente ou com tratamento. A asma é definida por ter características clínicas, fisiológicas e patológicas específicas e inerentes, sendo o achado clínico mais comum a presença do sibilo na ausculta pulmonar. Fisiologicamente se caracteriza por episódios de obstrução do fluxo aéreo predominantemente na expiração e, patologicamente, caracterizada por inflamação das vias aéreas associadas à alterações estruturais<sup>48</sup>.

A asma possui componente genético e ambiental, mas os fenótipos não estão claramente definidos e a inflamação sistêmica causada pela obesidade pode ter grande influência no pulmão<sup>46,49-51</sup>

## 5. Epidemiologia da asma

Cerca de 300 milhões de indivíduos são afetados pela asma no mundo com frequente associação à rinite. A elevada frequência de asma em crianças atualmente sugere aumento da prevalência geral da asma nos próximos anos. O Brasil ocupa a oitava posição mundial em prevalência de asma<sup>52</sup>. A Figura 2 ilustra a prevalência de sintomas de asma nos adultos de 18 a 45 anos em 70 países<sup>53,54</sup>.



**Figura 2** – Prevalência de sintomas de asma em indivíduos entre 18 e 45 anos em 70 países, World Health Survey 2002-2003<sup>53,54</sup>.

De acordo com a *World Health Organization* (WHO)<sup>55</sup>, estima-se que 235 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de asma. Trata-se de um problema de saúde pública não somente de países de baixa renda, ocorre em todos os países, independentemente do nível de desenvolvimento, porém mais de 80% das mortes ocorrem em países de baixa e média renda.

As principais causas de mortes por doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs) em 2012 foram: doenças cardiovasculares (17,5 milhões de mortes, ou 46,2% das mortes por DCNTs), câncer (8,2 milhões, ou 21,7% mortes por DCNTs), doenças respiratórias, incluindo

asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (4 milhões, ou 10,7% das mortes por DCNTs) e diabetes (1,5 milhões, ou 4% de mortes por DCNTs)<sup>55</sup>.

Alguns fatores estão associados ao surgimento da asma: fatores ambientais (alérgicos, ocupacionais, ligados ao tabaco, infecções, poluição e dieta) e fatores internos (genéticos, relacionados ao gênero e à obesidade)<sup>48</sup>.

## **6. Diagnóstico e tratamento da asma**

O diagnóstico da asma é feito com base na sintomatologia e confirmado por provas de função pulmonar, como a espirometria e a medida do pico de fluxo expiratório, que promovem a avaliação da severidade da limitação do fluxo aéreo, sua reversibilidade e sua variabilidade<sup>48</sup>.

Devido à grande variabilidade de sintomas o exame físico de um paciente com asma pode ser normal caso ele não esteja em crise e, portanto, inespecífico. A presença do sibilo é indicativa de obstrução do fluxo aéreo, mas pode não estar presente em todos os casos.

Como o diagnóstico da asma é feito basicamente pelos sintomas e história clínica, o exame de função pulmonar pode confirmar e mostrar a gravidade da limitação do fluxo. A limitação do fluxo aéreo na espirometria é dada pela redução da relação  $VEF_1/CVF$  (volume expiratório forçado no 1º segundo/capacidade vital forçada) e a gravidade da limitação determinada pela redução percentual do  $VEF_1$  em relação ao previsto. Além disso, a limitação do fluxo aéreo é revertida com uso de broncodilatador de curta ação, sendo significativo um aumento do  $VEF_1$  em 200ml e 12% do valor pré-broncodilatador ou 200ml do valor pré-broncodilatador e 7% do valor previsto<sup>56</sup>.

No entanto, vale ressaltar, que uma prova de função pulmonar normal não exclui o diagnóstico de asma, pois pacientes com sintomas intermitentes tem exame normal em situações que não estão em crise.

## 7. Associação Obesidade x Asma

No estudo de Melo et al.<sup>57</sup> a prevalência da asma na população obesa foi de 18,5% em uma amostra de 363 obesos. Em uma meta-análise realizada por Beuther et al.<sup>58</sup> observa-se que o indivíduo obeso tem maiores chances de desenvolver asma em comparação aos eutróficos. Porém, o exato mecanismo para o desenvolvimento da asma no obeso ainda é incerto e diversas hipóteses tem sido levantadas para esta associação.

Uma das hipóteses é de origem mecânica, na qual, no indivíduo obeso, há compressão de vias aéreas de pequeno calibre pelo conteúdo abdominal, causando estreitamento e obstrução do fluxo aéreo<sup>59,60</sup>.

Já a hipótese inflamatória está relacionada à liberação de mediadores inflamatórios secretados pelo tecido adiposo denominados adipocinas, como a leptina, a adiponectina, o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), a Interleucina 6 e 8 (IL-6 e IL-8), o Inibidor do Ativador de Plasminogênio-1 (PAI-1), Proteína C-Reativa (PCR), entre outras. Estes fatores estão relacionados direta ou indiretamente à função imunológica, metabólica e cardiovascular, assim como a processos que contribuem na aterosclerose, hipertensão arterial, resistência à insulina, Diabetes Mellitus Tipo II (DM2), dislipidemias, alterações do sistema nervoso simpático e complicações respiratórias<sup>61,62</sup>.

Tais mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo contribuem para um estado de inflamação sistêmica de baixo grau e podem promover alterações na função pulmonar diretamente ou por via sistêmica, causando inflamação e fechamento prematuro de pequenas vias aéreas<sup>46,49,50</sup>. O aumento do tecido adiposo pode também influenciar na susceptibilidade para infecções pulmonares, aumento da inflamação pulmonar com exposição ambiental e exacerbação de obstrução de vias aéreas em doenças pulmonares preexistentes<sup>63</sup>.

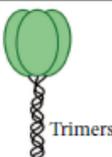
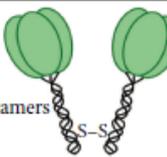
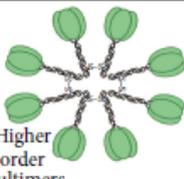
Sendo assim, a hiperresponsividade brônquica a um antígeno inalado pode gerar uma cascata inflamatória das vias aéreas e degranulação de mastócitos, ativação de células T e macrófagos alveolares, produção de citocinas e recrutamento e ativação de eosinófilos na via aérea e resultando em descamação epitelial<sup>64</sup>.

Dessa forma, abaixo, estão descritas as funções das citocinas pró e anti-inflamatórias, dos hormônios e proteínas envolvidas no processo da asma relacionada à obesidade que foram foco no presente estudo.

## 8. Ação dos hormônios e citocinas na asma relacionados à obesidade

### 8.1. Adiponectina

A adiponectina é um hormônio sensível à insulina que tem papel na inflamação inibindo os efeitos pró-inflamatórios das citocinas como o TNF $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral) e IL-6 (Interleucina-6) e também induz a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-1. A adiponectina também pode ter efeito pró-inflamatório que são manifestados em condições especiais, como na artrite reumatoide. Embora os adipócitos viscerais sejam sua fonte mais importante, as concentrações sistêmicas de adiponectina estão reduzidas na obesidade<sup>51</sup>.

	Low molecular wt.	Medium molecular wt.	High molecular wt.
	 Trimers	 Hexamers S-S	 Higher order multimers
Women	++	+++	+++
Men	++	+	+

**Figura 3** – Representação das isoformas da adiponectina e concentrações relacionadas ao gênero

A adiponectina sérica total, principalmente a de alto peso molecular (HMW), é mais elevada entre as mulheres do que os homens. Estas diferenças se desenvolvem durante a puberdade e são o resultado da inibição da produção de adiponectina HMW por testosterona circulante. Enquanto as isoformas de baixo peso molecular (LMW) e HMW da adiponectina dominam no soro de homens e mulheres, respectivamente, a isoforma de médio peso molecular (MMW) parece dominar no escarro sem qualquer diferença relacionada ao sexo nas concentrações. As isoformas de adiponectina MMW e HMW também dominam no fluido de revestimento do pulmão de ratos. Em geral, existe pouca correlação entre o sangue e as concentrações das vias aéreas de adiponectina total ou sua distribuição de isoformas, provavelmente porque na ausência de inflamação a adiponectina não atravessa facilmente a vasculatura pulmonar para acessar o pulmão<sup>65</sup>. Sendo assim, na obesidade, com a perda dos efeitos anti-inflamatórios da adiponectina e a presença de seus receptores no pulmão é possível que a obesidade contribua para a prevalência ou aumento da gravidade da asma<sup>51</sup>.

A adiponectina HMW se correlaciona inversamente com fatores de risco cardiovascular, como triglicérides e hipertensão, e diretamente com fatores cardioprotetores, como o colesterol HDL<sup>51</sup>.

## **8.2. Leptina**

A leptina é um hormônio produzido nos adipócitos e sua concentração é de 4 a 6 vezes maior no obeso do que no indivíduo eutrófico. A concentração sérica é aumentada nos processos infecciosos e inflamatórios. A leptina regula também o ciclo circadiano e está elevada cerca de 40-200% nas mulheres em relação a seus homólogos do gênero masculino<sup>51</sup>. Atua em neurônios específicos no cérebro, incluindo o hipotálamo, o mesencéfalo e o tronco cerebral, responsáveis pelo controle do peso por supressão da ingesta alimentar e aumento do

gasto energético. A leptina encontra-se aumentada na obesidade, levando a um paradoxo e a consequente descoberta da resistência à leptina, na qual o indivíduo obeso possui resistência à leptina, levando a um aumento da leptina circulante, porém baixa sensibilidade central<sup>66</sup>.

A leptina pode ser expressa por vários tipos celulares no pulmão humano, incluindo células epiteliais brônquicas e pneumócitos alveolares tipo II e macrófagos<sup>67,68</sup>. Contudo, as observações das concentrações de leptina nas vias respiratórias (medido em escarro ou lavado broncoalveolar) estão fortemente correlacionadas com as concentrações séricas de leptina<sup>69</sup>. Tais correlações também sugerem que, em contraste com a adiponectina, a leptina é prontamente transportada do sangue para o pulmão<sup>51</sup>.

### **8.3. Resistina**

A resistina é uma citocina pró-inflamatória e recebe este nome devido a sua capacidade de resistir à insulina<sup>51</sup>. Estudos em animais sugerem que a resistina pode induzir a inflamação, a angiogênese e a proliferação de células musculares lisas, processos que são relevantes para a patogênese da asma<sup>70,71</sup>. A proliferação de músculo liso vascular induzida pela resistina é inibida pela adiponectina<sup>72</sup>, o que mostra que não só as concentrações totais, mas também o equilíbrio de adipocinas pró e anti-inflamatórias são importantes.

### **8.4. Interleucina-6 (IL6)**

A IL-6 é uma glicoproteína constituída por 184 aminoácidos e pode ser sintetizada por uma grande variedade de células, incluindo monócitos, macrófagos, linfócitos, fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e algumas células tumorais<sup>73</sup>.

A IL-6 é uma importante reguladora da diferenciação das células T CD4+, e desempenha um papel importante na patogênese da asma. O bloqueio de IL-6R induziu apoptose de células T CD4+ no pulmão de ratos<sup>74</sup>. Níveis elevados de IL-6 no sangue foram

relatados em pacientes asmáticos, mesmo assintomáticos, porém significativamente maiores durante a crise<sup>75</sup>. Uma associação de IL-6 com um fator de risco para asma alérgica foi relatada no estudo do genoma, sugerindo que a IL-6 poderia ser um alvo para asma alérgica<sup>76</sup>.

### **8.5. Interleucina-8 (IL8)**

A IL-8 é uma citocina inflamatória que tem uma ação quimiotática para neutrófilos e linfócitos T. Os neutrófilos desempenham papéis importantes em muitas doenças inflamatórias. A migração de neutrófilos para o sítio inflamatório é fortemente regulada por quimiocinas específicas, como a IL-8. A IL-8 estimula a inflamação e está correlacionada com a extensão da inflamação neutrofílica<sup>77-79</sup>.

No estudo de Qiu et al.<sup>80</sup> foi observado um aumento no número de neutrófilos na mucosa brônquica durante a exacerbação da asma. Neste sentido, um estudo realizado durante tempestades de poeira na Ásia também identificou exacerbação das crises de asma durante o evento associada ao aumento das concentrações de IL-8 no sangue<sup>81</sup>.

### **8.6. Proteína C-Reativa (PCR)**

A PCR tem relação com a inflamação sistêmica e suas concentrações estão elevadas em algumas doenças crônicas inflamatórias e, além disso, pode ser preditora de outras doenças, suas concentrações sanguíneas aumentam na fase aguda de uma inflamação em decorrência de uma resposta sistêmica na tentativa de minimizar a lesão<sup>82</sup>. Há evidências de que as concentrações de PCR aumentam conforme o aumento do IMC, explicada pelo fato de que as citocinas inflamatórias liberadas em grandes concentrações pelo tecido adiposo estimulam a produção da PCR pelo fígado. Tal fato pode ser causador de algumas alterações, como alteração da sensibilidade à insulina, aumento da liberação de moléculas de adesão pelo

endotélio, aumento da liberação hepática de fibrinogênio e efeito pró-coagulante nas plaquetas<sup>83</sup>.

O estudo de Monadi et al.<sup>84</sup> mostrou um aumento das concentrações séricas de PCR em indivíduos asmáticos e quanto maior a gravidade da asma, maior a concentração. Porém, no estudo de Sigari et al.<sup>85</sup> não foi encontrada associação entre maior concentração sérica de PCR com maior gravidade da asma, mas as concentrações estavam elevadas nos pacientes asmáticos em comparação ao controle.

### **8.7. TNF- $\alpha$**

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) está associado à resposta inflamatória aguda e é uma citocina produzida por macrófagos em resposta à endotoxemia, inflamação e câncer. Estudos sugerem elevação nas concentrações do TNF- $\alpha$  nos indivíduos obesos e redução conforme perda de peso<sup>86</sup>.

A microbiota intestinal de indivíduos obesos que consomem dieta com alto teor de gordura possui grande quantidade de endotoxinas que favorecem a permeabilidade intestinal e secreção de algumas citocinas inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ <sup>87,88</sup>.

Após a migração leucocitária para o local da inflamação, os leucócitos começam a sintetizar e liberar seu conjunto específico de citocinas dentro do tecido alvo como, por exemplo, a migração de TNF através do parênquima pulmonar (Baumann et al., 1994). Sendo assim, foram identificadas concentrações elevadas de TNF no lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos sintomáticos em comparação aos assintomáticos<sup>64</sup>.

## **9. Os custos para o sistema de saúde**

A asma e a obesidade estão dentre as doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs), e dados mais recentes mostram que dos 38 milhões de vidas perdidas em 2012 por DCNTs, 16

milhões, ou seja, 42% eram prematuras e evitáveis, representando um aumento de 14,6 milhões de mortes em relação a 2000. Nos anos de 2011 a 2025, as perdas econômicas acumuladas devido a DCNTs em países de baixa e média renda foram estimadas em US\$ 7 trilhões. A soma supera largamente o custo anual de US\$ 11,2 bilhões para implementar um conjunto de intervenções de alto impacto para reduzir as DCNTs<sup>55</sup>.

A asma, em 2007, foi responsável por cerca de 273 mil internações, gerando custo aproximado de R\$ 98,6 milhões para o Sistema Único de Saúde (SUS). Houve 2.500 óbitos, dos quais aproximadamente um terço ocorreu em unidades básicas de saúde, domicílios ou vias públicas<sup>89</sup>.

No período de 2002 e 2009, que compreende a criação do Programa de Medicamentos Excepcionais de Alto Custo houve um crescimento dos recursos financeiros empregados. O orçamento do Ministério da Saúde em 2002 era de R\$ 500 milhões de reais, passando para R\$ 2,65 bilhões em 2009<sup>89</sup>. Além disso, na Portaria nº 1.146, de 1º de junho de 2012, acrescenta-se os medicamentos para asma neste programa<sup>90</sup>.

Recursos também estão sendo direcionados no sentido de adoção de sistemas para redução do sedentarismo, incentivo a práticas e políticas de promoção da atividade física, implementação de espaços saudáveis (“Academia da Saúde”), ciclovias, questões relativas à mobilidade urbana, ações de informação, educação e comunicação<sup>91</sup>.

Além do mais, a presença da obesidade e as diversas doenças associadas causam prejuízo na qualidade de vida do indivíduo, redução da produtividade laboral e absenteísmos.

## **10. A cirurgia bariátrica, a perda de peso e influência no sistema respiratório**

Sendo a obesidade um fator de risco para o desenvolvimento de diversas comorbidades, dentre elas as alterações pulmonares, principalmente a asma, a recomendação para a perda de peso é fundamental.

Dentre os tratamentos para a obesidade está a terapia nutricional, medicamentosa e a realização de atividade física. Quando há falha do tratamento conservador e há presença de comorbidades, está indicada a cirurgia bariátrica<sup>92</sup>.

Um dos modelos cirúrgicos mais utilizados para a redução de peso é a gastroplastia redutora com derivação gastrojejunal em Y de Roux, pois promove perda de peso gradual, resolução das comorbidades que acompanham o indivíduo obeso e conseqüentemente a diminuição da mortalidade<sup>5,93</sup>. São candidatos à cirurgia bariátrica indivíduos com IMC maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> ou com IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> associado à comorbidades, permitindo a cirurgia em indivíduos com idade entre 16 e 18 anos e a partir de 65 anos desde que a indicação seja a partir de avaliação criteriosa<sup>94,95</sup>.

Como a obesidade é fator de risco para diversas comorbidades, inclusive para o sistema respiratório, diversos estudos tem se voltado para investigar a melhora de tais comorbidades com a perda de peso. Sendo assim, há evidências de que a perda de peso melhora a função pulmonar e a inflamação sistêmica e local de obesos após a perda de peso<sup>96-98</sup>.

Neste sentido, a hipótese deste estudo é de que com a melhora metabólica promovida pela perda de peso e cirurgia bariátrica pode haver melhora nos componentes relacionados à inflamação sistêmica e pulmonar e, conseqüentemente, melhorar a sintomatologia e qualidade de vida relacionada a asma em indivíduos obesos mórbidos.

O presente estudo justifica-se pelo fato de que a asma e a obesidade são doenças que atualmente atingem proporções epidêmicas em todo o mundo e que causam prejuízos individuais e para os sistemas de saúde e, em vista disso, conhecendo melhor os aspectos que envolvem a associação destas duas doenças, o médico e o fisioterapeuta tem subsídios para melhora da terapêutica aplicada a estes indivíduos.

## **OBJETIVOS**

Avaliar longitudinalmente no serviço de cirurgia bariátrica do HC-UNICAMP os efeitos da perda de peso pré-operatória e após a cirurgia bariátrica de mulheres adultas obesas grau II e III e asmáticas, no que se refere a:

1. Prevalência da asma
2. Qualidade de vida
3. Sintomatologia
4. Adipocinas e mediadores inflamatórios sistêmicos
5. Adipocinas e mediadores inflamatórios locais
6. Função pulmonar

## **MATERIAL E MÉTODO**

### **1. Tipo do estudo e delineamento ético**

Trata-se de estudo prospectivo, longitudinal, observacional e comparativo conduzido no Ambulatório de Cirurgia, localizado no 2º andar do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP sob o parecer 289.425 (Anexo 1) e registrado na Plataforma Brasil com o número CAAE 15367613.1.0000.5404. Foram seguidas todas as normas de conduta experimental com seres humanos, seguindo as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2). O projeto contou com Auxílio a Pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2014/06293-2 com período de vigência de 01/08/2014 a 31/01/2017, bem como apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) com bolsa de estudos.

### **2. Amostragem**

A população estudada foi incluída desde que preenchessem os seguintes critérios:

#### **2.1. Critérios de inclusão**

- Obesidade grau II e III ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ )
- Gênero feminino
- Acompanhamento multiprofissional no Ambulatório de Cirurgia da UNICAMP
- Procedimento cirúrgico do tipo derivação gástrica em Y de *Roux* por laparotomia

- Manifestação de sintomas de asma e diagnóstico clínico de acordo com *Global Initiative for Asthma*<sup>48</sup> e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) para o Manejo da Asma<sup>56</sup>.
- Demais critérios relacionados à realização da cirurgia bariátrica preconizados e normatizados pelo Ministério da Saúde<sup>90,94</sup>.

## **2.2. Critérios de exclusão**

- Tabagismo
- Limitações cognitivas que impedissem a compreensão dos testes ou pertencentes à grupos vulneráveis
- Doenças inflamatórias crônicas ou agudas
- Não adesão ao preparo pré-operatório preconizado pelo serviço
- Recusa ao tratamento cirúrgico
- Não aceitaram participar do estudo

## **3. Procedência dos voluntários**

Os pacientes foram triados inicialmente nas inscrições voluntárias realizadas anualmente pelo Programa de Obesidade da UNICAMP (sendo no Ginásio de Esportes da UNICAMP ou na Lagoa do Taquaral na cidade de Campinas) e, neste momento, os pacientes preencheram uma ficha de inscrição e, dentre outras informações, informaram a presença ou não da asma. Os pacientes que informaram a presença de sintomas de asma e que preencheram os demais critérios de inclusão do estudo foram informados dos procedimentos, convidados a participar do estudo e convocados ao ambulatório para o diagnóstico clínico da asma por meio de anamnese pelo fisioterapeuta e avaliação do médico pneumologista, além da realização de prova de função pulmonar. Confirmado o diagnóstico, o paciente foi incluído

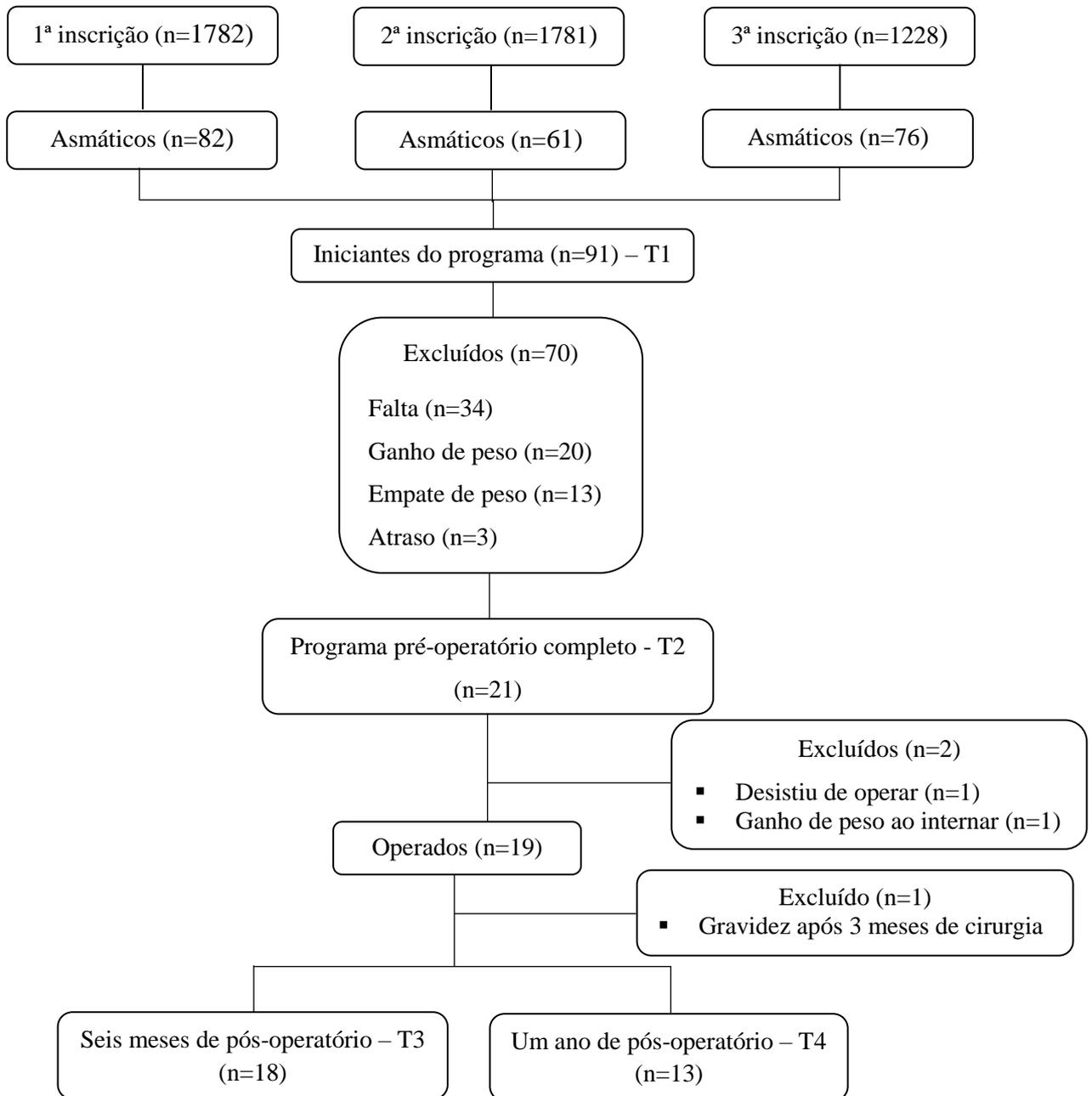
no estudo desde que concordasse com as normas do ambulatório para o acompanhamento multiprofissional e preparo pré-operatório.

#### **4. Normas do Grupo Multidisciplinar de Preparo Pré-operatório de Cirurgia Bariátrica do HC-UNICAMP**

No ano de 2003 foi implantado o programa multidisciplinar de preparo pré-operatório de cirurgia bariátrica na UNICAMP com normas próprias e comprovação de eficácia no que se refere a: letalidade, perda de seguimento ambulatorial após 18 meses, falha terapêutica e complicações pós-operatórias (deiscência e infecção da ferida cirúrgica, eventrações, hérnia incisional, fístulas intestinais, complicações pulmonares, sepse e tromboembolismo pulmonar)<sup>99,100</sup>. Neste programa, os pacientes são orientados e comprometidos a cumprir as seguintes normas:

- Comparecimento semanal obrigatório;
- Seguir as orientações médicas, nutricionais e de atividade física passadas pela equipe multidisciplinar;
- Interrupção imediata e proibição do uso de drogas anorexígenas;
- A cada retorno, apresentar-se com peso inferior ao aferido anteriormente;
- Na ocorrência de ausência de perda de peso (empate) ou ganho, o paciente retorna a fila de espera, podendo voltar ao seguimento desde que haja uma perda ponderal de 5% a 10% do peso da última medida no serviço.
- As reuniões são realizadas com frequência semanal de duração de aproximadamente duas horas e acontecem em sala específica no Ambulatório de Cirurgia do HC-UNICAMP. As reuniões acontecem de segunda, terça, quarta e sexta-feira, sendo que o paciente comparece semanalmente em um destes dias. As quintas-feiras são destinadas aos pacientes já em fase pré-operatória e realização de exames.

O fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo está apresentado na Figura 4.



**Figura 4** - Fluxograma do estudo.

## 5. Prova de função pulmonar e diagnóstico da asma

A espirometria foi realizada no Laboratório de Função Pulmonar da UNICAMP por técnicos devidamente treinados. Foi utilizado o equipamento EasyOne e seguidas as normas da *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS)<sup>101</sup>. Para

avaliação das medidas dos volumes e fluxos pulmonares foram realizadas duas manobras: capacidade vital lenta (CVL) e capacidade vital forçada (CVF). As manobras foram realizadas até serem obtidas três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis, não excedendo mais do que oito tentativas. Os valores extraídos de cada manobra foram selecionados de acordo com Pereira<sup>102</sup>. Para calcular os valores preditos foi utilizada a equação proposta por Pereira et al.<sup>103</sup> para a população brasileira.

Os voluntários realizaram repouso de 10 minutos antes do teste e foram devidamente orientados na realização das manobras.

As manobras foram realizadas em dois momentos: antes e após o uso de broncodilatador (200-400µg de Salbutamol) a fim de se observar os incrementos no VEF<sub>1</sub> (volume expiratório forçado no 1º segundo) e/ou PFE (pico de fluxo expiratório), sendo que a asma é diagnosticada como um incremento de 12% ou 200 ml no VEF<sub>1</sub> e 20% ou 60L/min no PFE a partir do valor pré-broncodilatador. Os voluntários foram orientados a suspender o uso do broncodilatador por pelo menos 8-12 horas antes do exame<sup>48,56</sup>.

## **6. Procedimentos de avaliação e medidas de desfecho**

Após diagnóstico da asma, assinatura do TCLE e inclusão no programa de cirurgia bariátrica os pacientes foram avaliados nos seguintes momentos:

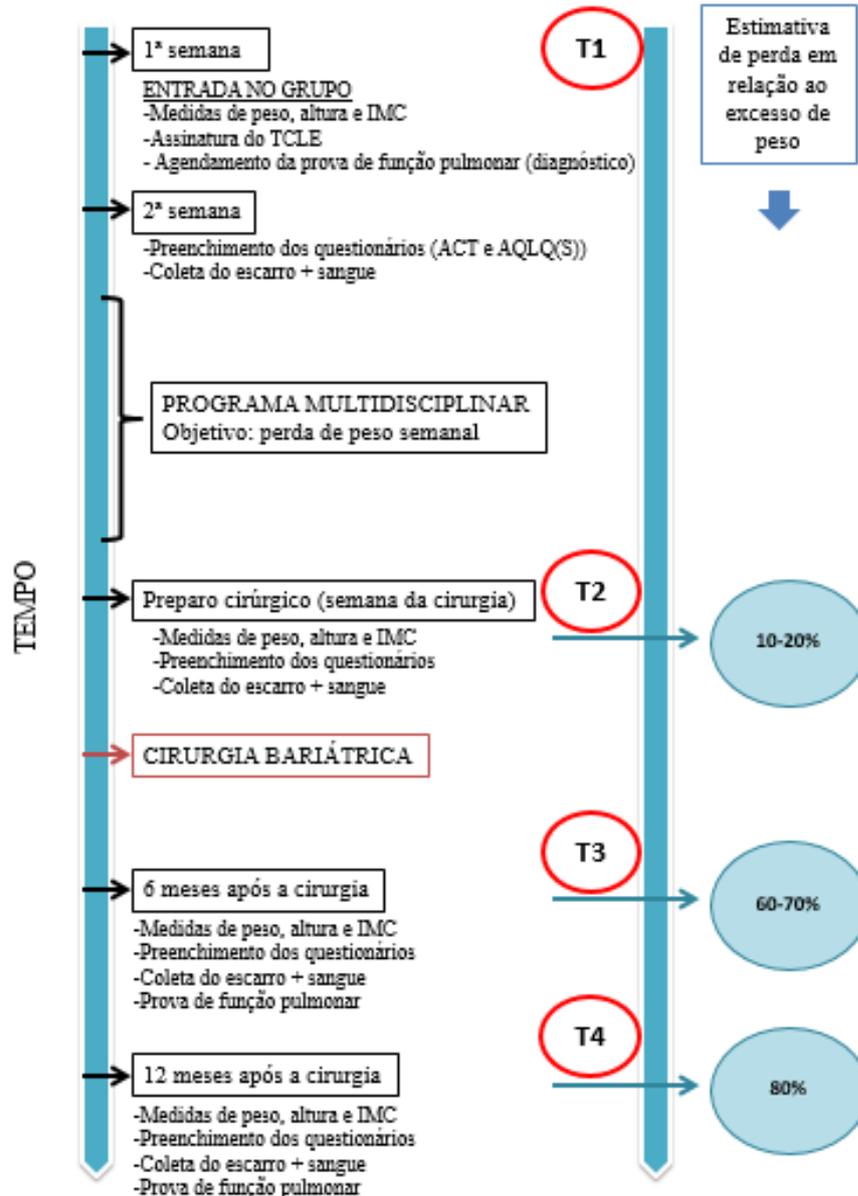
T1: no momento da entrada do paciente no grupo (segunda semana).

T2: antes da realização da cirurgia bariátrica, ou seja, após a perda de peso (10-20% do peso de entrada), a qual varia de 3 a 6 meses da entrada do paciente no grupo.

T3: após seis meses da cirurgia bariátrica.

T4: após 12 meses da cirurgia bariátrica.

A Figura 5 ilustra os momentos e avaliações realizadas.



**Figura 5** – Diagrama de coleta de dados no decorrer do tempo

As avaliações foram as seguintes:

### 6.1. Coleta de dados antropométricos

Foram coletados os seguintes dados antropométricos: massa corporal, estatura e Índice de Massa Corporal (IMC).

A coleta da massa corporal foi realizada com auxílio de uma balança digital da marca Filizola ID-1500®, capacidade de 300kg e precisão de 0,1kg.

A estatura foi verificada por um estadiômetro de parede sem marca identificada, capacidade de 2m e precisão de 0,1cm.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado por meio da fórmula: peso/altura<sup>2</sup>. Para a classificação do IMC para adultos serão utilizados os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde.

## **6.2. Coleta dos marcadores do perfil inflamatório sistêmico**

Com o paciente em 12 horas de jejum, o sangue foi coletado em sistema de coleta a vácuo (Vacuette<sup>®</sup>), sendo um tubo para análise do hemograma, leucograma, colesterol total e frações, triglicérides e glicemia (para análise em laboratório de análises clínicas de rotina do HC-UNICAMP), dois tubos secos de 9ml para utilização do soro e um tubo de 4ml com EDTA para utilização do plasma.

### Processamento da amostra

O sangue coletado foi processado imediatamente em centrífuga (Marca Eppendorf<sup>®</sup> - modelo 5804R) com rotação de 4500rpm por 20 minutos a 4°C. O sobrenadante (plasma ou soro) foi armazenado em eppendorfs devidamente identificados para análise das citocinas: IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PCR, leptina, adiponectina e resistina (Figura 6).

A dosagem dos níveis de IL-6 (DY2026), IL-8 (DY208), TNF-alfa (DY210), adiponectina (DY1065), resistina (DY1359), leptina (DY398) e de proteína C reativa (PCR) (DY1707) foi realizada no Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício da UNINOVE-SP sob supervisão do Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira e foi realizada no soro seguindo as recomendações do fabricante (R&D Systems, CA, EUA) e apresentados em pg/dL. A leitura foi realizada em um multi-leitor de placas (SpectraMax i3, Molecular Devices, CA, EUA), a um comprimento de onda de 540nm.



**Figura 6** – Centrífuga e amostras de sangue após separação

### 6.3. Coleta dos marcadores do perfil inflamatório local

Primeiramente os pacientes foram submetidos à espirometria para determinar o VEF<sub>1</sub> basal. Os pacientes, desde que não estivessem em crises de exacerbação da asma, foram submetidos ao procedimento de indução do escarro administrando 10 ml de solução salina 3% por 12 minutos com um Inalador Nebulizador Ultrassônico (Pulmosonic Star - Soniclear® - São Paulo, Brasil - Registro no MS/ANVISA: 80023140008).

Os pacientes foram orientados, a quando sentirem necessidade, tossir e expectorar em Tubo Falcon disponível, enxaguando a boca anteriormente. Se não houvesse produção de escarro o procedimento anterior foi repetido com solução salina 4% e 5%. Os pacientes foram monitorados com oximetria de pulso para verificar queda de saturação periférica de oxigênio e ausculta pulmonar para verificar presença de broncoespasmo e, se necessário, nos intervalos de cada incremento da inalação, o VEF<sub>1</sub> foi medido como procedimento de segurança, sendo que se houvesse queda entre 10% e 20% a inalação anterior foi repetida, se houvesse queda do VEF<sub>1</sub> > 20% a coleta foi interrompida. Se houvesse queda do VEF<sub>1</sub> < 10%, a indução do escarro foi prosseguida<sup>104</sup>.

Não havendo intercorrências o procedimento foi interrompido assim que disponibilizada amostra suficiente de escarro para o processamento.

Para segurança do paciente o procedimento foi realizado no Ambulatório de Cirurgia, dentro do Hospital de Clínicas da UNICAMP e acompanhado por médico pneumologista (Prof. Dr. Luiz Claudio Martins), com medicação e material de emergência disponível.

### Processamento da amostra

A amostra de escarro obtida foi processada imediatamente utilizando DTT e PBS usualmente na proporção de 1:1, podendo utilizar até quatro vezes a diluição, agitada em Vortex (Phoenix – AP56) e levada em Banho Maria a 37°C (FANEM LTDA® - Modelo 100, São Paulo, Brasil) com agitação manual com pipeta por 15 a 20 minutos para diluir e romper as pontes de sulfeto. Em seguida, a amostra foi levada em centrífuga (Thermo Scientific, Legend Mach 1.6R Centrifuge) com rotação de 1800rpm, temperatura de 5°C por 10 minutos. O sobrenadante foi armazenado em eppendorfs devidamente identificados em freezer -80°C para análise dos seguintes marcadores: IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PCR, leptina, adiponectina, resistina.

Os procedimentos estão ilustrados na Figura 7.



**Figura 7** – Rotina de coleta, processamento e armazenamento do escarro: (A) Coleta do escarro com inalação de solução salina; (B) Diluição da amostra com DTT+PBS e agitação

em Vortex; (C) Banho Maria com agitação manual; (D) Agitação em Vortex novamente; (E) Centrifugação da amostra; (F) Material para separação do sobrenadante; (G) Sobrenadante separado para armazenar em freezer -80°.

A dosagem dos níveis de IL-6 (DY2026), IL-8 (DY208), TNF-alfa (DY210), adiponectina (DY1065), resistina (DY1359), leptina (DY398) e de proteína C reativa (PCR) (DY1707) foi realizada no Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício da UNINOVE-SP sob supervisão do Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira e foi realizada no sobrenadante do escarro induzido seguindo-se as recomendações do fabricante (R&D Systems, CA, EUA). A leitura foi realizada num multi-leitor de placas (SpectraMax i3, Molecular Devices, CA, EUA), a um comprimento de onda de 540nm.

## **6.4. Contagem de células**

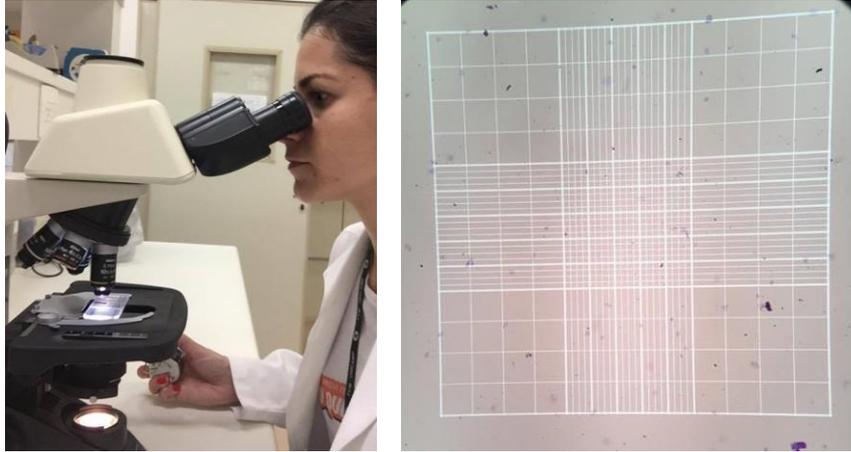
### **6.4.1 Total**

O pellet celular foi resuspendido com 1000 µl de PBS e agitado em Vórtex (Phoenix AT56). Foi retirado 5 µl de suspensão celular e adicionado 95 µl de corante Turk, sendo que desta mistura foi retirado 10 µl para adicionar à Câmara de Neubauer para contagem de células em microscópio (Nikon Eclipse E200), ilustrado na Figura 8.

As células contadas na Câmara de Neubauer foram descritas da seguinte forma:

**Células x diluição de PBS x Corante Turk x 10<sup>4</sup>**

**4**



**Figura 8** – Contagem total de células na Câmara de Neubauer utilizando microscópio

#### 6.4.2 Diferencial

A quantidade de amostra a ser usada para a contagem diferencial foi encontrada utilizando regra de três baseada na contagem total de células, sendo que a contagem de células corresponde a 1 ml e 10.000 corresponde a amostra necessária. O restante completou-se com PBS para um volume total de 100  $\mu$ l e foi adicionado à Cytospin (Revan<sup>®</sup>) a 450rpm por 6 minutos. As lâminas (Figura 9) foram coradas com *Diff Quick* (Sigma-Aldrich, São Paulo, Brasil) para a contagem diferencial conforme previamente descrito<sup>105</sup>. Resumidamente, a contagem diferencial de células foi realizada em 200 células de cada voluntário de acordo com os critérios morfo-hematológicos, onde foram diferenciados eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e macrófagos.



**Figura 9** – Lâminas coradas para contagem diferencial em microscópio

## 6.5. Qualidade de Vida

### *Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire - AQLQ(S)*

A qualidade de vida dos pacientes foi medida por meio do Questionário sobre qualidade de vida em asma com atividades padronizadas (AQLQ(S)), que se trata de questionário auto-aplicável com 32 questões que avalia as duas últimas semanas em quatro diferentes domínios (limitação das atividades, sintomas, emoções e estímulos ambientais). O questionário foi desenvolvido por Juniper et al.<sup>106</sup>, validado e padronizado por Juniper et al.<sup>107</sup> e traduzido para o português para utilização no Brasil, bem como para mais de 30 línguas pela equipe de desenvolvimento (Anexo 3). A versão brasileira foi validada, considerada com boa reprodutibilidade e com características similares ao instrumento original, podendo ser utilizada para esta população<sup>108</sup>.

Para a pontuação do questionário deve-se calcular a média de cada domínio, sendo que as pontuações variam de 1 a 7. Quanto maior a pontuação melhor é a qualidade de vida do indivíduo. Em 1994, Juniper et al.<sup>109</sup> observou uma diferença mínima significativa de 0,5 pontos no questionário para mostrar mudanças significativas na qualidade de vida global ou por domínio. Uma diferença de 1,0 como moderada e 1,5 representando grandes alterações.

## 6.6. Sintomas da asma

### *Questionário sobre controle da asma (Asthma Control Test - ACT)*

O questionário foi desenvolvido por Nathan et al.<sup>110</sup>, validado por Schatz et al.<sup>111</sup> e traduzido e validado no Brasil por Roxo et al.<sup>112</sup>. É um questionário auto-aplicável e possui cinco itens relacionados ao sintoma, uso de medicação de alívio e impacto da asma nas atividades diárias (Anexo 4). Cada questão compreende uma pontuação entre 1 e 5, sendo que

25 pontos totais representam controle total da asma ou remissão dos sintomas, sendo estabelecido como ponto de corte para definir “asma controlada” uma pontuação  $\geq 18$ <sup>112</sup>.

## **7. Análise estatística**

Para análise estatística foi utilizado o seguinte programa computacional: *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas das estatísticas descritivas das variáveis numéricas com valores mínimo e máximo e mediana.

Para comparação das variáveis entre os tempos foi utilizada a ANOVA para medidas repetidas. Os dados foram transformados em postos (*ranks*) devido à ausência de distribuição normal. O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%.

Foi realizado, também, o cálculo do poder da amostra com base nas seguintes variáveis: IL-8, TNF- $\alpha$ , ACT e AQLQ(S) global, com os respectivos valores obtidos: 86,9%, 92,1%, 85,8%, 88%.

## RESULTADOS

No período vigente do estudo foram realizados três eventos com divulgação na região da cidade de Campinas-SP para inscrições no Programa Multidisciplinar de Preparo Pré-operatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas (HC) - UNICAMP. No primeiro evento (março 2014) foram realizadas 1782 inscrições e, destes inscritos, 82 (4,6%) eram asmáticos. No segundo evento (dezembro 2014) foram realizadas 1781 inscrições e, destes, 61 (3,42%) eram asmáticos. No terceiro evento (novembro 2015) foram realizadas 1228 inscrições e, destes, 76 (6,18%) eram asmáticos.

Todas as fichas de inscrição foram analisadas e os indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão foram contatados por telefone para iniciar no programa. A média de novos pacientes ingressantes no programa é de 20 por semana, destes, em torno de 1 a 3 pacientes asmáticos.

Em virtude da maioria dos pacientes inscritos e ingressantes no programa serem mulheres, o estudo se restringiu a esta população para melhor homogeneizar a amostra e minimizar vieses em decorrência do gênero.

Desta forma, 91 mulheres obesas asmáticas foram contatadas e iniciaram no programa, porém 67 pacientes realizaram todos os exames iniciais propostos no T1 (Figura 4). Destes pacientes que ingressaram, 21 (23,07%) cumpriram com as normas exigidas pelo programa pré-operatório e estavam aptos a realizar a cirurgia bariátrica, no entanto destes 21, dois pacientes não operaram, restando 19 pacientes operados. Dos que operaram, 18 foram reavaliados com seis meses de pós-operatório, pois uma paciente engravidou após três meses da cirurgia, sendo excluída do estudo. Destes, 13 completaram um ano e, da mesma forma, foram reavaliados.

Para a análise dos dados, foram computados apenas pacientes que realizaram a cirurgia bariátrica e, para cada variável, foram analisados os pacientes que obtinham dados completos em todos os tempos, justificando o número diferente de pacientes em cada variável.

As características de idade e antropometria dos participantes estão resumidas na Tabela 1, evidenciando a perda significativa de peso ao longo do tempo.

**Tabela 1** – Características da amostra, valores expressos em mediana (mínimo e máximo).

Variável	n	Mediana (mín-máx)				p-valor
		T1	T2	T3	T4	
Idade (anos)	12	37 (28-59)	37 (28-59)	37 (28-59)	37 (28-59)	
Peso (kg)	12	114,9 (92-136,8)	96,1 (75,2-109,2)	75,8 (52,2-86,8)	68,4 (49,4-80,4)	
Peso ideal <sup>#</sup> (kg)	12	59,6 (52,4-64)	-	-	-	
Altura (cm)	12	163 (148-171)	163 (148-171)	163 (148-171)	163 (148-171)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	12	43,05 (36,5-51,6)	36,4 (32,3-40,74)	28,32 (23,38-32,38)	25,7 (21,9-30,39)	
Perda de peso (kg)	12	-	16,7 (7-31,3)	37,5 (24-56,2)	44,9 (24,6-57,8)	<0,0001*
Perda de peso (%)	12	-	14,73 (7,14-23)	35 (23,4-43,2)	40,52 (24-50,1)	<0,0001*
Tempo decorrido entre T1 e T2 (dias)	12	70 (48-195)		-	-	-

\*diferença significativa sendo T2 < T3, T2 < T4 e T3 < T4.

<sup>#</sup>Metropolitan Life Foundation<sup>113</sup>

O perfil bioquímico e hemograma dos participantes estão evidenciados na Tabela 2, sendo encontrado aumento significativo do colesterol HDL e redução significativa dos componentes da série vermelha ao longo do tempo.

Os dados referentes à função pulmonar realizada em três momentos estão descritos na Tabela 3, salientando que a medida não foi tomada no T2 devido à proximidade com a medida do T1, pelo fato de ser recomendado pelo serviço um período mínimo de intervalo entre a realização das medidas de espirometria de seis meses.

Neste sentido, observa-se que os fatores pré e pós de CVF não são dependentes entre si em relação à mediana (p-valor=0,8793) e não houve variação entre as medidas pré e pós-

broncodilatador ao longo do tempo. A análise do percentual predito das medidas de CVF não evidenciou diferença estatística.

Quanto ao  $VEF_1$ , os fatores pré e pós também não são dependentes entre si em relação à mediana (p-valor=0,4351), porém houve variação das medidas pré e pós-broncodilatador de  $VEF_1$  ao longo do tempo, sendo a medida do pós maior que o pré-broncodilatador (p-valor=0,0244). Também houve diferença estatisticamente significativa (p-valor=0,0003) em que a diferença pré-pós da medida do T1 foi menor que T3 e que T4. A análise do percentual predito das medidas de  $VEF_1$  evidenciou diferença estatística entre as medidas pré e pós-broncodilatador ao longo do tempo, sendo que o pós foi maior que o pré-broncodilatador em todas as medidas (p-valor=0,0272).

Os fatores  $VEF_1/CVF$  pré e pós também não são dependentes entre si em relação à mediana (p-valor=0,0729), porém houve variação entre as medidas pré e pós-broncodilatador ao longo do tempo, sendo a medida do pós maior que o pré-broncodilatador (p-valor=0,0011). A análise do percentual predito da relação  $VEF_1/CVF$  evidenciou que os valores pré e pós foram dependentes entre si em relação à mediana (p-valor=0,0258) e houve variação entre as medidas pré e pós-broncodilatador ao longo do tempo, sendo que no T1, no T3 e no T4 o pós foi maior que o pré-broncodilatador (p-valor=0,0017; p-valor=0,0490; p-valor=0,0226 respectivamente). Além disso, analisando em cada medição, a medida pós-broncodilatador do T1 foi menor que o T3 e que o T4 (p-valor=0,0012), não houve diferença pós-broncodilatador.

Quanto ao PEF, os fatores pré e pós também não são dependentes entre si em relação à mediana (p-valor=0,7270), porém houve variação das medidas pré e pós-broncodilatador ao longo do tempo, sendo a medida do pós maior que o pré-broncodilatador (p-valor=0,0374). Também houve diferença estatisticamente significativa (p-valor=0,0222) em que a diferença pré-pós da medida do T1 foi menor que T3. A análise do percentual predito das medidas de

PEF evidenciou diferença estatística entre as medidas pré e pós-broncodilatador ao longo do tempo, sendo que o pós foi maior que o pré-broncodilatador em todas as medidas (p-valor=0,0486).

A análise do FEF25-75% evidenciou que os fatores pré e pós são dependentes entre si em relação à mediana (p-valor=0,0153), sendo que no T3 e no T4 o pós foi maior que o pré-broncodilatador (p-valor=0,0011 e <0,0001 respectivamente). Além disso, analisando em cada medição, a medida pós-broncodilatador do T1 foi menor que o T3 e que o T4 e o T3 foi maior que o T4 (p-valor=0,0025), não houve diferença pré-broncodilatador. A mesma variação foi encontrada para os valores do percentual predito do FEF25-75%.

As medidas repetidas (pré e pós-broncodilatador) de CVIF ao longo do tempo não apresentaram variação, no entanto houve diferença estatisticamente significativa (p-valor=0,0020) em que a diferença pré-pós da medida do T1 foi menor que T3 e que T4. A análise do percentual predito das medidas não evidenciou diferença estatística.

O mesmo ocorreu com as medidas repetidas (pré e pós-broncodilatador) de PFI ao longo do tempo que também não apresentaram variação, porém houve diferença estatisticamente significativa (p-valor=0,0196) em que a diferença pré-pós da medida do T1 foi menor que T3 e que T4.

Os achados referentes ao perfil inflamatório local e sistêmico estão descritos na Figura 10 e 11, mostrando que em relação à inflamação pulmonar observa-se o seguinte: aumento do IL-8 no T2, aumento do TNF- $\alpha$  no T1 com redução da sua concentração pulmonar ao longo do tempo, redução da PCR após a cirurgia bariátrica. Em relação à inflamação sistêmica o IL-6 aumentou ao longo do tempo, o IL-8 esteve aumentado no T1 e reduziu ao longo do tempo, a leptina reduziu após a cirurgia, o TNF- $\alpha$  reduziu e a PCR aumentou ao longo do tempo.

**Tabela 2** – Perfil bioquímico e hemograma da amostra, valores expressos em mediana (mínimo e máximo).

Variável	n	Mediana (mín-máx)				p-valor
		T1	T2	T3	T4	
<b>BIOQUÍMICO</b>						
Colesterol total (mg/dL)	10	154,5 (126-243)	165,5 (117-243)	142,5 (108-184)	140 (124-178)	0,0656
Glicose (mg/dL)	8	81 (76-111)	81 (78-89)	82,5 (76-97)	79,5 (74-87)	0,1637
HDL-Colesterol (mg/dL)	7	43 (30-84)		43 (36-56)	56 (37-61)	0,0261*
Triglicérides (mg/dL)	9	99 (53-133)	102 (53-165)	76 (53-143)	92 (39-136)	0,1262
LDL-Colesterol (mg/dL)	7	99 (73-136)		87 (54-110)	75 (63-98)	0,0751
VLDL-Colesterol (mg/dL)	6	21 (11-27)	20 (11-27)	15,5 (13-29)	18,5 (13-27)	0,4540
<b>SÉRIE VERMELHA</b>						
Cel. Vermelhas Totais (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	12	4,7 (4,32-5,11)	4,63 (4,11-5,19)	4,30 (3,82-5,02)	4,3 (3,91-5,12)	0,0010#
Hemoglobina (g/dL)	12	13,45 (11,9-14,5)	12,95 (11,2-14,2)	12,6 (10,7-14,3)	12,65 (9,8-14,3)	0,0081∞
Hematócrito (%)	12	41,15 (37,6-48,8)	40,2 (35,3-44,2)	38,6 (32,3-42,5)	37,8 (30,9-43,2)	0,0010∞
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	12	288 (220-468)	302 (217-404)	269 (211-386)	240 (189-404)	0,0155□

HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; VLDL: *very low density lipoprotein*.

\*diferença significativa sendo T1 < T4, T3 < T4.

#diferença significativa sendo T1 > T3, T1 > T4, T2 > T3 e T2 > T4.

∞diferença significativa sendo T1 > T2, T1 > T3 e T1 > T4.

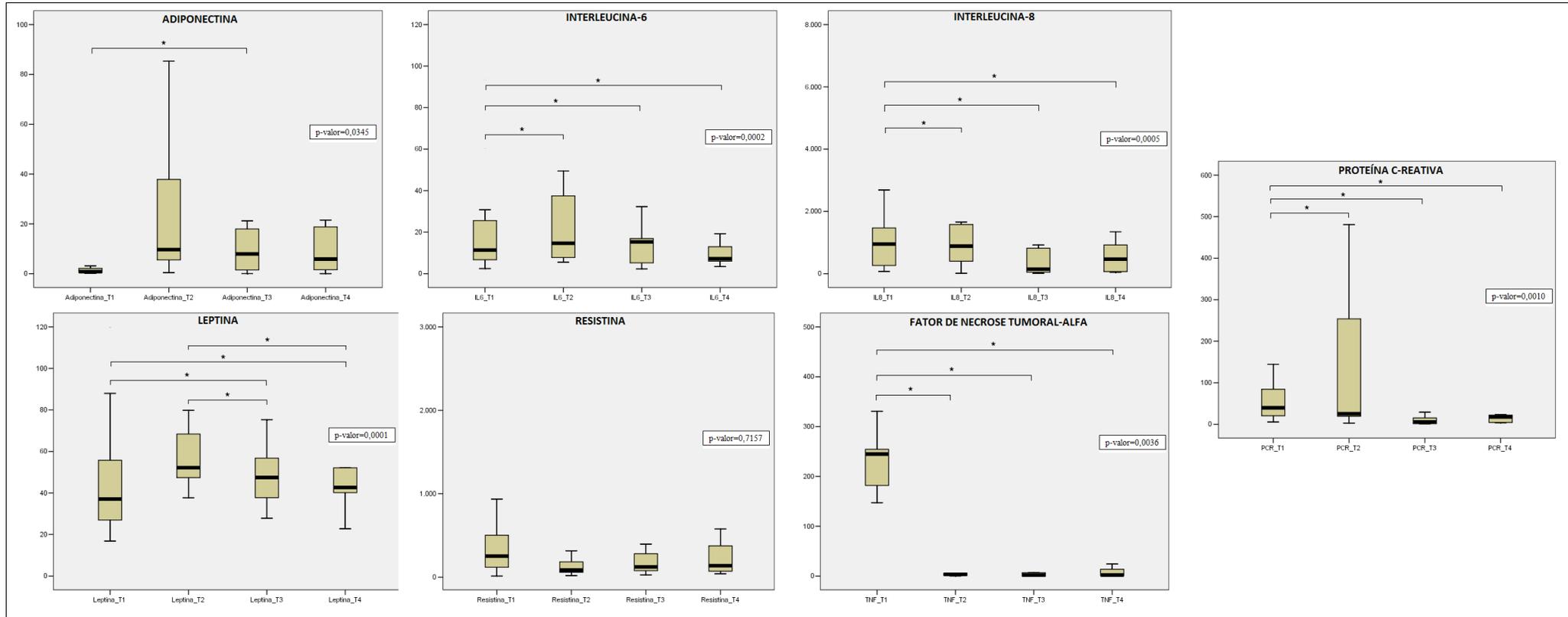
□diferença significativa sendo T1 > T3, T1 > T3, T1 > T4 e T2 > T3.

**Tabela 3** – Medidas de função pulmonar pré e pós-broncodilatador nos três momentos, valores expressos em mediana (mínimo e máximo), bem como os valores absolutos e percentual do predito.

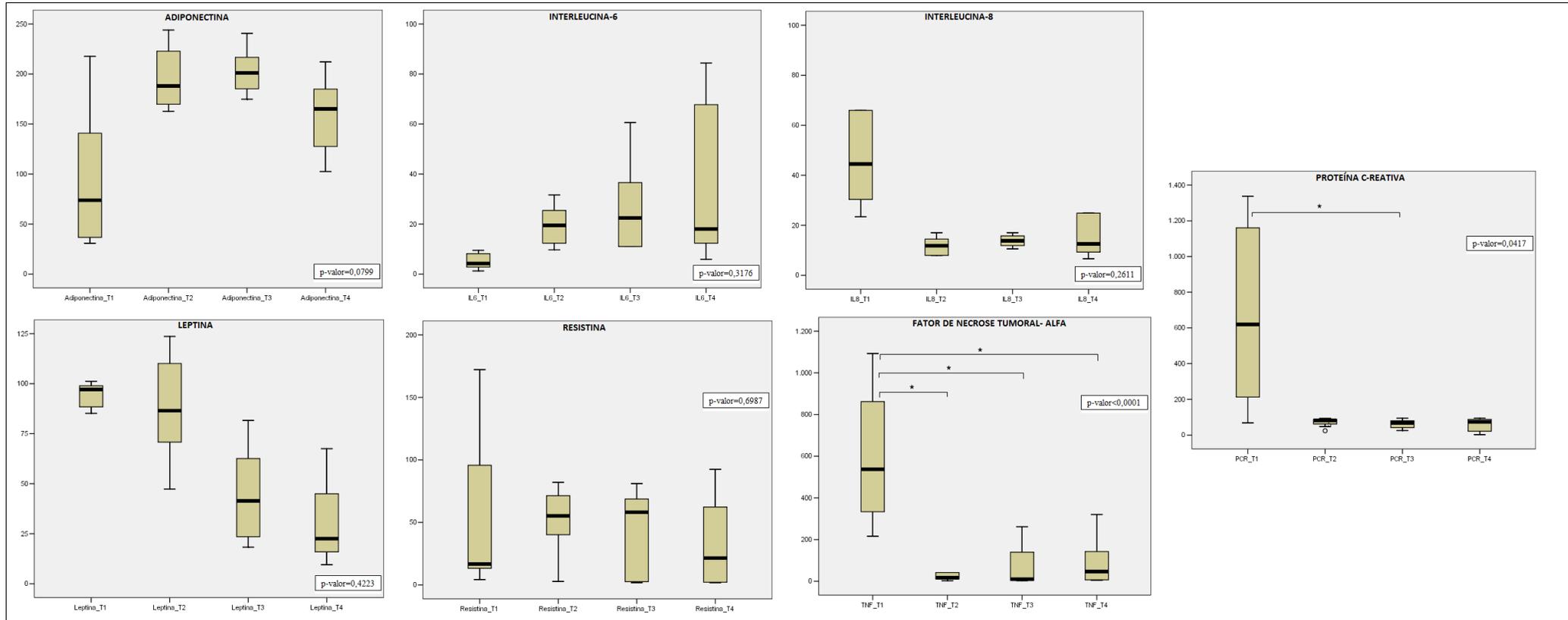
		<b>T1</b>		<b>T3</b>		<b>T4</b>			
		<b>Pré-broncodilatador</b>						<b>p-valor</b>	<b>p-valor</b>
	<b>n</b>	<b>Absoluto</b>	<b>% predito</b>	<b>Absoluto</b>	<b>% predito</b>	<b>Absoluto</b>	<b>% predito</b>	<b>(absoluto)</b>	<b>(%predito)</b>
CVF (L)	10	2,95 (2,37-3,74)	83 (65-114)	3,25 (2,92-3,96)	89,5 (84-105)	3,22 (2,72-4,14)	89,5 (76-110)	0,8793	0,2426
VEF <sub>1</sub> (L)	10	2,31 (1,35-3,25)	78 (44-118)	2,50 (2,07-3,23)	86 (69-103)	2,48 (1,70-3,58)	85 (57-114)	0,4351	0,4152
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	10	78,7 (57,2-86,9)	94,5 (68-103)	76,6 (67,1-88)	92,5 (78-106)	74,75 (62,3-86,8)	90 (74-106)	0,0729	0,0258*
PFE (L/s)	10	5,25 (2,49-6,21)	69 (33-83)	6,1 (4,63-7,26)	79 (60-92)	6,21 (3,12-9,09)	82 (42-117)	0,7270	0,5446
FEF <sub>25-75</sub> (L/s)	10	2,09 (0,73-4,25)	65,5 (22-125)	2,11 (1,4-3,94)	68,5 (38-137)	2,05 (1,02-4,12)	67,5 (32-131)	0,0153*	0,0076*
CVIF (L)	10	2,87 (2,37-3,65)	79,5 (65-111)	3,26 (2,73-4,08)	87,5 (78-109)	3,09 (2,85-3,92)	87 (80-104)	0,7173	0,3581
PFI (L/s)	10	3,61 (2,18-5,98)		4,73 (3,28-7,15)		4,7 (2,4-6,58)		0,5687	
		<b>Pós-broncodilatador</b>							
		<b>Absoluto</b>	<b>% predito</b>	<b>Absoluto</b>	<b>% predito</b>	<b>Absoluto</b>	<b>% predito</b>		
CVF (L)	10	3,03 (1,49-3,82)	91 (51-117)	3,44 (2,49-4,17)	95 (77-111)	3,32 (2,62-4,05)	96 (83-108)		
VEF <sub>1</sub> (L)	10	2,53 (1,09-3,24)	87 (44-118)	2,79 (2,08-3,74)	94 (83-119)	2,66 (2,17-3,69)	91 (85-118)		
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	10	77,5 (70,1-88,6)	97 (86-106)	83,35 (67,5-91,8)	100 (91-114)	81,7 (70,1-91,1)	98 (92-109)		
PFE (L/s)	10	5,96 (3,43-6,56)	76 (52-88)	6,2 (4,2-7,5)	87 (64-101)	6,23 (5,21-8,04)	87 (69-103)		
FEF <sub>25-75</sub> (L/s)	10	2,21 (0,79-3,8)	74 (30-113)	2,93 (1,49-4,74)	97 (79-164)	2,63 (1,59-5,19)	91 (73-154)		
CVIF (L)	10	3 (1,62-3,70)	89 (55-113)	3,41 (2,51-4,13)	95 (74-110)	3,17 (2,57-4,03)	88 (81-107)		
PFI (L/s)	10	4,4 (2,95-6,99)		4,25 (3,73-7,76)		5,07 (3,37-7,36)			

CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no 1º segundo; PFE: pico de fluxo expiratório; FEF: fluxo expiratório forçado; CVIF: capacidade vital inspiratória forçada; PFI: pico de fluxo inspiratório.

\*p-valor estatisticamente significativo considerando a variação das medidas pré e pós broncodilatador ao longo do tempo.



**Figura 10** – Adipocinas e mediadores inflamatórios do escarro.



**Figura 11** – Adipocinas e mediadores inflamatórios do sangue.

A Tabela 4 evidencia a contagem de células locais e sistêmicas, na qual encontra-se redução significativa na contagem total de leucócitos no escarro após um ano de cirurgia bariátrica, sem diferença na contagem diferencial. Também houve redução significativa de monócitos no sangue ao longo do tempo.

**Tabela 4** - Contagem de células no escarro e no sangue, valores expressos em mediana (mínimo e máximo).

Variável	n	Mediana (mín-máx)				p-valor
		T1	T2	T3	T4	
<b>ESCARRO</b>						
Células totais (10 <sup>6</sup> )	11	8,00 (1,55-35,65)	9,10 (2,5-41,5)	11,9 (3,8-35,75)	4,10 (2,45-18,4)	0,0077*
Neutrófilos (10 <sup>6</sup> )	6	1,78 (0,24-13,6)	1,5 (0,36-7,89)	2,24 (0,23-15,9)		0,8554
Linfócitos (10 <sup>6</sup> )	6	0,05 (0-4,08)	0,18 (0-0,83)	0,69 (0-2,11)		0,1981
Eosinófilos (10 <sup>6</sup> )	6	0,06 (0-1,7)	0 (0-0,18)	0 (0-0,27)		
Macrófagos (10 <sup>6</sup> )	6	5,46 (1,06-15,11)	7,02 (1,13-32,79)	7,53 (3,5-12,96)		0,7308
<b>SANGUE</b>						
Leucócitos Totais	12	8410 (6390-11030)	7895 (6310-9240)	6915 (4680-8870)	6755 (4410-9510)	0,0378#
Segmentados	12	4490 (1330-7050)	4260 (3150-5970)	4065 (2110-7330)	3585 (860-6190)	0,3587
Segmentados (%)	12	55,85 (46,3-63,9)	56,8 (41,1-86,2)	54,0 (40,4-77,3)	50,4 (26,6-69,5)	0,7054
Linfócitos	12	2785 (1990-4090)	2620 (750-4020)	2495 (1490-3800)	2545 (1320-3900)	0,0720
Linfócitos (%)	12	33,6 (28,6-43)	33,3 (12,4-52,5)	35,1 (18,1-50,1)	38,55 (19,7-60,8)	0,3202
Monócitos	12	535 (360-950)	550 (60-920)	425 (250-5300)	405 (240-720)	0,0232#
Monócitos (%)	12	6,95 (4,1-8,9)	7,95 (1-10)	5,95 (4,2-8,8)	6,4 (4,6-8,5)	0,2402
Eosinófilos	12	180 (0-520)	145 (10-760)	150 (0-360)	155 (70-350)	0,6597
Eosinófilos (%)	12	2,0 (0-7,5)	1,95 (0,2-8,3)	2,15 (0-7,7)	2,8 (0,8-5,2)	0,7022
Basófilos	12	25 (0-40)	30 (0-40)	25 (10-60)	30 (10-60)	0,9448
Basófilos (%)	12	0,35 (0-0,6)	0,3 (0-0,5)	0,4 (0,1-1,2)	0,4 (0,2-1)	0,2673

\*diferença significativa sendo T2 > T4 e T3 > T4.

#diferença significativa sendo T1 > T3 e T1 > T4.

Os dados obtidos dos questionários de sintomas e qualidade de vida relacionada à asma estão descritos na Tabela 5, na qual observa-se melhora no controle da asma e na qualidade de vida em todos os domínios ao longo do tempo.

**Tabela 5** - Qualidade de vida e sintomas relacionados à asma. Valores expressos em mediana (mínimo e máximo).

Variável	n	Mediana (mín-máx)				p-valor
		T1	T2	T3	T4	
<b>Questionário ACT</b>	12	18 (5-23)	23,5 (11-25)	24 (14-25)	25 (24-25)	<0,0001*
<b>AQLQ(S)</b>						
Global	12	4,53 (2,06-6,13)	6,27 (3,53-6,88)	6,70 (6-7)	6,91 (6,38-7)	<0,0001#
Limitação das atividades	12	4,68 (1,91-5,82)	6,18 (3,64-6,91)	6,64 (5,64-7)	7 (6,09-7)	<0,0001#
Sintomas	12	4,83 (1,58-6,5)	6,54 (2,58-7)	6,92 (5,83-7)	7 (6,25-7)	<0,0001*
Emoções	12	4,1 (1,4-6,2)	5,8 (1,4-7)	6,9 (5,8-7)	7 (6-7)	<0,0001#
Estímulos ambientais	12	3,75 (1,75-5,75)	6,13 (4,5-7)	6,63 (5,5-7)	7 (5,5-7)	<0,0001*

ACT: *Asthma Control Test*; AQLQ(S): *Standardized Quality of Life Questionnaire*.

\*diferença significativa sendo T1 < T2, T1 < T3, T1 < T4 e T2 < T4.

#diferença significativa sendo T1 < T2, T1 < T3, T1 < T4, T2 < T3 e T2 < T4.

## DISCUSSÃO

A amostra total de pacientes do presente estudo foi de 4.791 obesos inscritos nos três eventos e, destes, 219 eram asmáticos, totalizando uma prevalência de asma no obeso de 4,57%. considerada baixa se compararmos ao estudo de Melo et al.<sup>57</sup> que encontrou prevalência de 18,5% em uma amostra de 363 obesos. Porém, no presente estudo, a asma foi referida na ficha de inscrição no programa de obesidade, sem contato com a equipe multiprofissional para uma anamnese detalhada. Sabe-se, no entanto, que a asma pode ser subdiagnosticada na população obesa e de baixa renda devido à alguns fatores, como inacessibilidade à informação ou equipe especializada no diagnóstico e manejo da asma, além do próprio paciente tratar episódios de sibilos considerando cansaço físico decorrente da obesidade e resolução sem medicação e sem procura médica e, portanto, não manifestar tal informação na ficha de inscrição. Porém todos os pacientes que referiram asma na ficha de inscrição e foram convocados para o programa obtiveram o diagnóstico da asma pela história clínica relatada.

Neste sentido, dentre os pacientes asmáticos que completaram o programa de tratamento pré-operatório e realizaram a cirurgia bariátrica, pode-se observar, portanto, diversas alterações inflamatórias, pulmonares, sintomáticas e de qualidade de vida de indivíduos que apresentam perda significativa de peso.

Todos os pacientes do presente estudo se enquadram na obesidade grau II e III, as quais provocam grandes alterações na função pulmonar já demonstradas em alguns estudos por diversos motivos, sendo alguns deles, a deposição de gordura ao redor do tórax e abdome, a qual limita a movimentação do tórax<sup>39</sup> e a altera a complacência pulmonar<sup>40,41</sup> podendo causar microatelectasias nas bases pulmonares<sup>42,43</sup>, além de redução da capacidade funcional<sup>39,44</sup>, a qual pode limitar a execução de simples atividades diárias, devido ao cansaço

físico precoce. Além da ocorrência de um estado inflamatório sistêmico de baixo grau provocado pelo tecido adiposo em excesso e tendo influência no parênquima pulmonar<sup>46</sup> podendo provocar episódios de broncoespasmo.

Além das alterações na função pulmonar, a obesidade pode causar limitações físicas, alterações posturais e sobrecarga articular<sup>15</sup>, causando dores articulares e dificuldade na deambulação e realização de atividades de vida diária.

Tais comprometimentos, tanto pulmonar quanto físico, afetam diretamente a qualidade de vida destes indivíduos, sendo a perda de peso fortemente recomendada.

Em relação à qualidade de vida, podemos observar no presente estudo uma melhora significativa refletida pelo aumento da pontuação no questionário. Este questionário é pontuado de um a sete para cada domínio e, quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida, sendo sete a ausência de prejuízos na qualidade de vida, quatro a pontuação intermediária, indicando prejuízo moderado, e um indicando prejuízo severo. Sendo assim, os pacientes do estudo apresentam melhora progressiva da qualidade de vida no decorrer da perda de peso, passando de uma pontuação de prejuízo moderado no ingresso do programa para ausência de prejuízos, atingindo a pontuação máxima quase que na totalidade dos domínios.

De acordo com Juniper et al.<sup>109</sup> uma diferença mínima significativa de 0,5 ponto no questionário AQLQ(S) reflete mudanças significativas na qualidade de vida global ou por domínio. Uma diferença de 1,0 como moderada e 1,5 representando grandes alterações, este último refletindo os pacientes do presente estudo.

A literatura, recentemente, tem se destacado em estudos sobre qualidade de vida em algumas situações específicas como a asma. No estudo de Rocha<sup>114</sup>, no qual utilizou o mesmo instrumento de avaliação da qualidade de vida que o presente estudo (*Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ(S)*) evidenciou impacto significativo da asma sobre a

qualidade de vida mesmo quando parcialmente controlada, bem como em revisão de literatura realizada por Araújo et al.<sup>115</sup> concluindo que há prejuízos da qualidade de vida e qualidade do sono de asmáticos. Em contrapartida, no estudo de Pereira et al.<sup>116</sup>, utilizando o instrumento *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) para avaliar a qualidade de vida em asma e DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) concluíram que quando a doença é classificada como leve ou moderada e tratadas de maneira adequada não acarretam prejuízos na qualidade de vida.

Em estudos sobre a obesidade isoladamente, há evidências de que há prejuízo na qualidade de vida e de que a perda de peso pode melhorá-la<sup>117-119</sup>.

Em vista disso, a melhora importante na qualidade de vida destes pacientes no decorrer do tempo e conforme perda de peso se deve, em grande parte, à redução dos sintomas relacionados à asma, demonstrado pelo questionário ACT, no qual a pontuação aumentou significativamente ao longo do tempo, evidenciando maior controle da asma.

De fato, a pontuação mediana no início do acompanhamento não esteve abaixo do limite inferior para considerar “asma descontrolada”, mas o aumento significativo da pontuação reflete alguns aspectos do dia a dia destes pacientes que repercutiram em melhor qualidade de vida, como diminuição do uso de medicação, melhora do sono e do trabalho e diminuição da sensação de dispneia.

No estudo de Sundbom et al.<sup>120</sup> foi identificado numa coorte 369 pacientes asmáticos que o ACT foi a medida que mais se correlacionou com a qualidade de vida relacionada à asma, bem como, sintomas de ansiedade, depressão e insônia nestes pacientes também somaram para impactar a qualidade de vida.

Em um outro estudo<sup>121</sup>, evidenciou-se melhora no controle da asma avaliado pelo questionário ACT em obesos asmáticos após perda de peso.

No estudo de Arango et al.<sup>122</sup> observou-se correlação significativa e negativa entre a contagem total de eosinófilos no sangue e o controle da asma medido pelo questionário ACT, encontrado no estudo de Tran et al.<sup>123</sup> que quanto maior a contagem total de eosinófilos no sangue maior a chance de se ter crises de asma. Ainda assim, no estudo de Moore et al.<sup>124</sup>, foi identificado que as porcentagens de neutrófilos no escarro provavelmente tem um papel importante na patobiologia de pacientes com asma grave, isoladamente ou em conjunto com eosinófilos. Esses achados sugerem que o aumento das porcentagens de neutrófilos no escarro pode ser um biomarcador de diferentes mecanismos patobiológicos em pacientes com asma mais grave. No entanto, no presente estudo não houve diferença significativa na contagem de neutrófilos e eosinófilos ao longo do tempo e tais contagens permaneceram dentro dos padrões de referência, tal fato pode ser explicado devido à maioria dos pacientes do presente estudo não se classificarem como tendo asma grave de difícil controle, evidenciado pelo questionário ACT.

O presente estudo também evidenciou queda nos componentes da série vermelha do sangue, apesar da hemoglobina ainda se apresentar com valores de mediana dentro da normalidade, tal achado demonstra a tendência a anemia destes pacientes no pós-operatório de cirurgia bariátrica, podendo ser por deficiência de ferro, de vitamina B12 ou de ácido fólico, como demonstrado em alguns estudos<sup>125,126</sup>, evidenciando a necessidade de reposição destes nutrientes e acompanhamento nutricional.

Os achados da análise bioquímica do sangue também mostram diminuição do colesterol total, triglicérides, LDL e glicemia, bem como aumento do HDL, sendo apenas este último com diferença significativa. De qualquer forma, este achado só confirma de fato os benefícios da perda de peso no que se referem aos componentes bioquímicos do sangue e consequentemente redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Neste sentido, o indivíduo obeso que inicia um tratamento cirúrgico passa por diversas alterações metabólicas e inflamatórias, especialmente o asmático e, em vista disso, a investigação do comportamento de algumas citocinas inflamatórias feitas neste estudo evidenciaram diversas alterações, como por exemplo, a IL-8 pulmonar que apresentou uma redução significativa ao longo do tempo. Esta citocina estimula a inflamação por ter ação pró-inflamatória e tem relação com a extensão da inflamação neutrofílica devido a ação quimiotática para neutrófilos<sup>77-79</sup>. No entanto, no presente estudo não foi observada alterações significativas no número de neutrófilos ao longo do tempo. Um aumento no número de neutrófilos na mucosa brônquica durante a exacerbação da asma foi observado no estudo de Qiu et al.<sup>80</sup>. As concentrações séricas do IL-8 também apresentaram redução ao longo do tempo, porém sem diferença estatística. Desse modo, por ser uma citocina relacionada às doenças inflamatórias, especialmente à asma, o esperado de fato era a redução das suas concentrações ao longo do tempo, tanto pulmonares quanto sistêmicas.

O TNF- $\alpha$  apresentou redução significativa ao longo do tempo tanto pulmonar quanto sistêmica, explicado pelo fato de ser uma citocina associada à resposta inflamatória principalmente relacionada à asma, corroborando com os encontrados no estudo de Broide et al.<sup>64</sup> no qual foram identificadas concentrações elevadas de TNF- $\alpha$  no lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos sintomáticos em comparação aos assintomáticos, e também relacionada à obesidade, como observado no estudo de Kern et al.<sup>86</sup> no qual houve elevação nas concentrações do TNF- $\alpha$  nos indivíduos obesos e redução conforme perda de peso.

Em relação à PCR, há evidência de relação com algumas doenças inflamatórias crônicas<sup>82</sup>, então suas concentrações tendem a aumentar na asma e na obesidade, sendo assim, no decorrer da perda de peso houve redução das concentrações pulmonares e sistêmicas, devido ao fato da melhora da inflamação. A formação da PCR é estimulada pela IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>127</sup> e, no caso, o comportamento da PCR se assemelhou ao comportamento da IL-6, tanto no

sangue como no escarro. Diversos estudos evidenciaram uma redução significativa da PCR após cirurgia bariátrica<sup>128-130</sup>. Os estudos sobre PCR em pós-operatório se restringem em avaliações a curto prazo como sendo a PCR preditora de infecções ou sepse em pós-operatório de cirurgias abdominais<sup>131,132</sup>. Já o estudo de Monadi et al.<sup>84</sup> mostrou um aumento das concentrações séricas de PCR em indivíduos asmáticos e quanto maior a gravidade da asma, maior a concentração. Porém, no estudo de Sigari et al.<sup>85</sup> não foi encontrada associação entre maior concentração sérica de PCR com maior gravidade da asma, mas as concentrações estavam elevadas nos pacientes asmáticos em comparação ao controle. O presente estudo foi composto por uma amostra de obesos com asma leve a moderada dos quais melhoraram sintomaticamente das crises de asma ao longo do tempo.

Nesse sentido, níveis elevados de IL-6 no sangue foram relatados em pacientes asmáticos, mesmo assintomáticos, porém significativamente maior durante a crise<sup>75</sup>. No estudo de Dixon et al.<sup>133</sup> também foi evidenciado um aumento significativo da IL-6 após 12 meses de cirurgia bariátrica em obesos asmáticos, no entanto, no estudo de Pardina et al.<sup>128</sup> não foi evidenciada nenhuma alteração nas concentrações de IL-6 e em meta-análise realizada por Rao<sup>129</sup> foi encontrada redução significativa da IL-6 após cirurgia bariátrica, sendo que nestes dois últimos a amostra foi composta de obesos não-asmáticos. Uma associação de IL-6 com um fator de risco para asma alérgica foi relatada no estudo do genoma, sugerindo que a IL-6 poderia ser um alvo para asma alérgica<sup>76</sup>.

Sendo assim, a IL-6 também está elevada no lavado broncoalveolar (BAL) de pacientes em que a asma é clinicamente ativa<sup>134</sup> e em pacientes com asma intrínseca (não alérgica, de deflagração não-imune)<sup>135</sup>, sendo este último achado significativo por sugerir um papel mais geral da avaliação da IL-6 na fenotipagem de asmáticos<sup>136</sup>. No presente estudo, a IL-6 no escarro reduziu significativamente no decorrer do tempo, evidenciando, uma melhora importante na inflamação pulmonar. Pode-se dizer que os níveis de IL-6 no escarro estão

alterados em pacientes asmáticos alérgicos moderados e que esta citocina contribui para prejuízos na função pulmonar<sup>137</sup>.

Também há relatos de que os níveis de IL-6 são afetados por infecções virais e obesidade<sup>138,139</sup>, dois fatores comórbidos importantes em causar exacerbações e gravidade. Quanto à obesidade, o estudo de Peters et al.<sup>140</sup> indica que a inflamação sistêmica de IL-6 está mais relacionada a um subconjunto de pacientes obesos asmáticos, no qual foi encontrado que pacientes com IL-6 circulante elevado tiveram pior função pulmonar (principalmente relacionado ao VEF<sub>1</sub>) e maiores crises de exacerbação da asma e a maioria dos pacientes asmáticos com IL-6 elevado eram obesos. As concentrações séricas de IL-6 não se alteraram significativamente no decorrer do tempo.

Já a leptina, sendo um hormônio produzido nos adipócitos, suas concentrações são maiores nos obesos e também aumentada nos processos infecciosos e inflamatórios. A leptina atua em neurônios específicos no cérebro, incluindo o hipotálamo, o mesencéfalo e o tronco cerebral, responsáveis pelo controle do peso por supressão da ingesta alimentar e aumento do gasto energético. No entanto, a leptina está aumentada na obesidade, levando a um paradoxo e consequentemente a descoberta da resistência à leptina. O indivíduo obeso possui resistência à leptina, levando a um aumento da leptina circulante, porém baixa sensibilidade central<sup>66</sup>. No presente estudo, a leptina reduziu significativamente no escarro após a cirurgia bariátrica paralelamente à redução significativa do peso corporal destes pacientes, talvez pelo fato de aumentar a sensibilidade central à leptina com consequente redução dos níveis circulantes.

A adiponectina, tendo efeito anti-inflamatório, por inibir os efeitos pró-inflamatórios das citocinas como o TNF $\alpha$  e IL-6 e induzir a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-1<sup>51</sup>, apresentou aumento significativo das concentrações pulmonares no T3, evidenciando, por fim, um equilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias, essencial para o bom funcionamento endócrino/metabólico.

De acordo com revisão realizada por Sood e Shore<sup>51</sup>, conclui-se que não está bem claro se a adiponectina, a leptina ou a resistina desempenham um papel na modulação do risco e/ou da gravidade da asma em seres humanos, pois a maioria dos dados de seres humanos se limite a estudos de associação, tornando alguns fenótipos da asma ainda inconclusivos, enfim, é provável que as adipocinas sejam apenas uma parte do enigma obesidade-asma. Os efeitos mecânicos, hormonais e genéticos da obesidade também podem afetar tanto a prevalência como a gravidade da asma em humanos obesos, tornando a asma na obesidade de origem multicausal.

Em vista da vasta alteração metabólica e inflamatória que acompanha o indivíduo obeso, a alteração da função pulmonar torna-se evidente em muitos estudos, tanto pela origem inflamatória como de origem mecânica. Estudos tem evidenciado, portanto, a alteração da função pulmonar no indivíduo obeso sem doença prévia associada, como por exemplo, as alterações mecânicas acarretadas por deposição de tecido adiposo ao redor do tórax e abdome, que incluem redução do volume de reserva expiratório (VRE)<sup>45</sup>, podendo causar áreas de atelectasias, principalmente nas bases pulmonares<sup>42,43</sup>, além de alterações inflamatórias já evidenciada no presente estudo, sendo as citocinas inflamatórias que atuam no pulmão e acarretam comprometimento da função respiratória, tais alterações são evidenciadas na literatura pela redução do VEF<sub>1</sub>, da Capacidade Residual Funcional (CRF), do FEF 25-75% e aumento da relação VEF<sub>1</sub>/CVF.

O FEF representa o fluxo expiratório forçado médio de um segmento obtido durante a manobra de CVF; sendo o FEF25-75% o fluxo expiratório forçado médio na faixa intermediária da CVF (capacidade vital forçada), isto é, entre 25 e 75% da curva de CVF<sup>102</sup>. O FEF 25-75% depende da força de retração elástica dos pulmões, da permeabilidade de pequenas vias aéreas e pouco da força muscular. Sua medida traz informações sobre a permeabilidade de pequenas vias aéreas e independe da colaboração do paciente<sup>141</sup>. Em vista

disso, toda a alteração mecânica e inflamatória causada nos pulmões de obesos mórbidos pode levar às alterações da permeabilidade das vias aéreas de menor calibre, refletindo na medida de FEF 25-75% e do VEF<sub>1</sub><sup>39</sup>.

Alguns estudos envolvendo a realização de função pulmonar nos pacientes obesos sem alterações pulmonares evidenciam redução significativa da CRF<sup>39,142</sup> e do VRE<sup>39,45,143</sup> atribuídas às alterações mecânicas que o tecido adiposo exerce sobre a caixa torácica. No entanto, as alterações no FEF 25-75% foram atribuídas por Sood<sup>39</sup> às alterações inflamatórias presentes nos pulmões de obesos que causam um fechamento prematuro das pequenas vias aéreas durante a expiração forçada e, talvez, explique a relação entre a gravidade da asma com os valores obtidos do FEF 25-75%. Assim como, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF pode ser aumentada com a obesidade, devido ao fechamento periférico das vias aéreas e *air trapping* resultando em desproporção pela redução da CVF<sup>39</sup>. Em vista disso, no presente estudo, o FEF 25-75% e seu percentual predito aumentou progressivamente no decorrer do tempo.

Quando observamos os valores da mediana do percentual predito das variáveis espirométricas, o VEF<sub>1</sub>, o PFE, o FEF 25-75% e a CVIF do T1 estiveram abaixo de 80% do previsto pela literatura, sendo que o PFE e o FEF 25-75% não normalizaram após uso do broncodilatador. No entanto, após um ano de cirurgia bariátrica, todas as medidas espirométricas pós-broncodilatador estiveram acima de 80% do predito, evidenciando melhora importante da função pulmonar com a perda de peso.

### **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

O presente estudo demonstra, portanto, a eficácia de um programa terapêutico multidisciplinar no manejo de mulheres adultas obesas com asma. Tendo em vista as condições propostas pelo programa da UNICAMP para o preparo multidisciplinar para a cirurgia bariátrica descritas e recomendadas na cartilha do Ministério da Saúde<sup>100,144</sup>, muitos

pacientes perdem o seguimento já neste período pré-operatório e, devido ao despreparo, a cirurgia é adiada pois o paciente precisa atingir a meta de perda de peso ponderal para retornar ao programa e, conseqüentemente, saem do acompanhamento do pesquisador temporariamente.

O grupo de profissionais envolvidos no tratamento do paciente com obesidade mórbida desta instituição preza por qualidade de vida e incentivo à hábitos saudáveis (alimentação e prática de exercício físico) e que estes hábitos estejam bem instituídos na vida do paciente para a realização da cirurgia bariátrica, de forma a evitar complicações a curto e longo prazo, portanto o programa segue normas rígidas de funcionamento para instituição da disciplina e segurança no procedimento cirúrgico.

O estudo em questão, evidentemente, teve uma grande perda amostral (76,93%), podendo ser explicada por conta da mudança drástica nos hábitos de vida destes pacientes, porém mais necessária do que a própria cirurgia bariátrica. A má adesão a tratamentos a longo prazo também tem sido observada em diversas doenças crônicas nas quais a autoadministração do tratamento se faz necessária<sup>145</sup>. Infelizmente isso repercute no modelo de estudo proposto, já que o acompanhamento se inicia no momento de entrada do paciente no grupo e à partir deste momento o indivíduo é convidado a repensar seus hábitos de uma vida inteira e fazer modificações drásticas, entrando em questões psicológicas e sociológicas complexas que abrangem o indivíduo obeso e, conseqüentemente, a má adesão ao tratamento pré-operatório proposto.

Mesmo com a grande perda de seguimento dos pacientes no pré-operatório, a demanda continua maior que a oferta e o programa de cirurgia bariátrica da UNICAMP atinge um número considerável de cirurgias semanalmente, no entanto, precisa priorizar os melhores resultados por meio da triagem pré-operatória.

## CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que houve:

1. Prevalência de asma na população de obesos grau II e III atendidos pelo serviço de cirurgia bariátrica do HC-UNICAMP de 4,57%.
2. Melhora importante da qualidade de vida dos obesos asmáticos após perda de peso
3. Melhora da sintomatologia relacionada à asma após a perda de peso.
4. Alteração no perfil inflamatório pulmonar e sistêmico, sendo aumento dos mediadores anti-inflamatórios e redução dos mediadores pró-inflamatórios.
5. Melhora da função pulmonar ao longo do tempo.

## REFERÊNCIAS

1. Quetelet LAJ. Antropométrie ou Mesure des Différences Faculté de l'Homme. Brussels: Musquardt; 1871.
2. World Health Organization. Media centre: obesity and overweight [homepage na internet]. [Atualizada em Jun 2016; acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) - 4.ed. - São Paulo, SP. 2016.
4. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health [homepage na internet]. Geneva: World Health Organization; 2004. [acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/en/>
5. Yurcisin BM, Gaddor MM, DeMaria EJ. Obesity and Bariatric Surgery. Clin Chest Med. 2009; 30:539-53.
6. Tirapegui J, Ribeiro SML. Avaliação Nutricional: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
7. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2006. [acesso em 31 Jul 20017]. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome>.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

- Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25):3143-421.
9. Marques-Lopes I, Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez A. Aspectos genéticos da obesidade. *Rev Nutr*. 2004; 17(3):327-38.
  10. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics*. 2005; 6:221-34.
  11. Segovia SA, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM. Maternal Obesity, Inflammation, and Developmental Programming. *BioMed Research International*. 2014; 2014:1-14.
  12. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças ligadas à obesidade custam R\$ 488 milhões [homepage na internet]. [Atualizada em 19 Mar 2013; acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/3414->.
  13. Viester L, Verhagen EALM, Hengel KMO, Koppes LLJ, van der Beek A, Bongers PM. The relation between body mass index and musculoskeletal symptoms in the working population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013; 14(238):2-9.
  14. Messier SP. Diet and Exercise for Obese Adults with Knee Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010; 26:461-77.
  15. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, Arokoski JPA, Knekt P, Lauren H, et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis - a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology*. 2010; 49(2):308-14.

16. Himes CL, Reynolds SL. Effect of obesity on falls, injury, and disability. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(1):124-9.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84(Suppl I):3-28.
18. Franssen R, Monajemi H, Stroes ESG, Kastelein JJP. Obesity and Dyslipidemia. *Medical Clinics of North America.* 2011; 95(5):893-902.
19. Feingold KR, Grunfeld C. Obesity and Dyslipidemia. [Atualizado em 12 Jun 2015; acesso em 31 Jul 2017]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, editors. *Endotext* [homepage na internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305895/>.
20. Vistisen D, Witte DR, Tabák AG, Herder C, Brunner EJ, Kivimäki M, et al. Patterns of obesity development before the diagnosis of type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *PLoS Med.* 2014; 11(2):e1001602.
21. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) - Representação Brasil. *Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas.* Brasília – DF. 2016; 1(7):1-10.
22. Speretta GFF, Leite RD, Duarte ACGO. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2014; 13(1):61-9.
23. Ko EM, Walter P, Clark L, Jackson A, Franasiak J, Bolac C, et al. The complex triad of obesity, diabetes and race in Type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2014; 133(1):28-32.

24. Previs RA, Kilgore J, Craven R, Broadwater G, Bean S, Wobker S, et al. Obesity is associated with worse overall survival in women with low-grade papillary serous epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(4):670-5.
25. James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer – What is the risk factor? *Eur J Cancer*. 2015; 51(6):705-20.
26. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tipos de câncer - Câncer colorretal – Prevenção [homepage na internet]. [Acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal/prevencao>
27. Silva EJ; Pelosi A; Almeida EC. Índice de massa corpórea, obesidade abdominal e risco de neoplasia de cólon: estudo prospectivo. *Rev Bras Colo-Proctol*. 2010; 30(2):199-202.
28. van Reedt Dortland AKB, Vreeburg SA, Giltay EJ, Licht CMM, Vogelzangs N, van Veen T, et al. The impact of stress systems and lifestyle on dyslipidemia and obesity in anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38:209-18.
29. Noh JW, Kwon YD, Park J, Kim J. Body mass index and depressive symptoms in middle aged and older adults. *BMC Public Health*. 2015; 15:310.
30. Xiang X, An R. Obesity and onset of depression among U.S. middle-aged and older adults. *J Psychosom Res*. 2015; 78(3):242-8.
31. Haley AP, Gonzales MM, Tarumi T, Tanaka H. Dyslipidemia Links Obesity to Early Cerebral Neurochemical Alterations. *Obesity*. 2013; 21(10):2007-13.
32. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on

- coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014; 383:970-83.
33. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Body Mass Index and death by stroke no obesity paradox. *JAMA Neurol*. 2014; 71(8):978-84.
34. Mitchell AB, Cole JW, McArdle PF, Cheng YC, Ryan KA, Sparks MJ, et al. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2015; 46:1690-2.
35. McGeeney BE, Friedman DI. Pseudotumor Cerebri Pathophysiology. *Headache*. 2014; 54:445-58.
36. Gus I, Ribeiro RA, Kato S, Bastos J, Medina C, Zazlavsky C, et al. Variações na Prevalência dos Fatores de Risco para Doença Arterial Coronariana no Rio Grande do Sul: Uma Análise Comparativa entre 2002-2014. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(6):573-9.
37. Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery disease: an international multicentre study of 13,874 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(5):456-63.
38. Arabshahi S, Busingye D, Subasinghe AK, Evans RG, Riddell MA, Thrift AG. Adiposity has a greater impact on hypertension in lean than not-lean populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2014; 29(5):311-24.
39. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med*. 2009; 30:445-54.

40. Dumont L, Mattys M, Mardirosoff C, Vervloesem N, Allé JI, Massaut J. Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41:408-13.
41. Pelosi P, Croci M, Calappi E, Mulazzi D, Cerisara M, Vercesi P, et al. Prone Positioning Improves Pulmonary Function in Obese Patients During General Anesthesia. *Anesth Analg.* 1996; 83:578-83.
42. Eichenberger AS, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, et al. Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesth Analg.* 2002; 95:1788-92.
43. Baltieri L, Peixoto-Souza FS, Rasera-Junior I, Montebelo MIL, Costa D, Pazzianotto-Forti EM. Analysis of the prevalence of atelectasis in patients undergoing bariatric surgery. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016; 66(6):577-82.
44. McCallister JW, Adkins EJ, O'Brien JM. Obesity and Acute Lung Injury. *Clin Chest Med.* 2009; 30:495-508.
45. Baltieri L, Santos LA, Rasera-Junior I, Montebelo MIL, Pazzianotto-Forti EM. Use of positive pressure in the bariatric surgery and effects on pulmonary function and prevalence of atelectasis: randomized and blinded clinical trial. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* **2014**; 27(Suppl 1):26-30.
46. Thyagarajan B, Jacobs Jr DR, Smith LJ, Kalha R T, Gross MD, Sood AT, et al. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: The CARDIA study. *Respiratory Research.* 2010; 11:176.
47. Torpy JM, Lynn C, Golub RM. Sleep Apnea. *JAMA.* 2011;305(9): 956.

48. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2017. [Acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
49. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:911-9.
50. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax*. 2007; 62:515-20.
51. Sood A, Shore SA. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. *Journal of Allergy*. 2013; 2013(Article ID 785835), 15 pages.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 160p.: il. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, n. 25.
53. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12:204.
54. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network. [Atualizado em 2014; acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: <http://www.globalasthmareport.org>.
55. World Health Organization. Global Status Report on noncommunicable diseases. [Atualizado em 2014; acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1).

56. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) - Comissão de Asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Grupo de Trabalho das Diretrizes para Asma da SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(Suppl 1):S1-S46.
57. Melo SMD, Melo VA, Menezes Filho RS, Alves Júnior AJ. Prevalence and severity of asthma in obese adult candidates for bariatric surgery. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(3):326-33.
58. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma - a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:661-6.
59. Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, Nathan M, Jafari S, Raboudi SH, et al. Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1752-9.
60. Basso DA, Corso ACT, Kupek E. Associação entre obesidade e asma. *Rev Ciênc Méd*. 2007; 16(4-6):221-31.
61. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):2-11.
62. Davy KP, Orr JS. Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33:116-24.
63. Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *Appl Physiol*. 2010; 108:722-8.
64. Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, Coburn DA, Federman EC, Wasserman SI. Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89:958-67.

65. Sood A, Seagrave J, Herbert G, Harkins M, Qualls C, Schuyler M. Asthma is associated with lower adiponectin concentrations in sputum than controls. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:(Abstract A6502).
66. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiology & Behavior.* 2014; 130(10):157-69.
67. Vernooy JHJ, Drummen NEA, Van Suylen RJ, Cloots RH, Möller GM, Bracke KR, et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax.* 2009; 64(1):26-32.
68. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(2):230-7.
69. Holguin F, Rojas M, Brown LA, Fitzpatrick AM. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls. *J Asthma.* 2011; 48:217-23.
70. Fang C, Meng Q, Wu H, Eid G, Zhang G, Zhang X, et al. Resistin-like molecule- $\beta$  is a human airway remodelling mediator. *Eur Resp J.* 2012; 39(2):458-66.
71. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British Journal of Pharmacology.* 2012; 165(3):622-32.
72. Hirai H, Satoh H, Kudoh A, Watanabe T. Interaction between resistin and adiponectin in the proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2013; 366(1):108-16.

73. Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 141:125-39.
74. Finotto S, Eigenbrod T, Karwot R, Boross I, Doganci A, Ito H, et al. Local blockade of IL-6R signaling induces lung CD4<sup>+</sup> T cell apoptosis in a murine model of asthma via regulatory T cells. *Int Immunol*. 2007; 19:685-93.
75. Yokoyama A, Kohno N, Fujino S, Hamada H, Inoue Y, Fujioka S, et al. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:1354-8.
76. Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, Marks GB, Hui J, Le Souef P, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet*. 2011; 378:1006–14.
77. Lee J, Horuk R, Rice GC, Bennett GL, Camerato T, Wood WI. Characterization of Two High Affinity Human Interleukin-8 Receptors. *The Journal of Biological Chemistry*. 1992; 267(23):16283-7.
78. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994; 15:74-80.
79. Admyre C, Axelsson LG, von Stein O, Zargari A. Immunomodulatory oligonucleotides inhibit neutrophil migration by decreasing the surface expression of interleukin-8 and leukotriene B4 receptors. *Immunol*. 2015; 144(2):206–17.
80. Qiu Y, Zhu J, Bandi V, Guntupalli KK, Jeffery PK. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2007; 62:475-82.

81. Watanabe M, Kurai J, Tomita K, Sano H, Abe S, Saito R, et al. Effects on asthma and induction of interleukin-8 caused by Asian dust particles collected in western Japan. *J Asthma*, 2014; 51(6):595–602.
82. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:813-23.
83. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J Pediatr*. 2007; 83(5):477-80.
84. Monadi M, Firouzjahi A, Hosseini A, Javadian Y, Sharbatdaran M, Heidari B. Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study. *Caspian J Intern Med*. 2016; 7(1):37-42.
85. Sigari N, Ghasri H. Correlation between hs-CRP and Asthma Control Indices. *Tanaffos*. 2013; 12(3):44-8.
86. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*. 1995; 95(5):2111-9.
87. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56:1761-72.
88. Moraes ACF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(4):317-7.

89. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente da Assistência Farmacêutica. Editora do Ministério da Saúde, 2010. 262 p.
90. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.146, de 1º de junho de 2012 - Altera e acresce dispositivos à Portaria nº 971/GM/MS, de 17 de maio de 2012, para ampliar a cobertura da gratuidade no âmbito do Programa Farmácia Popular do Brasil. [Atualizado em 2012; acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt1146\\_01\\_06\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt1146_01_06_2012.html)
91. Malta DC, Silva Júnior JB. Policies to promote physical activity in Brazil. *Lancet*. 2012; 380(9838):195-6.
92. Federação Latino-Americana de Sociedades de Obesidade. Consenso Latino-Americano de Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999; 43(1):21-67.
93. Seyfried F, Lannoo M, Gsell W, Tremoleda JL, Bueter M, Olbers T, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass in mice - Surgical Technique and Characterisation. *Obes Surg*. 2012; 22:1117-25.
94. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 424, de 19 de março de 2013 - Redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. [Atualizado em 2013; acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424\\_19\\_03\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424_19_03_2013.html).
95. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução nº 2131/2015 - Altera o anexo da Resolução CFM nº 1.942/10, publicada no D.O.U. de 12 de fevereiro de 2010, Seção I, p.

72. [Atualizado em 12 Nov 2015; acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2131\\_2015.pdf](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2131_2015.pdf).
96. Barbalho-Moulim MC, Miguel GPS, Forti EMP, Campos FA, Peixoto-Souza FS, Costa D. Pulmonary Function after weight loss in obese women undergoing roux-en-y gastric bypass: one-year follow-up. *ISRN Obesity*. 2013; 2013:1-5.
97. Peixoto-Souza. Estudo das variáveis ventilatórias, marcadores inflamatórios e capacidade funcional em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica [tese]. São Paulo: Universidade Nove de Julho; 2014.
98. Van Huisstede A, Rudolphus A, Cabezas MC, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax*. 2015; 0:1-9.
99. Chaim EA. Programa multidisciplinar pré-operatório para cirurgia bariátrica no sistema público de saúde: um novo paradigma no enfoque da cirurgia bariátrica [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2007.
100. Chaim EA, Pareja JC, Gestic MA, Utrini MP, Cazzo E. Preoperative multidisciplinary program for bariatric surgery: a proposal for the Brazilian Public Health System. *Arq Gastroenterol*. 2017; 54(1):70-4.
101. American Thoracic Society (ATS) e European Respiratory Society (ERS). Task Force: Standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319-38.
102. Pereira CAC. Directives for pulmonary function tests. *J Pneumol*. 2002; 28(3):1-82.

103. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(4):397-406.
104. Pavord ID, Pizzichini MMM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*. 1997; 52:498–501.
105. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(2):197-203.
106. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47:76-83.
107. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *Chest*. 1999; 115:1265-70.
108. Silva LMC, Silva LCC. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. *Revista da AMRIGS*. 2007; 51(1):31-7.
109. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47(1):81-7.
110. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:59-65.

111. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:549-56.
112. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(2):159-66.
113. Metropolitan Life Foundation. Metropolitan height and weight tables. *Stat Bull.* 1983; 64:2-9.
114. Rocha CC. Qualidade de vida e inflamação das vias aéreas em diferentes níveis de controle da asma [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Medical Sciences Post-graduation Program; 2013.
115. Araújo DL, Salles C, Souza-Machado C, Souza-Machado A. Avaliação da qualidade do sono e da qualidade de vida na asma. *Braz J Allergy Immunol.* 2014; 2(3):107-11.
116. Pereira EA, Ferreira PR, Araújo ME, Carvalho STRF, Carvalho LN. Estudo comparativo da qualidade de vida entre pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e pacientes asmáticos. *Revista Ceuma Perspectivas.* 2016; 27(1):32-42.
117. Pimenta GP, Moura DN, Adorno Filho ET, Jaudy TR, Jaudy TR, Aguiar-Nascimento JE. Long-term quality of life after vertical sleeve gastropasty. *Rev Col Bras Cir.* 2013; 40(6):453-7.
118. Barros LM, Moreira RAN, Frota NM, Araújo TM, Caetano JA. Qualidade de vida entre obesos mórbidos e pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Rev Eletr Enf.* 2015; 17(2):312-21.

119. Teixeira TG, Tibana RA, Nascimento DC, Silva AS, Almeida JÁ, Balsamo S, et al. Qualidade de vida e síndrome metabólica em mulheres brasileiras: análise da correlação com a aptidão aeróbia e a força muscular. *Motricidade*. 2015; 11(2):48-61.
120. Sundbom F, Malinowski A, Lindberg E, Alving K, Janson C. Effects of poor asthma control, insomnia, anxiety and depression on quality of life in young asthmatics. *Journal of Asthma*. 2016; 53(4):398-403.
121. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(5):1368-77.
122. Arango SA, Toh J, Ferastraoaru D, de Vos G, Rosenstreich DL, Jariwala SP. Association between asthma control test, peripheral eosinophil counts, and serum total immunoglobulin E levels in severe asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(2):AB206.
123. Tran TN, Khattry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113:19-24.
124. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(6):1557-63.
125. Jericó C, Breton I, Gordejuela AGR, Oliveira AC, Rubio MA, Tinahones FJ, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency, with or without anemia, before and after bariatric surgery. *Endocrinología y Nutrición*. 2016; 63(1):32-42.

126. Kheniser KG, Kashyap SR, Schauer PR, Lam ETC, Kullman ES. Prevalence of anemia in subjects randomized into roux-en-y gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2017; 27(5):1381-6.
127. Mayer LE, De Bona KS, Abdalla FH, de Almeida FL, Pozzobon RCR, Charão MF, et al. Perspectivas laboratoriais na avaliação da resposta inflamatória. *Rev Bras Farm.* 2010; 91(4):149-61.
128. Pardina E, Ferrer R, Baena-Fustegueras JA, Rivero J, Lecube A, Fort JM, et al. Only C-Reactive Protein, but not TNF- $\alpha$  or IL6, reflects the improvement in inflammation after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012; 22:131-9.
129. Rao SR. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2012; 61:789-807.
130. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med.* 2012; 106:651-60.
131. Kim EY, Yim HW, Park CH, Song KY. C-reactive protein can be an early predictor of postoperative complications after gastrectomy for gastric cancer. *Surgical Endoscopy.* 2017; 31(1):445-54.
132. Williams MR, McMeekin S, Wilson RJT, Miller GV, Langlands FE, Wong W, et al. Predictive value of C-Reactive Protein for complications post-laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2017; 27(3):709-15.
133. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(3):508-15.

134. Tillie-Leblond I, Pugin J, Marquette CH, Lamblin C, Saulnier F, Bricchet A, et al. Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:487-94.
135. Virchow JC Jr, Kroegel C, Walker C, Matthys H. Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98:S27–S33
136. Poynter ME, Irvin CG. Interleukin-6 as a biomarker for asthma: hype or is there something else? *Eur Respir J.* 2016; 48:979-81.
137. Neveu WA, Allard JL, Raymond DM, Bourassa LM, Burns SM, Bunn JY, et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir Res.* 2010; 11:28.
138. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol.* 1998; 16:249-84.
139. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci.* 2012; 8:1281-90.
140. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(7):574-84.
141. Mallozi MC, Rozov T. O laboratório nas doenças pulmonares. *J Ped.* 1998; 74(Suppl 1):S125-S132.
142. Guimarães C, Martins MV, Santos JM. Função pulmonar em doentes obesos submetidos a cirurgia bariátrica. *Rev Port Pneumol.* 2012;18(3):115-9.

143. Rasslan Z, Saad Junior R, Stirbulov R, Fabbri RMAF, Lima CAC. Avaliação da função pulmonar na obesidade graus I e II. J Bras Pneumol. 2004;30(6):508-14.
144. Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Perspectivas e desafios no cuidado às pessoas com obesidade no SUS: resultados do laboratório de inovação no manejo da obesidade nas redes de atenção à saúde. Brasília – DF, 2014. [Acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perspectivas\\_desafios\\_cuidado\\_pessoas\\_obesidade.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perspectivas_desafios_cuidado_pessoas_obesidade.pdf).
145. World Health Organization. Adherence to long-term therapies – evidence for action. [Atualizado em 2003; acesso em 31 Jul 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf).

## APÊNDICES

### ANEXO 1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DA PERDA DE PESO NA ASMA DE OBESOS MÓRBIDOS

**Pesquisador:** Leticia Baltieri

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 15367613.1.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 289.425

**Data da Relatoria:** 28/05/2013

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 289.425

(Superintendente do HC-UNICAMP). É apresentado o TCLE, que está completo e bem redigido.

##### Recomendações:

Nenhuma.

##### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

##### Situação do Parecer:

Aprovado

##### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

##### Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme reunião do colegiado, em 28/05/2013.

CAMPINAS, 30 de Maio de 2013

---

Assinador por:  
Fátima Aparecida Bottcher Luiz  
(Coordenador)

## ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Endereço:

Cidade:

Telefone:

Você está sendo convidado(a) à participar da pesquisa “EFEITOS DA PERDA DE PESO INDUZIDA PELA CIRURGIA BARIÁTRICA NA FUNÇÃO PULMONAR E PERFIL INFLAMATÓRIO DE OBESOS ASMÁTICOS”. Trata-se de um projeto de pesquisa desenvolvido pelo Departamento de Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), como o objetivo de conhecer os efeitos da perda de peso sobre a asma.

Acredita-se que a asma esteja relacionada à obesidade, devido a um processo inflamatório. Sendo assim, gostaríamos de avaliar os sintomas da asma e a inflamação no sangue e no pulmão antes e após a perda de peso. Dessa forma, você será submetido às seguintes avaliações:

- 1- Medidas de peso e altura
- 2- Realização de um exame que mede a função do pulmão, chamado espirometria, e para a realização deste exame serão necessárias a realização de inspirações e expirações dentro do equipamento. Este exame será realizado com e sem o uso de inalação com broncodilatador (medicação para dilatar os brônquios).
- 3- Realização de um exame de sangue com jejum de 12 horas para verificar a presença de inflamação
- 4- Realização de uma técnica para que haja produção de escarro pelo pulmão e este escarro possa ser expectorado em um frasco para análise laboratorial e verificar a inflamação. A técnica consiste de inalações com substâncias que facilitam a produção de escarro. Durante esta técnica será realizada a espirometria também.
- 5- Preenchimento de dois questionários sobre sintomas da asma e qualidade de vida.

Todos os exames serão realizados juntamente com uma pessoa responsável e todo o procedimento será explicado verbalmente para solucionar qualquer dúvida durante a execução dos testes.

Essa avaliação será realizada no momento da entrada no grupo, logo antes da cirurgia, depois de seis meses e depois de 12 meses da cirurgia e não haverá qualquer custo por parte do voluntário.

#### **Possíveis benefícios**

Os resultados obtidos nesse estudo contribuirão para compreender melhor a influência da obesidade sobre a asma, e se a asma é solucionada com a perda de peso. Se esta hipótese se confirmar, além da perda de peso e resolução de diversas outras doenças (hipertensão, diabetes, etc.), também será possível o conhecimento da resolução da asma. Esse conhecimento pode servir de referência para outros estudos na área da saúde, ampliando o conhecimento científico. Além do mais, o voluntário poderá ter acesso a todos os resultados dos exames realizados de forma gratuita.

#### **Possíveis riscos**

O estudo não apresenta riscos importantes aos voluntários uma vez que os procedimentos propostos são fundamentados pela literatura.

Durante os exames será necessária a realização de respirações profundas e sucessivas e poderá apresentar a sensação de tontura. Nestes casos a avaliação será interrompida e acompanhado até sua completa recuperação.

Durante a indução do escarro, será realizado o exame de espirometria para evitar que haja fechamento dos brônquios pulmonares e uma crise asmática, assim como a inalação com broncodilatador antes (medicação para dilatar os brônquios e evitar seu fechamento).

Dessa forma, estou ciente de que minha participação é voluntária, isto é, a qualquer momento posso desistir de participar e retirar o consentimento. Estou ciente de que minha recusa na participação do estudo, não trará nenhum prejuízo seja à mim ou ao pesquisador. Declaro ter conhecimento de que os procedimentos empregados neste projeto não são invasivos e também autorizo a utilização de imagens e informações sobre o tratamento, por meio de fotos, vídeos ou quaisquer finalidades de ensino ou de divulgação em jornais ou revistas científicas do país ou do exterior, respeitando os respectivos códigos de ética e o sigilo de nomes e dados confidenciais. Estou ciente de que meu nome e minhas imagens serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o meu nome ou meu rosto em qualquer fase do estudo. Tenho conhecimento de que não terei despesas, não receberei dinheiro durante a participação da pesquisa e que ficarei com uma cópia deste termo no qual consta o celular/e-mail do pesquisador responsável, e demais membros da equipe, podendo tirar as dúvidas sobre o projeto e participação, agora ou a qualquer momento.

“Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelos pesquisadores sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação.

Piracicaba, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

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

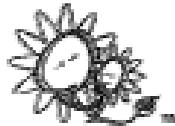
Pesquisador Responsável:	Comitê de Ética em Pesquisa FCM/UNICAMP
Letícia Baltieri e-mail: lbaltieri@yahoo.com.br Tel.: (19)3521-7615 ou 3521-8358	Denúncias e/ou reclamações Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 CEP 13083-887 Campinas – SP Fone (19) 3521-8936 ou 3521-7187 e-mail: cep@fcm.unicamp.br

**ANEXO 3. QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA EM ASMA COM  
ATIVIDADES PADRONIZADAS - AQLQ(S)**

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

**A SER PREENCHIDO PELO PACIENTE  
(SELF-ADMINISTERED)  
PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL**

© 2000  
GOL TECHNOLOGIES LTD.



Para mais informações:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc  
Professor  
20 Marcus Fields  
Bosham, West Sussex  
PO18 8NA, England  
Telephone: +44 1243 572124  
Fax: +44 1243 573660  
E-mail: juniper@goltech.co.uk  
Web: <http://www.goltech.co.uk>

This translation has been made possible through  
a grant from ASTRAZENECA R&D Lund  
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE  
Senior Translators: Marcia and Emilio Pizzichini,  
Marcos Bostl Farnaz

© O AQLQ(S) tem direito autoral. Ele não pode ser alterado, vendido (papel ou eletrônico), traduzido ou adaptado para outro meio sem permissão de Elizabeth Juniper.

**APRIL 2000**

**QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE  
DE VIDA EM ASMA (S)  
(PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL)  
A SER PREENCHIDO PELO PACIENTE**

IDENTIFICAÇÃO  
DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

Página 1 de 5

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

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

	Totalmente limitado	Extremamente limitado	Muito limitado	Moderadamente limitado	Pouco limitado	Muito pouco limitado	Nada limitado
1. ATIVIDADES VIGOROSAS (como se apressar, fazer exercícios, subir escadas correndo, praticar esportes)	1	2	3	4	5	6	7
2. ATIVIDADES MODERADAS (como caminhar, fazer o trabalho de casa, cuidar do jardim ou quintal, fazer compras, subir escadas)	1	2	3	4	5	6	7
3. ATIVIDADES SOCIAIS (como falar, brincar com crianças/animais de estimação, visitar amigos/parentes)	1	2	3	4	5	6	7
4. ATIVIDADES RELACIONADAS AO TRABALHO (tarefas que você tem que fazer no trabalho*)	1	2	3	4	5	6	7
* Se você não estiver empregado ou trabalhando por conta própria, estas tarefas devem ser aquelas que você tem que fazer na maioria dos dias.							
5. QUANDO DORME	1	2	3	4	5	6	7

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

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

QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE  
DE VIDA EM ASMA (S)  
(PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL)  
A SER PREENCHIDO PELO PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO  
DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

Página 2 de 5

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

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

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

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

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

	Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
13. Se sentiu FRUSTRADO (por que você não pode fazer o que você gosta) por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
14. Tive uma sensação de PESO NO PEITO?	1	2	3	4	5	6	7

QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE  
DE VIDA EM ASMA (S)  
(PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL)  
A SER PREENCHIDO PELO PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO  
DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

Página 3 de 5

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

	Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
15. Se sentiu PREOCUPADO QUANTO A NECESSIDADE DE USAR MEDICAÇÃO para sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
16. Sentiu a necessidade de FIGARREAR?	1	2	3	4	5	6	7
17. Sentiu sintomas da asma como RESULTADO DE ESTAR EXPOSTO À POEIRA?	1	2	3	4	5	6	7
18. Teve DIFICULDADE PARA SOLTAR O AR por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
19. Teve que EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE DEVIDO A POEIRA?	1	2	3	4	5	6	7
20. ACORDOU DE MANHÃ COM SINTOMAS DA ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
21. Sentiu MEDO DE NÃO TER DISPONÍVEL SUA MEDICAÇÃO PARA ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
22. Se sentiu incomodado pela RESPIRAÇÃO DIFÍCIL?	1	2	3	4	5	6	7
23. Teve os sintomas da asma DEVIDO AO TEMPO RUIM OU A POLUIÇÃO DO AR?	1	2	3	4	5	6	7
24. Se ACORDOU À NOITE por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
25. EVITOU SAIR DEVIDO AO TEMPO RUIM OU A POLUIÇÃO DO AR?	1	2	3	4	5	6	7

QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE  
DE VIDA EM ASMA (S)  
(PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL)  
A SER PREENCHIDO PELO PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO  
DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

Página 4 de 5

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

26. Teve sintomas de asma DEVIDO A EXPOSIÇÃO A CHEIROS FORTES OU PERFUME?	1	2	3	4	5	6	7
27. Teve RECEIO DE PERDER O FÔLEGO?	1	2	3	4	5	6	7
28. Sentiu que teve que EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE DEVIDO À CHEIROS FORTES OU PERFUME?	1	2	3	4	5	6	7
29. Sua asma INTERFERIU EM QUE VOCÊ TIVESSE UMA BOA NOITE DE SONO?	1	2	3	4	5	6	7
30. Teve a sensação de ter que BRIGAR PELO AR?	1	2	3	4	5	6	7

QUÃO LIMITADO VOCÊ TEM ESTADO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Totalmente limitado A maior parte das vezes	Extensamente limitado	Muito limitado Algumas não vezes	Moderadamente limitado	Pouco limitado Muito poucas vezes	Muito pouco limitado	Nada limitado Sem limitação
31. Pense em TODO TIPO DE ATIVIDADE que você gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas. O quanto suas atividades têm sido limitadas por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7

QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE  
DE VIDA EM ASMA (S)  
(PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL)  
A SER PREENCHIDO PELO PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO  
DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

Página 5 de 5

QUÃO LIMITADO VOCÊ TEM ESTADO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Totalmente limitado	Extensamente limitado	Muito limitado	Moderadamente limitado	Pouco limitado	Muito pouco limitado	Nada limitado
32. De modo geral, entre TODAS AS ATIVIDADES que você tem feito durante as 2 últimas semanas, o quão limitado você tem estado por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7

CÓDIGO DAS ÁREAS:

Sintomas: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30  
Limitação de atividades: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 15, 25, 28, 31, 32  
Função emocional: 7, 13, 15, 21, 27  
Estímulo ambiental: 9, 17, 23, 29

**ANEXO 4. QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA (ASTHMA  
CONTROLE TEST – ACT)**

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora: \_\_\_:\_\_\_h



Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Cirurgia.

**EFEITOS DA PERDA DE PESO INDUZIDA PELA CIRURGIA BARIÁTRICA NA  
FUNÇÃO PULMONAR E PERFIL INFLAMATÓRIO DE OBESOS ASMÁTICOS**

**QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA - Asthma Control Test (ACT)**

NAS ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS:

**1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?**

Nenhuma vez ( )	Poucas vezes ( )	Algumas vezes ( )	Maioria das vezes ( )	Todo o tempo ( )
5	4	3	2	1

**2. Como está o controle da sua asma?**

Totalmente descontrolada ( )	Pobremente controlada ( )	Um pouco controlada ( )	Bem controlada ( )	Completamente controlada ( )
1	2	3	4	5

**3. Quantas vezes você teve falta de ar?**

De jeito nenhum ( )	Uma ou duas vezes por semana ( )	Três a seis vezes por semana ( )	Uma vez ao dia ( )	Mais que uma vez ao dia ( )
5	4	3	2	1

**4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?**

De jeito nenhum ( )	Uma ou duas vezes ( )	Uma vez por semana ( )	Duas ou três noites por semana ( )	Quatro ou mais noites por semana ( )
5	4	3	2	1

**5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?**

De jeito nenhum ( )	Uma vez por semana ou menos ( )	Poucas vezes por semana ( )	Uma ou duas vezes por dia ( )	Três ou mais vezes por dia ( )
5	4	3	2	1

PONTOS

**ANEXO 5. LISTA DE PACIENTES DO ESTUDO**

<b>Código</b>	<b>Sigla</b>	<b>HC</b>	<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Altura</b>	<b>IMC</b>
P01	JMSG	12091178	31	114,8	161	44,3
P05	DALS	12112295	29	117,8	169	41,3
P06	DCP	12118251	31	136,8	163	51,6
P11	ACBCF	12137025	31	124,6	164	46,4
P17	GLFL	12151265	37	115,2	162	43,9
P19	LFOD	12169327	39	92	148	42
P28	SPB	6151885	28	115	165	42,2
P32	CMOC	10264977	44	100	165	36,7
P36	GLMB	12197441	59	102,4	160	40
P31	CCMP	12191435	49	132,8	164	49,5
P41	JBPJ	12218958	30	119,6	163	45,1
P44	LZP	7886368	36	98,6	166	35,8
P56	JFCF	12267076	32	110,4	163	41,6
P65	MPC	12312015	37	93,8	164	35
P14	KRV	12157465	36	111,8	164	44,3
P83	DO	12407262	37	98	164	36,5
P87	CCD	12417918	37	103	158	41,3
P85	ALLV	12417920	42	116	159	46
P75	ALCO	12376140	47	106,6	152	46,1
P72	ECB	12359609	40	103,8	162	39,6
P88	MMF	12441567	29	141,8	171	48,5