

**LUÍS HENRIQUE SARMENTO TENÓRIO**

**Endofenótipo sobrepeso/obesidade e asma: avaliação da cinética  
do diafragma, dos marcadores inflamatórios e de hormônios da  
obesidade em crianças e adolescentes**

**Recife  
2018**

**Luís Henrique Sarmiento Tenório**

**Endofenótipo sobrepeso/obesidade e asma: avaliação da cinética  
do diafragma, dos marcadores inflamatórios e de hormônios da  
obesidade em crianças e adolescentes**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro  
de Ciências da Saúde da Universidade Federal de  
Pernambuco, como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Doutor em Saúde da Criança  
e do Adolescente.

Área de Concentração: Abordagens Quantitativas em Saúde

Linha de Pesquisa: Clínica e Epidemiologia das afecções imuno-alérgicas e  
infecciosas

Orientador: Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Coorientador: Prof. Dr. José Ângelo Rizzo

**Recife  
2018**

Catálogo na fonte:  
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

T289e Tenório, Luís Henrique Sarmiento.

Endofenótipo sobrepeso/obesidade e asma: avaliação da cinética do diafragma, dos marcadores inflamatórios e de hormônios da obesidade em crianças e adolescentes / Luís Henrique Sarmiento Tenório. – Recife: o autor, 2018.

91 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em saúde da criança e do adolescente.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Obesidade. 2. Asma. 3. Fenótipo. 4. Espirometria. 5. Diafragma. I. Sarinho, Emanuel Sávio Cavalcanti (orientador). II. Título.

618.92 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018 - 060)

**LUIS HENRIQUE SARMENTO TENÓRIO**

**ENDOFENÓTIPO OBESIDADE - ASMA: AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DO DIAFRAGMA E  
DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO MUSCULAR NA ADOLESCÊNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente.

**Aprovada em:** 28 / 02 / 2018.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniella Cunha Brandão (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Socorro Brasileiro Santos (Examinador Externo)  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Prof. Dr. Eduardo Eriko Tenório de França (Examinador Externo)  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Ernani Rodrigues Carvalho Neto

**DIRETOR CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**VICE-DIRETORA**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Vânia Pinheiro Ramos

**COORDENADORA DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS**

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**COLEGIADO**

**CORPO DOCENTE PERMANENTE**

Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (Coordenador)

Prof. Dr. Paulo Sávio Angeiras de Góes (Vice-Coordenador)

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Prof<sup>a</sup>. Dra. Andréa Lemos Bezerra de Oliveira

Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto

Prof<sup>a</sup>. Dra. Estela Maria Leite Meirelles Monteiro

Prof<sup>a</sup>. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

Prof. Dr. José Ângelo Rizzo

Prof<sup>a</sup>. Dra. Kátia Galeão Brandt

Prof<sup>a</sup>. Dra. Luciane Soares de Lima

Prof<sup>a</sup>. Dra. Margarida Maria de Castro Antunes

Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos

Prof<sup>a</sup>. Dra. Marília de Carvalho Lima

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira

Prof<sup>a</sup>. Dra. Poliana Coelho Cabral

Prof<sup>a</sup>. Dra. Sílvia Wanick Sarinho

Prof<sup>a</sup>. Dra. Sophie Helena Eickmann

(Mayra Ruana de Alencar Gomes - Representante discente - Doutorado)

(Amanda Araújo das Mercês - Representante discente -Mestrado)

**CORPO DOCENTE COLABORADOR**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Ana Bernarda Ludermir

Prof<sup>a</sup>. Dra. Bianca Arruda Manchester de Queiroga

Prof<sup>a</sup>. Dra. Claudia Marina Tavares de Araújo

Prof<sup>a</sup>. Dra. Daniela Tavares Gontijo

Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Wanderleya de Lavor Coriolano Marinus

Prof<sup>a</sup>. Dra. Rosalie Barreto Belian

Prof<sup>a</sup>. Dra. Silvia Regina Jamelli

**SECRETARIA**

Paulo Sergio Oliveira do Nascimento (Secretário)

Juliane Gomes Brasileiro

Vitória Maria Oliveira dos Santos

Ricardo da Cruz Júnior

*Dedico esta tese a minha mãe, Flávia, que com muita dedicação me moldou para a vida. Minha esposa, Viviane, pelo suporte e incentivo aos estudos. Meu irmão, Gilberto, pela disciplina e foco nessa longa jornada.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Emanuel Sarinho, por todo conhecimento transmitido.

À professora Gisélia Alves, por abrir minha mente para novos horizontes.

À minha amiga e colega de pesquisa, Fabiana Vieira, sua ajuda foi fundamental.

À grande amiga Helga Souza, pelo apoio, ajuda e incentivo na realização das avaliações.

Aos professores da Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente e à equipe técnica,  
em especial Paulo Nascimento e Juliene Brasileiro pela dedicação e compromisso com a

POSCA.

## RESUMO

A obesidade e a asma compartilham alterações que podem ter início na fase do desenvolvimento fetal. Em crianças e adolescentes, o sobrepeso/obesidade associado a asma apresenta um padrão de resposta inflamatória diferenciado, onde citocinas pró-inflamatórias e a leptina parecem estar interligadas na cascata de inflamação nesses indivíduos podendo impactar no sistema respiratório. Nesse ambiente, possíveis alterações da cinética do músculo diafragma podem influenciar direta e negativamente na dinâmica da ventilação pulmonar de forma significativa. O objetivo deste estudo foi avaliar a mobilidade diafragmática ( $Mob_{dia}$ ), espessura diafragmática relaxado ( $E_{rel}$ ) e espessura diafragmática contraído ( $E_{cont}$ ) em crianças e adolescentes sobrepeso/obesos-asmáticos e verificar o contexto de citocinas, leptina, função pulmonar e da força e resistência muscular respiratória associadas a esta condição. A amostra foi selecionada por conveniência, com coleta de dados nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica, Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e dos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Pneumologia do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, entre agosto de 2016 a novembro de 2017. Foram avaliados 85 crianças e adolescentes. Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 23 foram alocados no grupo obeso (OB), 20 no grupo asma (ASM), 17 no grupo sobrepeso/obesidade-asma (SOBASM) e 17 no grupo controle (CN). O grupo SOBASM apresentou diferença significativa em relação ao grupo CN nas seguintes variáveis: idade ( $p=0,007$ ); peso ( $p=0,004$ ); altura ( $p=0,005$ ); índice de massa corpórea (IMC) ( $p<0,0001$ ); Z-score ( $p<0,0001$ ); massa gorda ( $p<0,0001$ ); percentual de gordura ( $p<0,0003$ ); circunferência abdominal ( $p<0,0001$ ); índice cintura-quadril ( $p<0,0132$ ); leptina ( $p<0,001$ ). Dentre as variáveis da cinética diafragmática: Quando controlado por IMC ou asma, a  $Mob_{dia}$  não apresentou diferença significativa entre os grupos. Entretanto, a  $E_{rel}$  e a  $E_{cont}$  foram maiores no grupo OB vs. CN ( $p=0,002$ ). Houve correlações positivas, significativas, das variáveis idade, peso, altura e massa magra com a  $E_{cont}$  ( $r=0,490$ ,  $r=0,529$ ,  $r=0,698$  e  $r=0,582$  respectivamente) no grupo SOBASM. Também no grupo SOBASM houve correlações significativas entre as variáveis espirométricas onde capacidade vital forçada (CVF), capacidade vital inspiratória forçada (CVIF), volume inspiratório forçado no primeiro segundo ( $VIF_1$ ) e a  $Mob_{dia}$  ( $r=0,534$ ,  $r=0,515$ ,  $r=0,539$  respectivamente) e ainda da  $E_{cont}$  com as variáveis espirométricas CVF, volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), CVIF e  $VIF_1$  ( $r=0,481$ ,  $r=0,580$ ,  $r=0,460$  e  $r=0,445$  respectivamente). O grupo SOBASM apresentou uma maior relação IL-4/TNF $\alpha$  quando comparado ao grupo OB ( $p=0,001$ ) e ao grupo CN ( $p=0,0003$ ). Como conclusão observamos que a asma e obesidade não apresentam influência na mobilidade diafragmática em crianças e adolescentes. Entretanto, a espessura diafragmática relaxada e a espessura em respiração profunda, componente da cinética diafragmática, podem ser influenciadas negativamente pelo acúmulo de gordura intramuscular em crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade e asma. Além disso, a espessura diafragmática, pode ser parcialmente influenciada pelos níveis da IL-4 em crianças e adolescente com sobrepeso/obesidade-asma.

**Palavras-chave:** Obesidade. Asma. Fenótipo. Espirometria. Diafragma.



## ABSTRACT

Obesity and asthma share changes that may begin in the fetal development phase. In children and adolescents, overweight/obesity associated with asthma presents a differentiated inflammatory response pattern, where proinflammatory cytokines and leptin appear to be interconnected in the cascade of inflammation in these individuals with an impact on respiratory system. In this environment, possible changes in the diaphragmatic kinetics can directly and negatively influence the dynamics of pulmonary ventilation in a significant way. The objective of this study was to evaluate diaphragmatic mobility ( $Mob_{dia}$ ), relaxed diaphragmatic thickness ( $E_{rel}$ ) and contracted diaphragmatic thickness ( $E_{cont}$ ) in overweight/obese- asthmatic and verify the context of cytokines, leptin, lung function and respiratory muscle strength and endurance associated with this condition. The sample was selected from spontaneous demand, with data collection at the outpatient clinics of Pediatric Endocrinology, Allergy and Pediatric Immunology of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco and the outpatient clinics of Pediatric Endocrinology and Pneumology of the Maternal and Child Institute of Pernambuco between August 2016 November 2017. We evaluated 85 children and adolescents. After inclusion and exclusion criteria, 23 were allocated in the obese group (OB), 20 in the asthma group (ASM), 17 in the overweight/obesity-asthma group (SOBASM) and 17 in the control group (CN). The SOBASM group presented a significant difference in relation to the CN group in the following variables: age ( $p = 0.007$ ); weight ( $p = 0.004$ ); height ( $p = 0.005$ ); body mass index (BMI) ( $p < 0.0001$ ); Z-score ( $p < 0.0001$ ); fat mass ( $p < 0.0001$ ); percentage of fat ( $p < 0.0003$ ); abdominal circumference ( $p < 0.0001$ ); waist-hip ratio ( $p < 0.0132$ ); leptin ( $p < 0.001$ ). Among the variables of diaphragmatic kinetics: when controlled by BMI or asthma,  $Mob_{dia}$  did not present a significant difference between the groups. However,  $E_{rel}$  and  $E_{cont}$  were higher in the OB group in comparison to CN ( $p = 0.002$ ). There were significant positive correlations of the variables age, weight, height and lean mass with  $E_{cont}$  ( $r = 0.490$ ,  $r = 0.529$ ,  $r = 0.698$  and  $r = 0.582$  respectively) in the SOBASM group. Also in the SOBASM group there were significant correlations between  $Mob_{dia}$  and spirometric variables: forced vital capacity (FVC), forced inspiratory vital capacity (CVIF), forced inspiratory volume in the first second ( $FIV_1$ ) ( $r=0,534$ ,  $r=0,515$ ,  $r=0,539$  respectively).  $E_{cont}$  also shown a correlation with FVC, forced expiratory volume in one second (FEV1), CVIF and  $VIF_1$  ( $r = 0.481$ ,  $r = 0.580$ ,  $r = 0.460$  and  $r = 0.445$ , respectively). The SOBASM group had a higher IL-4/TNF $\alpha$  ratio when compared to the OB group ( $p = 0.001$ ) and the CN group ( $p = 0.0003$ ). As a conclusion, we observed that asthma and obesity have no influence on diaphragmatic mobility in children and adolescents. However, the relaxed diaphragmatic thickness and the deep breathing thickness, a component of diaphragmatic kinetics, may be negatively influenced by the accumulation of intramuscular fat in the presence of obesity. In addition, diaphragmatic thickness may be partially influenced by IL-4 levels in overweight/ obese-asthma children and adolescents.

**Key words:** Obesity. Ashtma. Phenotype. Spirometry. Diaphragm.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>FIGURA 1</b> – MODELO EXPLICATIVO DOS POSSÍVEIS FATORES RELACIONADOS AS CARACTERÍSTICAS DO<br>ENDOFENÓTIPO SOBREPESO/OBESIDADE-ASMA.....                                                                 | 19 |
| <b>FIGURA 2</b> – MODELO EXPLICATIVO DOS POSSÍVEIS FATORES RELACIONADOS AO COMPORTAMENTO DA CINÉTICA<br>DIAFRAGMÁTICA NO ENDOFENÓTIPO SOBREPESO/OBESIDADE-ASMA.....                                         | 27 |
| <b>FIGURA 3</b> – FLUXOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA EM SEUS GRUPOS DE ESTUDO. ....                                                                                                   | 30 |
| <b>FIGURA 4</b> – AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DIAFRAGMÁTICA ATRAVÉS DA ULTRASSONOGRAFIA. ....                                                                                                                     | 36 |
| <br>                                                                                                                                                                                                        |    |
| <b>FIGURA 1</b> – COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS DA CINÉTICA DIAFRAGMÁTICA ASSOCIANDO OBESIDADE E ASMA. ....                                                                                                      | 42 |
| <b>FIGURA 2</b> – NÍVEIS DE SIgE DPT, SIgE BT E IgE TOTAL NOS GRUPOS SOBASM, OB, ASM E CN. ....                                                                                                             | 43 |
| <b>FIGURA 3</b> – COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DAS CITOCINAS TNF- $\alpha$ E IL-6 ENTRE OS GRUPOS.....                                                                                                             | 44 |
| <b>FIGURA 4</b> – COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DAS CITOCINAS IL-4 E IL-10 ENTRE OS GRUPOS. ....                                                                                                                    | 45 |
| <b>FIGURA 5</b> – COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DAS CITOCINAS INF- $\gamma$ E IL-2 ENTRE OS GRUPOS: SOBREPESO/OBESO COM<br>ASMA (SOBASM); OBESO SEM ASMA (OB); ASMA DE PESO NORMAL (ASM) E CONTROLE (CN). ....      | 45 |
| <b>FIGURA 6</b> – COMPARAÇÃO DA RELAÇÃO Th2/Th1 NOS GRUPOS SOBREPESO/OBESO COM ASMA (SOBASM);<br>OBESO SEM ASMA (OB); ASMA DE PESO NORMAL (ASM) E CONTROLE (CN). ....                                       | 46 |
| <b>FIGURA 7</b> – COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE LEPTINA ENTRE OS GRUPOS SOBASM, OB, ASM E CN.....                                                                                                                | 47 |
| <b>FIGURA 8</b> – CORRELAÇÃO ENTRE EXCURSÃO DIAFRAGMÁTICA ( $MOB_{DIA}$ ) E AS VARIÁVEIS DA FUNÇÃO PULMONAR<br>NA AMOSTRA GERAL (A) E NO GRUPO SOBASM (B).....                                              | 48 |
| <b>FIGURA 9</b> – CORRELAÇÃO ENTRE ESPESSURA DIAFRAGMÁTICA RELAXADA ( $E_{REL}$ ) E AS VARIÁVEIS DA FUNÇÃO<br>PULMONAR E PRESSÃO RESPIRATÓRIA MÁXIMA NA AMOSTRA GERAL (A)E NO GRUPO SOBASM (B). ....        | 49 |
| <b>FIGURA 10</b> – CORRELAÇÕES ENTRE IL-4 E EXCURSÃO DIAFRAGMÁTICA ( $MOB_{DIA}$ ), ESPESSURA RELAXADO ( $E_{REL}$ ) E<br>ESPESURA EM CONTRAÇÃO ( $E_{CONT}$ ) NA AMOSTRA GERAL(A) E O GRUPO SOBASM(B)..... | 50 |
| <b>FIGURA 11</b> – CORRELAÇÃO DOS DA LEPTINA COM AS CITOCINAS INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-4 E IL-2 ENTRE AMOSTRA<br>GERAL(A) E O GRUPO SOBASM(B). ....                                                 | 51 |
| <br>                                                                                                                                                                                                        |    |
| <b>QUADRO 1</b> - DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE ESTUDO. ....                                                                                                                                                   | 32 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>TABELA 1</b> - INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS DOS GRUPOS SOBREPESO/OBESIDADE COM ASMA (SOBASM),<br>GRUPO OBESO SEM ASMA (OB), GRUPO ASMA DE PESO NORMAL (ASM) E GRUPO CONTROLE (CN). ....                                | 40 |
| <b>TABELA 2</b> – PERFIL DA CINÉTICA DIAFRAGMÁTICA NOS GRUPOS: SOBREPESO/OBESIDADE COM ASMA (SOBASM),<br>GRUPO OBESO SEM ASMA (OB), GRUPO ASMA DE PESO NORMAL (ASM) E GRUPO CONTROLE (CN). ....                          | 41 |
| <b>TABELA 3</b> – EFEITO DO SEXO NA MOBILIDADE DIAFRAGMÁTICA E ESPESSURA NOS GRUPOS:<br>SOBREPESO/OBESIDADE COM ASMA (SOBASM), GRUPO OBESO SEM ASMA (OB), GRUPO ASMA DE PESO<br>NORMAL (ASM) E GRUPO CONTROLE (CN). .... | 41 |

## SUMÁRIO

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 APRESENTAÇÃO .....</b>                                                             | <b>14</b> |
| <b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                                                    | <b>18</b> |
| <b>2.1 Obesidade e Asma: origem fetal.....</b>                                          | <b>18</b> |
| <b>2.2 Endofenótipo Sobrepeso/Obesidade-Asma .....</b>                                  | <b>20</b> |
| <b>2.3 Inflamação Sistêmica: asma e obesidade.....</b>                                  | <b>21</b> |
| <b>2.5 O Papel do Diafragma no Contexto do Endofenótipo Sobrepeso/Obesidade-Asma ..</b> | <b>25</b> |
| <b>2.6 Considerações Finais .....</b>                                                   | <b>27</b> |
| <b>3 MÉTODOS.....</b>                                                                   | <b>28</b> |
| <b>3.1 Local e Período do Estudo .....</b>                                              | <b>28</b> |
| <b>3.2 Critérios de Elegibilidade .....</b>                                             | <b>28</b> |
| <b>3.3 Sujeitos do Estudo .....</b>                                                     | <b>29</b> |
| <b>3.4.1 Definição de Casos .....</b>                                                   | <b>30</b> |
| <b>3.4.2 Definição de Grupo Controle .....</b>                                          | <b>31</b> |
| <b>3.5 Amostra .....</b>                                                                | <b>31</b> |
| <b>3.6 Variáveis de Estudo .....</b>                                                    | <b>31</b> |
| <b>3.7 Operacionalização e Coleta dos Dados .....</b>                                   | <b>33</b> |
| <b>3.8 Avaliação antropométrica.....</b>                                                | <b>33</b> |
| <b>3.9 Avaliação da Função Pulmonar .....</b>                                           | <b>33</b> |
| <b>3.10 Espessura Diafragmática .....</b>                                               | <b>34</b> |
| <b>3.11 Mobilidade Diafragmática .....</b>                                              | <b>35</b> |
| <b>3.12 Avaliação da Força Muscular Respiratória .....</b>                              | <b>37</b> |
| <b>3.13 Avaliação da Bioquímica do Sangue.....</b>                                      | <b>37</b> |
| <b>3.14 Aspectos Éticos.....</b>                                                        | <b>38</b> |
| <b>3.15 Análise Estatística.....</b>                                                    | <b>39</b> |
| <b>4 RESULTADOS .....</b>                                                               | <b>40</b> |
| <b>4.1 Caracterização Geral da Amostra .....</b>                                        | <b>40</b> |
| <b>4.2 Cinética Diafragmática .....</b>                                                 | <b>41</b> |
| <b>4.3 Citocinas .....</b>                                                              | <b>42</b> |
| <b>4.4 - Leptina .....</b>                                                              | <b>46</b> |
| <b>4.5 - Correlações .....</b>                                                          | <b>47</b> |
| <b>5 DISCUSSÃO .....</b>                                                                | <b>52</b> |

|                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.1 Características do endofenótipo .....</b>                                             | <b>52</b> |
| <b>5.2 Cinética Diafragmática no Endofenótipo .....</b>                                      | <b>53</b> |
| <b>5.3 Citocinas .....</b>                                                                   | <b>55</b> |
| <b>5.4 Função Pulmonar no endofenótipo .....</b>                                             | <b>57</b> |
| <b>5.5 Correlações.....</b>                                                                  | <b>58</b> |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                                           | <b>61</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                                     | <b>62</b> |
| <b>APÊNDICE A – TCLE .....</b>                                                               | <b>73</b> |
| <b>APÊNDICE B – TALE.....</b>                                                                | <b>76</b> |
| <b>APÊNDICE C – TCLE maiores de 18 anos .....</b>                                            | <b>79</b> |
| <b>APÊNDICE D - Questionário internacional de atividade física – ipaq (versão curta)....</b> | <b>82</b> |
| <b>APÊNDICE E – Ficha de avaliação .....</b>                                                 | <b>84</b> |
| <b>ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA .....</b>                                               | <b>86</b> |

## 1 APRESENTAÇÃO

Atualmente, o sobrepeso e a obesidade vêm sendo apontados como os principais modificadores de risco para o aparecimento da asma (PEREZ; PIEDIMONTE, 2014). A influência mútua entre mecanismos imunológicos e metabólicos no exposoma do indivíduo pode contribuir para o aparecimento de um endofenótipo específico como observado em estudos epidemiológicos em que existem mecanismos comuns entre sobrepeso, obesidade e asma (RASMUSSEN; HANCOX, 2014).

Na obesidade, o tecido adiposo visceral encontra-se associado à liberação de múltiplos mediadores que são responsáveis pela amplificação e propagação de uma resposta inflamatória local e/ou sistêmica (SHI et al., 2014). Essa inflamação existente na obesidade interfere no equilíbrio dinâmico dos mecanismos modulatórios imunológicos das células Th1 e Th2 (LEE; LEE, 2014). Por isso, vem sendo sugerida como um dos mecanismos em que sobrepeso e/ou obesidade podem influenciar na manifestação de asma (NAKAGOME et al., 2012; MARTIN et al., 2014). O amplo espectro das alterações na função pulmonar dos adolescentes sobrepeso/obesos-asmáticos e as características peculiares deste endofenótipo são temas complexos, visto que é preciso levar em conta a heterogeneidade de ambas as patologias especialmente quanto à dinâmica ventilatória.

O aumento do peso corporal proporciona uma sobrecarga ao sistema respiratório o qual reduz seus volumes e capacidades pulmonares: o volume de reserva expiratório (VRE) e a capacidade residual funcional (CRF) (RASTOGI et al., 2014). Além disso, indivíduos obesos ventilam em um volume corrente em amplitude reduzida e, consequentemente, aumentam sua frequência respiratória (RASTOGI et al., 2014). Esse tipo de padrão ventilatório pode levar a um remodelamento de vias aéreas, ocasionando a redução do seu calibre e o aumento de sua resistência (DIXON; POYNTER, 2016). Pela diminuição da CRF, a musculatura lisa de vias aéreas acarreta uma contração excessiva dos brônquios quando estimulados por agentes externos (ALMEIDA et al., 2013; FARIA et al., 2014).

Entretanto, estudos com crianças e adolescentes demonstram resultados conflitantes, que podem estar ligados à distribuição de gordura corporal, sendo os indivíduos que possuem uma obesidade mais central, são predispostos a apresentar uma função pulmonar mais comprometida (FAROOQ et al., 2013; WANG et al., 2013; ELSSEN et al., 2014). Nesse sentido, é possível que o diafragma, principal músculo da respiração, tenha um papel significativo na complexa rede de alterações resultantes da obesidade.

O indivíduo sobrepeso/obeso-asmático apresenta alterações do sistema muscular com comprometimento associado dos músculos respiratórios e, entre eles, tem destaque o diafragma (ZANFORLIN et al., 2014). Adolescentes com sobrepeso/obesidade e asma sofrem com o efeito mecânico do acúmulo de gordura central e ectópica (CHEN, Y.-C. et al., 2014). Além disso, depósito pode ocorrer entre as fibras do músculo diafragma e que, associado aos mecanismos da asma, pode comprometer de forma conjunta a cinética deste músculo (NASON et al., 2012; FITZGERALD, 2017). Assim, a partir da carga respiratória aumentada, o diafragma passa a ser exigido além do normal induzindo prováveis ciclos de lesão muscular e ocasionando: a) liberação de citocinas inflamatórias; b) interações dos hormônios da obesidade.

A adiponectina e leptina participam ativamente do processo de inflamação crônica da obesidade e sua influência na função diafragmática em tal endofenótipo ainda é desconhecida (MUC et al., 2014). Foi descoberto recentemente que ambas são responsáveis pela miogênese e sensibilidade insulínica, fundamentais ao metabolismo muscular diafragmático. Quando os níveis circulatórios de adiponectina diminuem e os de leptina aumentam, a cinética diafragmática pode ser comprometida (AKHMEDOV; BERDEAUX, 2013; HARRIS, 2014; FARR et al., 2015).

Desta forma, o estudo em paralelo da cinética diafragmática na complexidade da inflamação crônica pode contribuir para uma melhor caracterização do endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma (ZAMBON et al., 2017). Alguns estudos têm abordado o comportamento da excursão diafragmática por meio da ultrassonografia em indivíduos adultos (HOUSTON et al., 1994; BOUSSUGES et al., 2009; BOON et al., 2013; KHARMA, 2013; ZANFORLIN et al., 2014). Entretanto, não foram encontrados, na literatura científica, estudos com esse método de avaliação por imagem em uma população de adolescentes com o endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma.

Durante a minha prática de fisioterapeuta, acompanhei adultos obesos em um hospital de referência. Com isso, constatei a dificuldade no manejo e acompanhamento desses pacientes, pois as avaliações da espirometria e do diafragma, como ferramenta para a reabilitação, poderiam trazer resultados significantes para esses pacientes. Sendo assim, iniciei a minha dissertação de mestrado para investigar o comportamento do diafragma nessa população, visto que muitos desses pacientes, após a intervenção cirúrgica bariátrica, não recebiam e nem buscavam o devido acompanhamento a fim de procurar a reabilitação a nível pulmonar e muscular.

No ano de 2013, ao ser admitido no Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, decidi junto com o Prof.<sup>o</sup> Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti

Sarinho investigar mais a fundo o comportamento da cinética diafragmática, seu impacto na função pulmonar e ainda o papel dos hormônios da obesidade (leptina) em adolescentes com sobrepeso/obesidade e asma. Assim, a pesquisa foi inserida na área de concentração “Abordagens Quantitativas em Saúde” e na linha de pesquisa “Clínica e epidemiologia das afecções imuno-alérgicas e infecciosas”, do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, sob orientação do Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho e coorientação do Prof. Dr. José Ângelo Rizzo.

Esta pesquisa foi pensada no sentido de responder a seguinte **pergunta condutora**: Crianças e adolescentes com o endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma apresentam comprometimento da cinética diafragmática associada à liberação de citocinas inflamatórias e leptina?

A **hipótese** formulada parte do princípio de que crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade-asma podem apresentar maior comprometimento da cinética diafragmática. Da mesma forma, pode existir influência negativa de citocinas inflamatórias e da leptina na dinâmica diafragmática com alterações na função pulmonar.

Para responder ao questionamento que conduz a investigação e corroborar ou recusar a hipótese formulada, foi estipulado como **objetivo geral**: Avaliar a cinética diafragmática (excursão diafragmática, espessura em respiração tranquila e espessura em respiração profunda), e o contexto da leptina e citocinas de inflamação associados ao endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma na adolescência.

Para subsidiar o objetivo geral, foram construídos os seguintes **objetivos específicos**:

- 1) Comparar os valores da excursão diafragmática, espessura diafragmática relaxada e espessura diafragmática contraída em crianças e adolescentes sendo: obesos sem asma, asmáticos sem obesidade, sobrepesos/obesos com asma e eutróficos;
- 2) Conferir os níveis das citocinas (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10 e INF $\gamma$ , IL-2 e IL-4) e da leptina em crianças e adolescentes sendo: obesos sem asma, asmáticos sem obesidade, sobrepesos/obesos com asma e eutróficos;
- 3) Correlacionar os valores de leptina, da função pulmonar e das citocinas (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10 e INF $\gamma$ , IL-2 e IL-4) com a excursão diafragmática, espessura diafragmática relaxada e espessura diafragmática contraída em crianças e adolescentes sendo: obesos sem asma, asmáticos sem obesidade, sobrepesos/obesos com asma e eutróficos;
- 4) Correlacionar os valores de leptina e das citocinas (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10 e INF $\gamma$ , IL-2 e IL-4) em crianças e adolescentes sendo: obesos sem asma, asmáticos sem obesidade, sobrepesos/obesos com asma e eutróficos.



A tese intitulada “**Endofenótipo sobrepeso/obesidade e asma: avaliação da cinética do diafragma, dos marcadores inflamatórios e de hormônios da obesidade em crianças e adolescentes**” está arquitetada em capítulos.

O segundo capítulo é iniciado pela revisão da literatura, erguido para fundamentar a base teórica e empírica deste trabalho, abordando as apresentações do endofenótipo, mecanismos imunológico, inflamatório e hormonal, além das características da cinética diafragmática.

O terceiro capítulo é combinado pela descrição dos métodos utilizados no planejamento, operacionalização do estudo e análise dos dados encontrados, com descrições detalhadas para permitir ao leitor analisar e reproduzir a pesquisa com exatidão.

O quarto capítulo delinea os **resultados** da tese, começando pelos achados na caracterização geral da amostra; prosseguindo pelas observações acerca da cinética diafragmática; descrevendo o perfil de citocinas e leptina e por fim narrar as correlações encontradas.

O quinto capítulo é formado pela **discussão** dos resultados encontrados, conversando com resultados de outras pesquisas científicas junto ao tema finalizando com o sexto capítulo construindo a **conclusão** da tese.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Obesidade e Asma: origem fetal

O sobrepeso/obesidade tornou-se um dos assuntos mais polêmicos e estudados nas últimas décadas, uma vez que, na maioria dos grandes continentes, assumiu o primeiro lugar como um dos principais problemas da saúde pública, não só afetando adultos, mas também crianças e adolescentes (KELISHADI et al., 2017).

Definida com base em padrões pediátricos, a obesidade é caracterizada pelo percentil  $>95\%$  do IMC para a idade e o sobrepeso pelo percentil  $>85\%$  e  $<95\%$  do IMC para a idade (KELISHADI et al., 2017). Com a chegada da vida adulta, os pontos de corte para o sobrepeso e obesidade ficam entre  $IMC >25<30 \text{ kg/m}^2$  e  $>30 \text{ kg/m}^2$  respectivamente (FITZGERALD, 2017). No Brasil, entre 2006 e 2016, os índices de obesidade aumentaram em todas as faixas etárias sendo os jovens entre 18-24 anos os mais afetados com um aumento de 4,4%-8,5%(CARNEIRO et al., 2017). A principal explicação está nas mudanças dos hábitos alimentares, estresse e falta de atividades físicas regulares (RUSSELL et al., 2014).

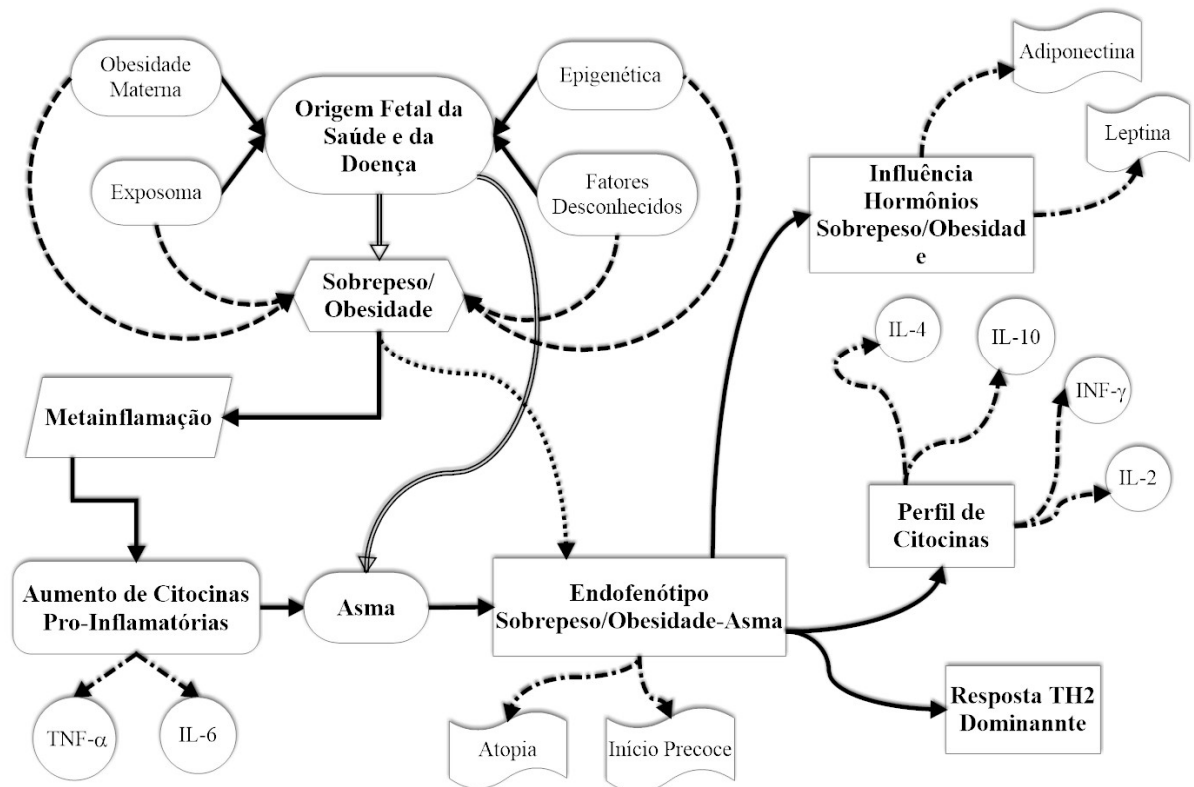
Já a asma atinge mais de 20% das crianças em idade escolar com prevalência ainda maior para seus sintomas(SHEI et al., 2016). Dois aspectos são os mais afetados nesse tipo de indivíduo: a qualidade de vida e a tolerância ao exercício (SHEI et al., 2016). Nos estudos epidemiológicos, o diagnóstico da asma é bem aceito quando reportado pelo paciente ou familiar por mais objetivos que sejam os demais testes para diagnosticar tal patologia (BATEMAN et al., 2008). Além de tudo, com a variedade de endofenótipos da asma é necessário conhecer mecanismos específicos como por exemplo, a exposição a um ambiente adverso durante o período fetal pode modificar o curso e adaptação da doença em si(GOMEZ-LLORENTE et al., 2017).

O sobrepeso/obesidade e a asma vêm sendo estudados por meio da hipótese da origem fetal do desenvolvimento de doenças proposta por Barker, pois argumenta-se que o ambiente intrauterino, com o foco na nutrição fetal, é responsável por programar o perfil metabólico do indivíduo levando-o para futuras doenças (BARKER, 1995). Os principais conceitos desta teoria são que: 1) Os efeitos ocorridos na condição fetal são permanentes; 2) Os efeitos intervenientes na saúde podem permanecer latentes por vários anos e interferir no desenvolvimento de doenças que se manifestam décadas depois; 3) Esses possíveis efeitos refletem em um mecanismo biológico específico, a programação fetal, resultante da interação

entre o exposoma e o epigenoma, podendo acarretar no aparecimento da obesidade e da asma como mostrado na figura 1.

**Figura 1** – Modelo explicativo dos possíveis fatores relacionados as características do endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma.

### Modelo Endofenótipo Sobrepeso/Obesidade-Asma em Crianças e Adolescentes



**Fonte:** criação do autor.

Um dos primeiros estudos que examinou a associação entre má nutrição intrauterina e o desenvolvimento de obesidade durante a vida, foi baseado em um estudo de coorte holandesa composta por 300.000 homens com idade de 19 anos (RAVELLI et al., 1976). Estes participantes, quando eram expostos a uma má nutrição intrauterina durante o terceiro trimestre da gravidez, tinham taxas pequenas de obesidade, enquanto aqueles que eram expostos durante o primeiro e/ou segundo trimestre tinham significativamente maiores índices de obesidade. Já em outro estudo realizado por PARSONS et al., 2001, com 32 homens entre 64-72 anos e que tiveram baixo peso ao nascer (média: 2.76Kg), foram identificados com elevados percentuais de gordura corporal e massa gorda, avaliados por meio do DEXA (absortometria de raio-X de dupla energia) do que aqueles com maior peso ao nascimento (média: 4.23Kg). Assim, a

situação nutricional materna desempenha um papel importante no ambiente intrauterino para a saúde futura do indivíduo (KENSARA et al., 2005).

As mesmas associações podem ser encontradas para a asma (LANG et al., 2011). Estudos epidemiológicos realizados com populações distintas mostram que o desequilíbrio na função e no vigor pulmonar na infância estão associados ao desenvolvimento de asma e outras afecções respiratórias (STERN et al., 2008; DUIJTS et al., 2012). Os mesmos estudos citados sugerem que alguns fatores de risco, como a obesidade, por exemplo, nos primeiros anos de vida podem contribuir ainda mais para o agravamento da asma.

## **2.2 Endofenótipo Sobrepeso/Obesidade-Asma**

Endofenótipo é um subtipo de uma doença definido, funcionalmente e patologicamente, por um mecanismo molecular ou em resposta a um tratamento (MARTIN et al., 2014). A asma, assim como diversas outras enfermidades crônicas, é uma doença híbrida e complexa, na qual componentes genéticos são propensos em auxiliar, amplamente, em suas diferentes manifestações (MARTIN et al., 2014). Ela pode possuir diversos endofenótipos específicos, com atributos distintos, de causas moleculares diferenciadas e ainda com respostas irregulares ao tratamento (GEORGE et al., 2015). Dentre os endofenótipos da asma, aquele em que o sobrepeso/obesidade está associado vem sendo o mais estudado (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017).

A relação entre asma e obesidade envolve a combinação dos fatores intrauterinos até o perfil genético e comorbidades agregadas (INGE et al., 2013). Com um fenótipo clínico singular, caracterizado pelo desenvolvimento tardio da asma, predominância do sexo feminino e um perfil inflamatório de menor eosinofilia, existem evidências de que tal perfil de indivíduos seja de difícil tratamento (PAPOUTSAKIS et al., 2013).

Diante da pesquisa GIBEON et al., 2013, onde foram avaliados 666 indivíduos adultos com história de asma divididos de acordo com as 3 faixas de IMC, pacientes que eram obesos relataram mais eventos como eczema (31,9%) e refluxo gastroesofágico (53,9%) quando comparados com o grupo de sobrepeso e grupo controle. Na esfera do controle da doença, foi relatado ainda um maior uso de corticoides no grupo de obesidade (48,9%) e no grupo de sobrepeso (40,4%) comparado ao grupo com IMC normal (34,5%). Ainda foi avaliada a espirometria nesses indivíduos, sendo registrada a piora da CVF (80,1%; 95% CI, 78,0-82,3) no grupo de obesos comparado com o sobrepeso (86,7%; 95% CI, 83,7-89,8) e o grupo controle (86,2%; 95% CI, 82,8-89,6).

Entretanto, o comportamento deste endofenótipo em crianças e adolescentes é diferenciado. Um estudo avaliou 471 crianças e adolescentes com asma persistente moderada/grave e obesidade, sendo que não foi observada associação da obesidade com a gravidade da asma ou alterações nas variáveis espirométricas (PETERS et al., 2011). Ainda na mesma linha, outra pesquisa realizada por ANDRADE et al., 2013, avaliou 120 pacientes entre 9-20 anos classificados de acordo com a gravidade de asma, a partir do qual foram avaliadas as variáveis espirométricas. Porém, não foram encontradas correlações entre as diversas faixas de IMC e a gravidade da asma com alterações espirométricas

A investigação realizada por CHEN et al., 2014, acompanhou 2578 escolares entre a 4ª e 6ª série coletando anualmente dados antropométricos, função pulmonar, índices de obesidade e também de asma. Após as comparações de diversos parâmetros de obesidade, a obesidade central figurou como a medida crucial para prognosticar a asma em crianças. Os autores relataram também que a diminuição da função pulmonar seria uma possível conexão entre a obesidade central e a asma.

O tecido adiposo visceral está envolvido na liberação de certos hormônios, entre eles a leptina e adiponectina e citocinas (fator de necrose tumoral- $\alpha$  [TNF- $\alpha$  e interleucina [IL] – 6) (RODRIGUES et al., 2017). Esses componentes são responsáveis pela resistência à insulina e também a asma relacionada com a obesidade, entretanto tais mecanismos são desconhecidos (ZARRATI et al., 2016).

### **2.3 Inflamação Sistêmica: asma e obesidade**

O tecido adiposo, a partir de canais endócrinos ligados aos outros órgãos, libera mediadores importantes produzidos por macrófagos e adipócitos, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucinas, leptina e adiponectina (RODRIGUES et al., 2017). A obesidade, nessas condições, cria um ambiente pró-inflamatório por meio do aumento de adipócitos em volume, número e produção de mediadores inflamatórios (ZARRATI et al., 2016). O processo de inflamação crônica gerado pelo excesso de adiposidade, é responsável, na fisiopatologia, por diversas doenças e pode estar envolvido como principal fator na partenogênese da asma, já que mediadores inflamatórios podem piorar a inflamação pulmonar, característica principal da patofisiologia da asma (LU et al., 2015).

Macrófagos são células de característica plástica que podem ser alternadas de um fenótipo a outro, isto é, processo este que é dependente do estímulo do microambiente e das

citocinas presentes (KRAAKMAN et al., 2014). Dois tipos de subpopulações de macrófagos incluem aqueles com resposta inflamatória M1 e M2 de resposta anti-inflamatória (KRAAKMAN et al., 2014).

Na obesidade, adipócitos liberam mediadores como TNF- $\alpha$  promovendo o recrutamento e ativação de macrófagos (RODRIGUES et al., 2017). Ainda, citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$  e IL-6 produzidas por esses macrófagos atuam em paralelo para promover a resistência à insulina bem como a leptina, um importante mediador da inflamação (MORISHITA et al., 2016).

A leptina é um hormônio secretado por adipócitos que circula no organismo de acordo com a quantidade de tecido adiposo presente e responsável pelo balanço energético do organismo (ZARRATI et al., 2016). Ela desempenha um papel claro na etiologia e patofisiologia da obesidade (FARR et al., 2015). Recentemente considerado um importante órgão regulatório, o tecido adiposo comunica-se com outros órgãos e tecidos por meio de mediadores produzidos por macrófagos e adipócitos presentes no estado de pró-inflamação característico da obesidade (AGUILAR-VALLES et al., 2015). Sendo assim, destacamos a leptina como responsável pela manutenção do estado de obesidade e um regulador do aspecto de baixa inflamação sistêmica do organismo obeso (ALFADDA, 2014). Essa condição é chamada de hiperleptinemia, em que o TNF- $\alpha$  junto com espécies reativas de oxigênio podem trazer efeitos deletérios nos diversos sistemas (FARR et al., 2015).

A leptina ainda pode influenciar no aparecimento da asma a partir do fator de crescimento vascular endotelial, induzindo o remodelamento de vias aéreas e promovendo a angiogênese, já que é secretado pela musculatura lisa das vias aéreas na presença valores elevados de leptina, como acontece no indivíduo obesos-asmático (RASTOGI et al., 2015).

Estudos clínicos sobre a mesma, constataram valores basais elevados em indivíduos com asma, quando comparado aos controles (ABDUL WAHAB et al., 2013). Sendo assim, a pode figurar como fator predeterminante para o aparecimento da asma (GULER et al., 2004; GURKAN et al., 2004; ZARRATI et al., 2016). Outro estudo avaliou a associação entre leptina, asma e IMC em três faixas etárias, mas não foi encontrada nenhuma relação entre leptina e asma em idades de 3-18 anos ou entre 9-24 anos. No entanto, foram encontrados níveis elevados de em adultos com obesidade-asma comparados aos adultos não obesos e asmáticos (JARTTI et al., 2009). Em uma coorte de realizadas por MAI et al., 2004, foi observado níveis de leptina maiores em crianças com sobrepeso e asma em comparação com crianças sem sobrepeso e asma.

A adiponectina atua predominantemente em estágios de anti-inflamação (REGNIER; SARGIS, 2014). Ela é responsável por inibir os efeitos de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ), bem como induz a expressão de citocinas anti-inflamatórias como, por exemplo, a IL-10 (PARKER-DUFFEN; WALSH, 2014). Seus níveis são inversamente proporcionais ao IMC e a obesidade, sendo que presença de receptores no sistema respiratório pode apresentar relação entre a interação obesidade-asma (AGUILAR-VALLES et al., 2015).

Com o estado de inflamação sistêmica crônica, a obesidade pode influenciar doenças alérgicas, como a asma, a partir de efeitos na resposta imune (RODRÍGUEZ et al., 2014). Indivíduos que possuem essa doença geralmente apresentam uma resposta a favor do fenótipo Th2 (REEDER et al., 2015). Na pesquisa realizada por RASTOGI et al., 2015, envolvendo crianças obesas asmáticas, asmáticas não obesas, obesas não asmáticas e crianças não obesas e não asmáticas, os autores relataram que, no grupo de crianças obesas asmáticas, ocorreu uma maior resposta Th1 e menor resposta Th2 aos mitógenos específicos comparados com as crianças não obesas e não asmáticas. O padrão de polarização Th1/Th2 não diferiu entre o grupo de crianças obesas asmáticas e obesas não asmáticas. É provável que adipocinas como a IL-6 e o TNF- $\alpha$  possam influenciar no balanço Th1/Th2 em favor da resposta Th1 nos obesos asmáticos e, assim, explique a razão de pouca associação com outras doenças alérgicas com resposta predominantemente Th2.

#### 2.4 Função Pulmonar no Endofenótipo Sobrepeso/Obesidade-Asma

Os efeitos da obesidade na função pulmonar são influenciados pela distribuição de gordura corporal, sendo o perfil de acúmulo adiposo central o mais impactante para a mecânica respiratória (ROBINSON, 2014).

Na espirometria, são avaliados volumes e fluxos inspiratórios e expiratórios (RASTOGI et al., 2014). No tocante às alterações que afetam indivíduos obesos adultos, o parâmetro mais comum que sofre diminuição é a CRF, que representa o ponto de equilíbrio entre inspiração e expiração (RASTOGI et al., 2014). Na obesidade, o fato de existir um acúmulo anormal de tecido adiposo em volta do tórax e na cavidade abdominal faz com que ocorra uma limitação da expansão torácica, tal como na cinética diafragmática (FITZGERALD, 2017). Já na população pediátrica, a literatura mostra que existe redução direta e indiretamente (diminuição do VRE) da CRF (LI et al., 2003; DAVIDSON et al., 2014; RASTOGI et al., 2014).

Enquanto isso, observando os fluxos expiratórios, os valores divergem entre crianças/adolescentes e adultos (PETÁK et al., 2012; FARIA et al., 2014). Na maioria dos

estudos que avaliaram a população adulta, o FEV<sub>1</sub> e o CVF reduziram na medida em que o IMC aumentou, mas tais valores permaneceram dentro da faixa de normalidade (WEHRMEISTER et al., 2012). Já em dados espirométricos de crianças e adolescentes, com o aumento do IMC, os valores de FEV<sub>1</sub> e CVF estiveram elevados também (DAVIDSON et al., 2014). Acredita-se que essa discrepância possa ser explicada em razão de um possível remodelamento de vias aéreas nessa população de crianças e adolescentes (DAVIDSON et al., 2014).

Vale salientar que, embora não seja realizada com frequência, a avaliação dos fluxos inspiratórios é importante em indivíduos com obesidade e ainda mais naqueles que apresentam asma associada. Capacidade vital inspiratória forçada (CVIF), volume forçado no primeiro segundo (VIF<sub>1</sub>), pico de fluxo inspiratório (PFI) e relação VIF<sub>1</sub>/CVIF são variáveis que refletem o quanto de ar é mobilizado para dentro do pulmão em um curto espaço de tempo e estão relacionados com a quantidade e qualidade da força muscular inspiratória e resistência de vias aéreas (NORIEGA-SÁNCHEZ et al., 2015). Quando diminuídas, devido ao padrão característico do sobrepeso/obesidade e asma, tais variáveis espirométricas refletem um aumento da frequência respiratória, bem como a fadiga muscular inspiratória precoce (NORIEGA-SÁNCHEZ et al., 2015). GULSVIK et al., 2001 foram os únicos autores a avaliar essas variáveis com uma população de 488 indivíduos, entre 18-73 anos, sem história de doenças respiratórias. Os principais achados foram aqueles relacionados às diferenças entre homens e mulheres na esfera da muscularidade e de vias aéreas.

Outra variável na avaliação da função pulmonar que merece destaque é a ventilação voluntária máxima (VVM), onde a mesma indica a capacidade ventilatória e a resistência muscular respiratória podendo estar diminuída na presença de aprisionamento aéreo e fraqueza muscular respiratória (GONÇALVES et al., 2011). Apesar dos valores normais das pressões respiratórias máximas em indivíduo obesos, valores reduzidos da VVM podem ser explicados parcialmente pela alta carga extrínseca na parede torácica (PARALIKAR et al., 2012). Na obesidade central, é comum o depósito de tecido adiposo nos músculos intercostais e no diafragma, visto que a perda de massa e função muscular reflete diretamente no envolvimento dos músculos respiratórios (SHAW; SHAW, 2011). Em um estudo realizado por PARALIKAR et al., 2012, foi comparada a função pulmonar entre 30 adolescentes obesos. A maior perda foi encontrada na VVM e na relação FEV<sub>1</sub>/CVF. Os autores ainda relataram que essa piora da função pulmonar está diretamente relacionada com o incremento do IMC. Sendo assim, é possível que o diafragma tenha um papel importante nessa complexa rede de interação resultantes do endofenótipo.



## 2.5 O Papel do Diafragma no Contexto do Endofenótipo Sobrepeso/Obesidade-Asma

O diafragma é um dos mais importantes músculos respiratórios responsáveis pela ventilação pulmonar (JUNG et al., 2014). Em conjunto com outros músculos da cadeia respiratória, sua contração durante os ciclos inspiratórios e expiratórios (contração passiva) altera a configuração anatômica de estruturas adjacentes permitindo que o ar entre nos pulmões (JUNG et al., 2014). Com uma estrutura similar a uma cúpula, suas faces são responsáveis por separar o conteúdo torácico dos componentes abdominais (MERRELL; KARDON, 2013).

Quando comparado com outros músculos esqueléticos, o diafragma apresenta algumas características exclusivas como, por exemplo, sua contração se dá associando tensão e curvatura muscular para equilibrar a carga muscular perpendicular ao seu eixo (HAJI et al., 2015). Outra característica importante é sua resistência à fadiga, tendo uma taxa de recuperação mais rápida que outros músculos (ZANFORLIN et al., 2014). Por ter uma alta capacidade oxidativa, o oxigênio possui uma rápida difusão em sua capilaridade para melhorar sua eficiência (NOH et al., 2014). Por isso, o diafragma possui uma velocidade de contração híbrida entre fibras do tipo I e II, facilitando o metabolismo para prevenir a fadiga respiratória (NASON et al., 2012).

As propriedades contráteis do diafragma são dependentes da sua composição diferenciada de fibras musculares em que possuem uma proporção de: 55% de fibras de contração lenta (tipo I - oxidativo e altamente resistentes à fadiga); 25% de fibras de contração rápida (Tipo IIA - glicolíticas oxidativas e parcialmente resistentes à fadiga); 20% de fibras de contração glicolíticas rápidas (tipo IIX – glicolíticas – altamente suscetível à fadiga) (HAIZLIP et al., 2015). Entretanto, a quantidade de tipos de fibra e as propriedades contráteis do diafragma são diferentes entre homens e mulheres e também são reguladas pelo perfil hormonal de cada gênero (HAJI et al., 2015). Em mulheres, há o predomínio de fibras tipo I e tipo IIA em comparação aos homens, refletindo uma menor velocidade de contração, embora possua um melhor desempenho na resistência e recuperação muscular em razão dessa predominância (HOLT et al., 2012).

Quando se observa as propriedades do endofenótipo sobrepeso/obesidade e asma, essa cinética diafragmática possui diferentes características (SOILEMEZI et al., 2013). Em primeiro lugar, temos uma desvantagem mecânica decorrente do acúmulo de tecido adiposo na caixa torácica, aumentando o esforço e demanda ventilatória desses indivíduos (PAPAVRAMIDIS et al., 2011). Anatomicamente no diafragma, ocorre uma retificação da sua estrutura, comprometendo sua funcionalidade (HAJI et al., 2015). Ainda, em decorrência da asma

presente em associação com este endofenótipo, incide um estado de hiperinsulflação pulmonar afetando ainda mais sua dinâmica (SHEI et al., 2016). Além disso, temos um estado crônico de inflamação decorrente da obesidade e da asma, em que citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$  e INF $\gamma$ ) promovem, a nível celular, alterações em fibras musculares e resistência à insulina contribuindo para um declínio acentuado da força muscular global e piora do estado de saúde geral (RODRIGUES et al., 2017).

Na pesquisa realizada por TANNER et al., 2002, foi investigado a associação da obesidade e perda de peso com a variabilidade de tipos de fibras musculares entre 53 mulheres. Foi descrito que mulheres com obesidade apresentam uma menor presença de fibras do tipo I e uma maior concentração de fibras do tipo IIb, quando comparadas com as mulheres eutróficas. Apesar dos autores contextualizarem em tal achado, é especulado que essa variabilidade tenha um componente genético em torno de 45%. Nesse caso, este fenótipo possui características de resistência à insulina e tende a promover o acúmulo de gordura intramuscular alterando o equilíbrio do seu funcionamento (AKHMEDOV; BERDEAUX, 2013).

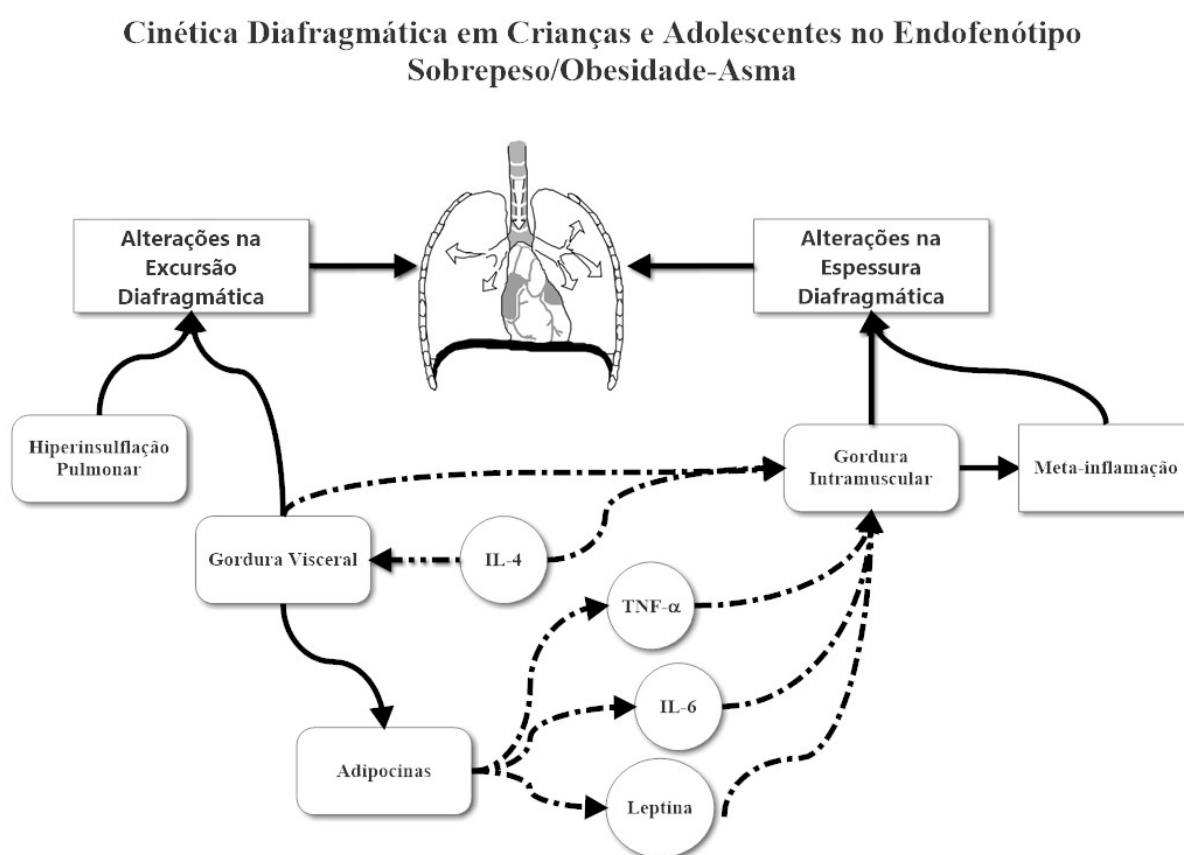
A cinética do diafragma pode ser dividida em 4 componentes: excursão, espessura, velocidade de contração e tempo de contração (BRUIN, DE et al., 1997; BOUSSUGES et al., 2009; MATAMIS et al., 2013). Acredita-se que todos esses componentes estejam comprometidos no endofenótipo sobrepeso/obesidade e asma (KIM et al., 2010). Na obesidade, a influência de um padrão restritivo ocasionado pelo acúmulo de tecido adiposo em região torácica pode atenuar a curvatura diafragmática (HAJI et al., 2016). Já na espessura diafragmática, medida em volume corrente e na capacidade pulmonar total, ocorre um possível encurtamento patológico de suas fibras, remodelamento e, ainda, uma incompetência na contração muscular (WILSON; TROYER, DE, 2010).

Para avaliar a cinética diafragmática, estudos recentes têm sugerido a utilização da ultrassonografia como um método alternativo de avaliação rápido, prático e livre de radiação (KHARMA, 2013; REVIEW et al., 2013; GRAMS et al., 2014; GOLIGHER et al., 2015). Um dos estudos realizados por BOUSSUGES et al., 2009 nessa área, avaliou 210 indivíduos (150 homens, 60 mulheres) para identificar a mobilidade diafragmática bilateral associada com a avaliação espirométrica. Foi proposta a padronização de três pontos da respiração: respiração tranquila, voluntária e profunda. Além disso, a abordagem mais oportuna para visualizar o hemidiafragma ocorreu a partir das janelas do fígado (lado direito) e baço (lado esquerdo), sendo que, anteriormente, tal acesso se deu por meio das linhas subcostais perpendiculares.

Avaliando 400 crianças e adolescentes saudáveis, EL-HALABY et al., 2016 mediram e propuseram valores de referência para excursão e espessura do diafragma. Os autores

encontraram diferenças entre os sexos, mas apenas correlações entre variáveis antropométricas, excursão e espessura diafragmática em bebês. Até o momento, não existem dados na literatura sobre a influência do endofenótipo sobrepeso/obesidade asma na excursão e espessura diafragmática de crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade e asma. Entretanto, sabe-se que outros fatores desconhecidos possuem papéis distintos e fundamentais na cinética diafragmática como mostrados na figura 2.

**Figura 2** – Modelo explicativo dos possíveis fatores relacionados ao comportamento da cinética diafragmática no endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma.



Fonte: criação do autor.

## 2.6 Considerações Finais

É notório que o endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma promove alterações imuno-metabólicas em adolescentes. Essas alterações não só influenciam a qualidade de vidas desses indivíduos, mas também o curso da doença ao longo da vida devido ao exposoma. Além disso o comprometimento da cinética diafragmática é pouco estudado, principalmente nesses indivíduos

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Local e Período do Estudo

De característica transversal e exploratório, este estudo está vinculado ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco (PPGSCA/UFPE) e a coleta de dados foi realizada nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Alergia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) além dos ambulatórios de Pneumologia e Endocrinologia do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), os quais são considerados centros de referência no tratamento de crianças com obesidade e asma. A coleta de dados foi realizada de agosto de 2016 a novembro de 2017 e as análises da bioquímica do sangue foram feitas no Laboratório Marcelo Magalhães. O protocolo deste estudo foi registrado no comitê de ética em pesquisa da UFPE sob o número do CAAE 43599215.4.0000.5208 e no *ClinicalTrials* sob o número NCT03029936.

#### 3.2 Critérios de Elegibilidade

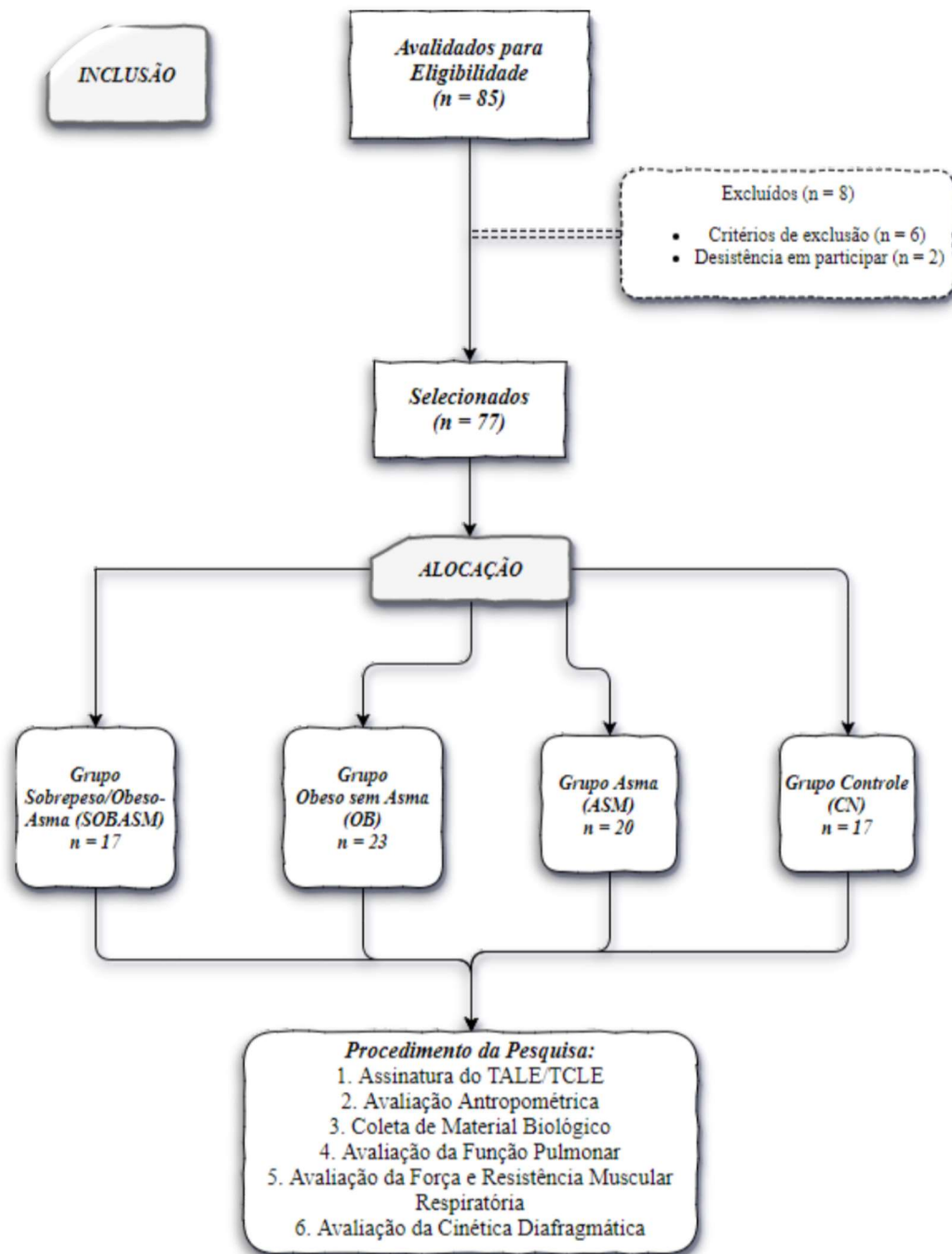
Neste estudo foram recrutados crianças e adolescentes com os seguintes critérios:

1. Crianças: faixa etária de 12 a 14 anos;
2. Adolescentes: na faixa etária de 15 a 24 anos de acordo com Organização das Nações Unidas (ONU);
3. Obeso: z-score de índice de massa corpórea (IMC) maior que +2, sem história de asma;
4. Asmático: asmáticos persistentes, moderado/grave em intercrise. O diagnóstico médico de asma foi realizado através de sinais clínicos.
5. Obesos e/ou sobrepeso asmáticos: obesos e sobrepesos que apresentem obesidade ou sobrepeso com z-score de IMC maior que +1 e posterior aparecimento da sintomatologia de asma;
6. Eutróficos – crianças e adolescentes sem diagnóstico de patologias respiratórias ou sobrepeso/obesidade.

### **3.3 Sujeitos do Estudo**

Para esse estudo foram recrutados 85 crianças e adolescentes. Destes, 23 eram obesos, 20 asmáticos, 17 tinham sobrepeso/obesidade com asma e 17 eram adolescentes eutróficos. Os adolescentes foram incluídos em cada grupo de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos para os casos e o grupo controle. A figura 3 apresenta o fluxograma com a distribuição dos casos e grupo comparativo.

**Figura 3** - Fluxograma da distribuição dos participantes da pesquisa em seus grupos de estudo.



#### 3.4.1 Definição de Casos

Foram incluídos no grupo de sobrepeso/obesidade-asma, obesidade e no grupo de asma, crianças e adolescentes que atendiam aos seguintes critérios: idade entre doze e vinte quatro anos, que apresentaram diagnóstico médico de sobrepeso/obesidade e asma (moderada/grave).

Não foram incluídas no estudo as crianças e adolescentes que possuíam comorbidades como doenças congênitas, neurológicas e genéticas. Das 85 crianças e adolescentes inicialmente recrutados, foram excluídas três crianças sem confirmação diagnóstica de asma e três crianças onde não foi possível visualizar as variáveis da cinética diafragmática e dois adolescentes que desistiram de participar do estudo após alocação inicial. Dessa forma, foram incluídos 77 adolescentes no estudo.

#### 3.4.2 Definição de Grupo Controle

No grupo controle foram incluídos crianças entre doze e quinze anos e adolescentes entre dezesseis e vinte e quatro anos, com os seguintes critérios: sem sintomas respiratórios e com percentil maior que 5% e menor que 85%. Os critérios de exclusão foram: portadores de doenças congênitas, neurológicas, genéticas.

### 3.5 Amostra

A seleção da amostra foi realizada por conveniência, sendo utilizada por demanda espontânea de pacientes atendidos nos ambulatórios de pediatria do HC/UFPE e IMIP.

### 3.6 Variáveis de Estudo

O quadro 1 apresenta o tipo, nome utilizado no banco de dados, definição, categorização e resultados permitidos de cada variável.

**Quadro 1** - Descrição das variáveis de estudo.

| <i><b>Variável Independente</b></i>                                                                    | <i><b>Definição</b></i>                                                                                                                                                                                           | <i><b>Categorização</b></i>                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Idade                                                                                                  | autoexplicativo                                                                                                                                                                                                   | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Peso                                                                                                   | autoexplicativo                                                                                                                                                                                                   | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Peso ao nascer                                                                                         | autoexplicativo                                                                                                                                                                                                   | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Altura                                                                                                 | autoexplicativo                                                                                                                                                                                                   | números contínuos                                                                                                                                                      |
| IMC                                                                                                    | Classificada a partir da altura ao quadrado dividida pelo peso em quilogramas                                                                                                                                     | $>18 < 25 \text{ Kg/m}^2$ – Peso normal;<br>$>25 < 30 \text{ Kg/m}^2$ – Sobrepeso;<br>$>30 \text{ Kg/m}^2$ – Obesidade.                                                |
| IMCZ-score                                                                                             | Classificação do estado nutricional baseado na medida do peso atual (em quilos), levando-se em consideração a idade em meses a altura e o sexo, comparado com o escore Z da Curva de crescimento do indicador ONU | Baixo peso para a idade ( $< -2$ escore-Z) (1)<br>Peso adequado para a idade ( $\geq -2$ a $< +2$ escore-Z) (2)<br>Peso elevado para a idade ( $\geq +2$ escore-Z) (3) |
| Massa magra                                                                                            | Obtidas através das 7 dobras cutâneas corporais.                                                                                                                                                                  | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Massa gorda                                                                                            | Obtidas através das 7 dobras cutâneas corporais.                                                                                                                                                                  | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Percentual de gordura                                                                                  | Obtidas através das 7 dobras cutâneas corporais.                                                                                                                                                                  | percentual                                                                                                                                                             |
| Circunferência abd.                                                                                    | Cirtometria abdominal e do quadril                                                                                                                                                                                | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Índice Cintura-Quadril                                                                                 | Cirtometria abdominal e do quadril                                                                                                                                                                                | números contínuos                                                                                                                                                      |
| <i><b>Variável Dependente</b></i>                                                                      | <i><b>Definição</b></i>                                                                                                                                                                                           | <i><b>Categorização</b></i>                                                                                                                                            |
| Variáveis espirométricas - CVF, FEV1, PFE, VEF1/CVF, VVM                                               | Fluxos forçados expiratórios avaliados através da espirometria e classificação de acordo com equação para população brasileira                                                                                    | números contínuos medidos em percentagem do predito                                                                                                                    |
| Variáveis espirométricas - CVIF, FIV1, PFI, VIF1/CVIF                                                  | Fluxos forçados inspiratórios avaliados através da espirometria e classificação de acordo com equação para população brasileira                                                                                   | números contínuos medidos em percentagem do predito                                                                                                                    |
| Força e resistência muscular – Pimax, Pemax.                                                           | Força e resistência muscular dos músculos respiratórios avaliados através da manovacuometria                                                                                                                      | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Cinética Diafragmática – Mobilidade CPT, Espessura Respiração Tranquila, Espessura Respiração Profunda | Estudo do diafragma através do ultrassom onde é avaliado o deslocamento do diafragma em respiração tranquila e em respiração profunda                                                                             | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Leptina                                                                                                | Hormônio da obesidade avaliado através do sangue                                                                                                                                                                  | números contínuos                                                                                                                                                      |
| Citocinas - IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$                                     | Citocinas de perfis Th1 e Th2                                                                                                                                                                                     | números contínuos                                                                                                                                                      |



### 3.7 Operacionalização e Coleta dos Dados

As crianças e adolescentes incluídos na pesquisa foram submetidos a uma avaliação inicial para coleta de dados antropométricos e clínicos. Posteriormente, aqueles adolescentes que preencheram os critérios de elegibilidade foram alocados em seus respectivos grupos e foram submetidos a: (1) coleta de sangue para a dosagem da leptina. (2) avaliação dos volumes e capacidades pulmonares capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital inspiratória forçada (CVIF), volume inspiratório forçado no primeiro segundo (VIF<sub>1</sub>), relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF<sub>1</sub>/CVF), volume de reserva expiratório (VRE), ventilação voluntária máxima (VVM) e pressões respiratórias máximas (pressão inspiratória máxima (P<sub>imax</sub>) e pressão expiratória máxima (P<sub>emax</sub>)). (3) ultrassonografia para obtenção da cinética diafragmática: mobilidade em respiração profunda e para a espessura diafragmática: espessura do diafragma relaxado e espessura do diafragma contraído.

### 3.8 Avaliação antropométrica

A avaliação seguiu o protocolo do *Anthropometric Standardization Reference Manual*, segundo Lohman. O peso foi mensurado através de balança digital, marca Filizola; para estatura, utilizou um estadiômetro fixado em parede e a circunferência abdominal através da utilização de uma fita métrica utilizando como ponto de referência acima da cicatriz umbilical sendo classificada de acordo com o percentil 97, segundo OMS. O IMC foi calculado pela razão entre o peso e o quadrado da estatura (peso/estatura<sup>2</sup>), seguindo gráfico de controle pondo-estatural para criança pela OMS.

A avaliação da composição corporal foi realizada pela medida das 7 dobras cutâneas (subescapular, axilar média, tríceps braquial, coxa, suprailíaca, abdômen e peitoral) que foram medidas através de um plicômetro digital DGI (*Prime Med, Holanda*). Foi realizado 3 medições e após calculado a média aritmética entre elas.

### 3.9 Avaliação da Função Pulmonar

A espirometria foi realizada pelo espirômetro portátil multifuncional (*Spirobank G USB - MIR; Rome, Italy*) e seguiu o protocolo da ATS (MILLER et al., 2005). Os sujeitos foram

instruídos a realizar uma inspiração profunda até capacidade pulmonar total (CPT), seguida de uma expiração forçada e prolongada ao nível do volume residual (VR) para obtenção dos fluxos e volumes expiratórios forçados. Ao final da manobra de expiração forçada, foi instruído para que fosse feita uma inspiração profunda até a CPT a fim de avaliar os fluxos e volumes inspiratórios forçados, através de um bucal conectado ao espirômetro e com uso de clipe nasal. Foram realizadas três manobras, com intervalo de 2 minutos entre as mesmas, adotando-se os maiores valores da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ). A soma dos valores da CVF e do  $VEF_1$  obtidos durante as manobras apresentaram variabilidade  $< 5\%$  entre as manobras. Em seguida, foi realizado o protocolo com broncodilatador (pós-BD) onde foi administrado 400mcg de Salbutamol e após 20 minutos foram repetidas as manobras anteriores.

Para a avaliação da ventilação voluntária máxima (VVM) foi solicitado ao paciente respirar o mais rápido e profundo possível durante 12 a 15 segundos. O volume mobilizado neste período de tempo foi então extrapolado para o tempo de 1 minuto.

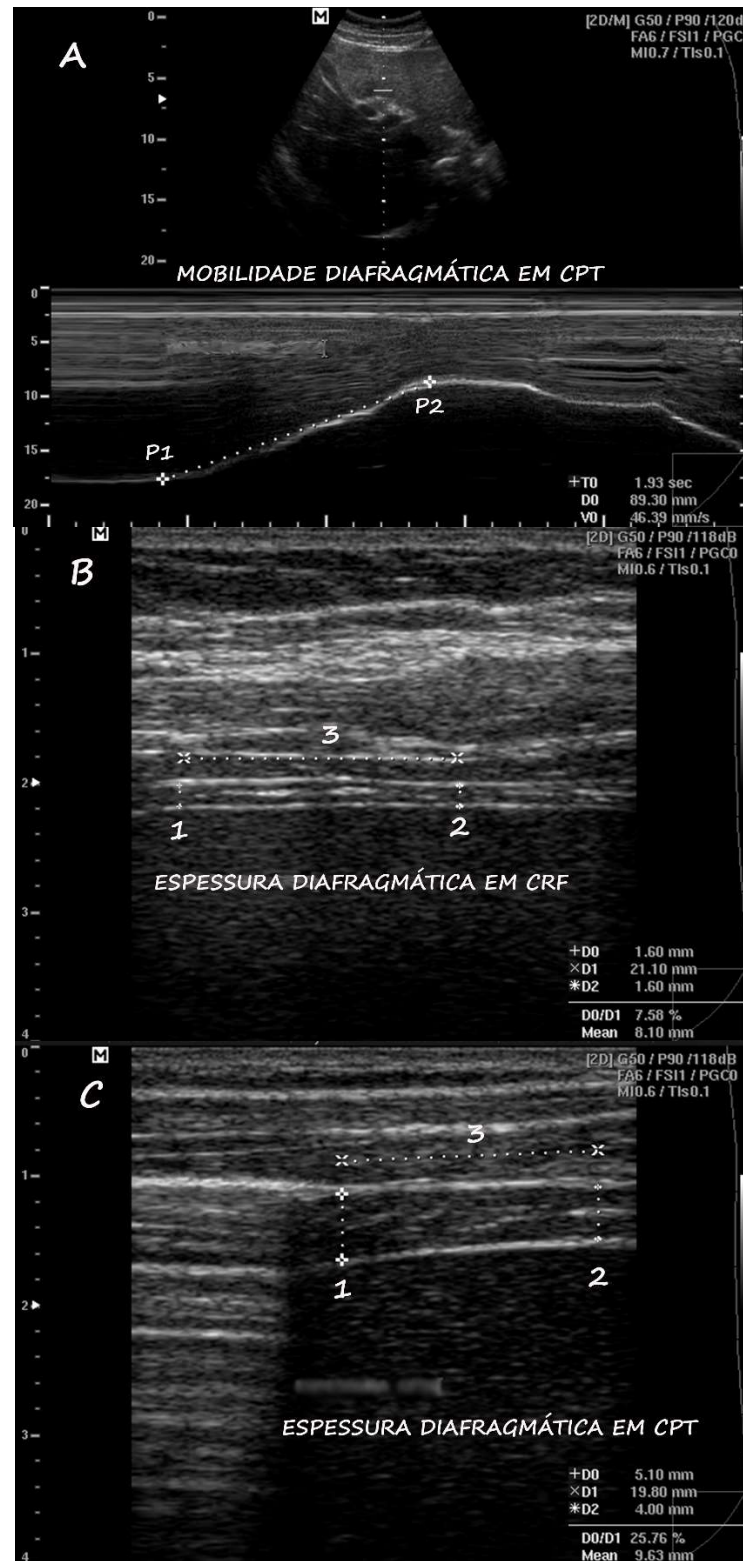
### 3.10 Espessura Diafragmática

A avaliação da espessura diafragmática foi realizada no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de Pernambuco onde foi utilizado o ultrassom (Sonoace R3, Samsung Medison, Coréia do Sul) no modo B. O participante foi posicionado em decúbito lateral esquerdo (BOUSSUGES et al., 2009; TESTA et al., 2011; SOUZA et al., 2014) e um transdutor linear com alta resolução e baixa penetração (7.5 MHz) foi colocado perpendicularmente à caixa torácica entre o oitavo e o nono espaço intercostal direito entre as linhas axilar anterior e média (UEKI et al., 1995), sendo o diafragma identificado por duas linhas brilhantes paralelas que retratam a membrana pleural e peritoneal. Foi realizada a medição da espessura diafragmática a partir do meio da linha pleural até o meio da linha peritoneal. Em cada imagem ultrassonográfica foram realizadas duas medições de espessura entre 0,5 a 2 centímetros da visualização do seio costofrênico, sendo o valor médio destas duas medidas utilizado como medida final (SOUZA et al., 2014). Foi utilizada a média de 3 medidas finais da espessura da zona de aposição diafragmática obtidas: durante a capacidade residual funcional (espessura do diafragma relaxado –  $E_{rel}$ ), ao final da capacidade pulmonar total (espessura do diafragma contraído –  $E_{cont}$ ) (SOUZA et al., 2014; EL-HALABY et al., 2016) como mostrado na figura 4.

### 3.11 Mobilidade Diafragmática

A avaliação da mobilidade diafragmática foi realizada no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de Pernambuco. A medição da mobilidade diafragmática foi realizada com os voluntários deitados com o tórax apoiado numa inclinação de 45° através do ultrassom (Sonoace R3, Samsung Medison, Coréia do Sul) no modo M com um transdutor convexo (3.5MHz) posicionado na linha axilar média direita abaixo da margem costal da caixa torácica, direcionado cranialmente (TESTA et al., 2011; SOUZA et al., 2014). Os participantes foram orientados a respirar de maneira profunda e rápida ao nível da capacidade pulmonar total (CPT) sendo essa manobra repetida várias vezes. As excursões diafragmáticas crânio-caudal durante a respiração de repouso e a respiração até a CPT foram registradas exibindo curvas sinusoidais (TESTA et al., 2011; SOUZA et al., 2014). O traçado obtido entre a linha de base antes do começo da inspiração e o platô obtido ao final da CPT revelará a mobilidade diafragmática ( $Mob_{dia}$ ), sendo utilizada a média de cinco medidas obtidas com diferença menor de 10% entre elas como mostrado na figura 4.

**Figura 4** – Avaliação da cinética diafragmática através da ultrassonografia.



**Fonte:** Criação do autor. Nota - A - Imagem do ultrassom em modo-M para avaliar a mobilidade diafragmática da CRF (P1) até a CPT (P2); B – Ultrassonografia em modo-B para avaliar a espessura diafragmática em CRF; C – Ultrassonografia em modo-B para avaliar a espessura diafragmática em CPT. Para cada mensuração das espessuras diafragmáticas (1 e 2) são feitas a uma distância de 20 mm (3).

### 3.12 Avaliação da Força Muscular Respiratória

A avaliação da força muscular inspiratória e expiratória foi obtida de forma indireta através da mensuração da pressão inspiratória e expiratória máxima (P<sub>I</sub>max e P<sub>E</sub>max, respectivamente) pelo manovacuômetro digital MVD-300 (*GlobalMed, Rio Grande do Sul, Brasil*). Para a obtenção da P<sub>I</sub>max foi solicitado que o paciente realizasse uma expiração até volume residual seguido de uma inspiração máxima com a via aérea ocluída por clipe nasal e para a P<sub>E</sub>max foi solicitado que o paciente inspirasse até a capacidade pulmonar total seguida de uma expiração forçada. Três manobras foram realizadas com o paciente sentado, sendo considerada para avaliação a de maior valor. Foram seguidos os valores de normalidade para as pressões respiratórias máximas em adolescentes propostos por WILSON et al., 1984.

### 3.13 Avaliação da Bioquímica do Sangue

As amostras sanguíneas foram coletadas por punção venosa com agulha para coletas múltiplas com inserção na veia mais proeminente da fossa antecubital dos voluntários. A punção sanguínea ocorreu em sala apropriada.

Cinco mililitros de sangue foram coletados em tubos contendo heparina sódica para realização do cultivo celular. A análise da leptina foi realizada conforme as recomendações do fabricante através do kit comercial *Human Leptin Elisa Kit* (Millipore Corporation, St Charles, Missouri, USA). Os testes de IgE total e IgE específica foram realizados em laboratório particular seguindo a metodologia pela eletroquimioluminescência e pelo método ImmunoCap<sup>TM</sup> respectivamente.

Os níveis de citocinas de amostra de soro foram quantificados através do sistema Cytometric Bead Array (CBA), seguindo a metodologia sugerida pelo fabricante. Primeiramente, 50 µl da mistura de beads de captura, marcadas com anticorpos monoclonais (anti-IL-2, anti-IL-4, anti-IL-6, anti-IL-10, anti-IFN $\gamma$  e anti-TNF- $\alpha$ ) com diferentes intensidades de fluorescências (FL3) foram transferidos para tubos destinados às amostras a serem testadas e ao controle negativo. Em seguida, 50 µl das amostras de soro foram adicionados aos seus respectivos tubos. Subsequentemente foram adicionados às esferas de captura, 50 µl de um coquetel de anticorpos anti-citocinas humanas conjugadas com PE (FL2). As misturas serão incubadas por 180 minutos a TA e ao abrigo da luz. Após a incubação, as esferas de captura foram lavadas com 1 ml de solução de lavagem e centrifugadas a 200g por 5

minutos. Cuidadosamente, o sobrenadante foi aspirado e descartado, restando aproximadamente 100 µl em cada tubo, onde serão adicionados 300 µl de solução tampão para ressuspender as esferas e posterior leitura das amostras. Os dados foram adquiridos no citometro de fluxo FACScalibur e as análises foram realizadas através do Software BD CBA (Beckton Dickson).

As células do sangue periférico foram cultivadas por um dia segundo padronização realizada por LORENA et al., 2010. As culturas foram estimuladas com *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Fitoheماغlutinina* (5µg/mL) e culturas sem estímulo foram utilizadas como controle negativo. O sangue foi cultivado em tubos específicos para cultura na proporção de 1mL de sangue total para 1mL de meio RPMI 1640 suplementado com Soro Bovino Fetal a 10% e cultivados a 37°C a 5% de CO<sub>2</sub>.

### 3.14 Aspectos Éticos

O estudo foi desenvolvido em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco.

Em relação aos procedimentos utilizados, a espirometria é um exame não invasivo e indolor. No que diz respeito à ultrassonografia, vários estudos foram realizados com o objetivo de comprovar sua segurança. Até os dias atuais, não foram descritos casos de lesão em adolescentes submetidos à ultrassonografia nestas condições.

Desta forma a metodologia adotada apresentou um risco mínimo aos participantes do estudo, riscos os quais se limitaram ao constrangimento pessoal no momento da realização da ultrassonografia, além do incômodo da coleta de sangue. Ambos os exames foram realizados em ambientes hospitalares.

O armazenamento dos dados de coleta está sendo feito em computador específico, protegido por senha e também está armazenado em ficheiro com trava, todos de inteira responsabilidade do pesquisador responsável.

### 3.15 Análise Estatística

Os dados coletados de cada grupo de pacientes foram registrados no banco de dados em uma planilha do Excel 2016 e sua validação foi por dupla entrada. Os testes estatísticos foram realizados no software de estatística (*SPSS, Chigado, IL*).

Para testar a suposição de normalidade e homogeneidade das variáveis quantitativas envolvidas no estudo foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Para comparação das variáveis quantitativas e normais entre os quatro grupos utilizou o teste paramétrica *one way* ANOVA e *Post-hoc* Tukey e para as comparações entre dois grupos foi utilizado o Teste t não pareado. Quando as variáveis quantitativas não apresentaram normalidade utilizaram o teste de Kruskal-Wallis e *Post-hoc* Dunn para comparação dos quatro grupos e para a comparação entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para correlações foi utilizado o coeficiente de Spearman. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas utilizou o Teste Qui-Quadrado. As variáveis numéricas foram apresentadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Todas as conclusões foram tomadas a um nível de significância de 5%.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Caracterização Geral da Amostra

Foram avaliados 85 crianças e adolescentes. Destas, 17 foram alocadas no grupo sobrepeso/obesidade-asma (SOBASM), 23 no grupo obesidade (OB), 20 no grupo asma de peso normal (ASM) e 17 eram saudáveis (grupo controle). O grupo SOBASM apresentou menor mediana de idade (13 vs 21) e menor média de altura ( $157\pm 8,90$  vs  $164\pm 5,77$ ) em relação ao grupo controle.

Na tabela 1 são apresentados os indicadores antropométricos da amostra. Todos os grupos apresentaram maior proporção de mulheres onde: grupo SOBASM composto por 58% mulheres vs 48% homens; grupo OB formado por 65% mulheres vs 35% homens; grupo ASM, 57% mulheres vs 43% homens e grupo CN, 58% mulheres vs 42% homens.

**Tabela 1** - Indicadores antropométricos dos grupos sobrepeso/obesidade com asma (SOBASM), grupo obeso sem asma (OB), grupo asma de peso normal (ASM) e grupo controle (CN).

|                               | SOBASM          | OB              | ASM             | CN              | <i>p</i> -valor |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                               | ( <i>n</i> =17) | ( <i>n</i> =23) | ( <i>n</i> =20) | ( <i>n</i> =17) |                 |
| Gênero (%)                    |                 |                 |                 |                 | 0,714*          |
| <i>Masculino</i>              | 9 (53)          | 8 (35)          | 8 (40)          | 7 (41)          |                 |
| <i>Feminino</i>               | 8 (47)          | 15 (65)         | 12 (60)         | 10 (59)         |                 |
| Nível de Atividade Física (%) |                 |                 |                 |                 | 0,054*          |
| <i>Sedentário</i>             | 12 (70)         | 11 (48)         | 17 (85)         | 13 (76)         |                 |
| <i>Ativo</i>                  | 5 (30)          | 12 (52)         | 3 (25)          | 4 (24)          |                 |
| Idade (anos)                  | 13,00(12-17)    | 14,00(13-15)    | 14,00(12-15)    | 21(16,5-22)     | <0,05**         |
| Peso (Kg)                     | 69,60±14,51     | 83,30±17,80     | 47,20±10,40     | 54,10±5,62      | <0,05**         |
| Peso ao nascer (Kg)           | 3,1±0,65        | 3,3±0,36        | 3,1±0,87        | 2,9±0,61        | NS              |
| Altura (cm)                   | 157±8,90        | 159±7,44        | 156±10,03       | 164±5,77        | <0,05**         |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )      | 28,10±4,38      | 32,50±5,76      | 19,10±2,44      | 20,30±2,25      | <0,05**         |
| Z-score                       | 2,24±0,74       | 2,69±0,48       | -0,14±1,14      | -0,45±0,88      | <0,05**         |
| Massa magra (Kg)              | 50,20±8,28      | 57,30±10,30     | 42,60±12,90     | 46±5,16         | NS              |
| Massa gorda (Kg)              | 19,30±9,45      | 26,90±10,60     | 6,71±4,64       | 8,78±4,18       | <0,05**         |
| Percentual de gordura (%)     | 26,80±8,66      | 31±6,90         | 12,80±8,00      | 15,8±6,92       | <0,05**         |
| Circunferência abd. (cm)      | 90,70±12,20     | 101,6±13,20     | 65,60±13,40     | 73±4,46         | <0,05**         |
| Índice Cintura-Quadril        | 0,80±0,06       | 0,83±0,08       | 0,79±0,06       | 0,75±0,06       | NS              |
| Leptina (pg/ml)               | 40.86±21.29     | 52.75±25.71     | 13.80±14.31     | 14.21±13.22     | <0,05**         |

Nota - \*Teste Qui-Quadrado; \*\*Teste de Dunn – SOBASM vs CN; NS – Não significativo.



## 4.2 Cinética Diafragmática

Na tabela 2 é apresentado o perfil da cinética diafragmática nos grupos SOBASM, OB, ASM e CN. Mais à frente na tabela 3 é apresentado o efeito do sexo das variáveis da cinética diafragmática onde não foi encontrada diferença significativa.

**Tabela 2** – Perfil da cinética diafragmática nos grupos: sobrepeso/obesidade com asma (SOBASM), grupo obeso sem asma (OB), grupo asma de peso normal (ASM) e grupo controle (CN).

| <i>Cinética Diafragmática</i> | <b>SOBASM</b>   | <b>OB</b>       | <b>ASM</b>      | <b>CN</b>       | <i>P-valor</i> |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                               | <i>(n = 17)</i> | <i>(n = 23)</i> | <i>(n = 21)</i> | <i>(n = 17)</i> |                |
| Mobilidade Diafragmática (mm) | 57,64±11,93     | 49,46±16,46     | 51,18±13,68     | 56,14±11,02     | <b>*0,033</b>  |
| Espessura Relaxado (mm)       | 1,98±0,53       | 2,14±0,39       | 1,66±0,43       | 1,65±0,28       | <b>*0,009</b>  |
| Espessura Contraído (mm)      | 5,19±0,99       | 5,32±1,37       | 4,53±1,29       | 4,28±1,14       | <b>*0,040</b>  |

Nota - Dados apresentados em média ± desvio padrão. \*Análise de variância de um fator (ANOVA).

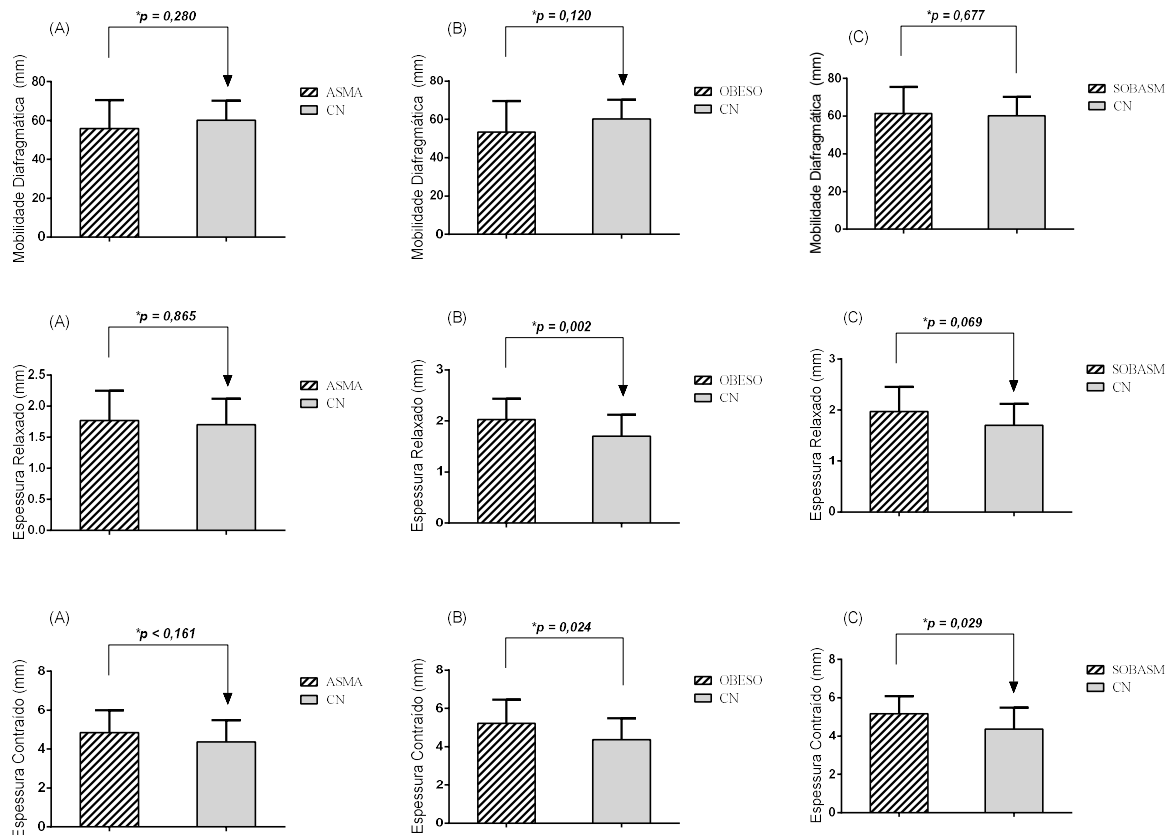
**Tabela 3** – Efeito do sexo na mobilidade diafragmática e espessura nos grupos: sobrepeso/obesidade com asma (SOBASM), grupo obeso sem asma (OB), grupo asma de peso normal (ASM) e grupo controle (CN).

| <i>Grupo</i> | <i>Mobilidade diafragmática (mm)</i> |             |                | <i>Espessura Relaxado (mm)</i> |            |                | <i>Espessura Contraído (mm)</i> |           |                |
|--------------|--------------------------------------|-------------|----------------|--------------------------------|------------|----------------|---------------------------------|-----------|----------------|
|              | <i>M</i>                             | <i>F</i>    | <i>P-valor</i> | <i>M</i>                       | <i>F</i>   | <i>P-valor</i> | <i>M</i>                        | <i>F</i>  | <i>P-valor</i> |
| SOBASM       | 66,23±11,33                          | 59,91±15,50 | 0,333          | 2,05±0,49                      | 1,87±0,486 | 0,466          | 5,13±1,13                       | 5,21±0,68 | 0,868          |
| OB           | 52,17±17,51                          | 49,96±14,61 | 0,750          | 2,21±0,45                      | 1,99±0,41  | 0,240          | 5,45±1,62                       | 5,31±1,23 | 0,819          |
| ASM          | 51,68±9,18                           | 51±16,64    | 0,917          | 1,77±0,62                      | 1,49±0,15  | 0,142          | 5,13±1,56                       | 4,20±0,99 | 0,201          |
| CN           | 66,18±6,50                           | 56,07±10,02 | <b>*0,036</b>  | 1,78±0,62                      | 1,65±0,21  | 0,550          | 4,85±1,11                       | 4,03±1,05 | 0,142          |

Nota - Dados apresentados em média ± desvio padrão. M – masculino; F – feminino. \*Teste Mann-Whitney.

Com o objetivo de identificar a influência da obesidade e da asma na cinética diafragmática, foi realizada uma sub análise com dois grupos: obeso (OB) e não-obeso (NON-OB) e asma (ASM) e não-asma (NON-ASM) como mostrado na figura 5. Na comparação entre o grupo OB e CN (B) foi encontrado que a espessura relaxada está aumentada ( $p < 0,05$ ) em relação ao grupo controle (2,03mm vs 1,70mm) assim como a espessura contraído (5,22mm vs 4,36mm). Já na comparação entre o grupo ASMA vs CN (A) não houve diferença significativa entre as variáveis da cinética diafragmática.

**Figura 5** – Comparação das variáveis da cinética diafragmática associando obesidade e asma.



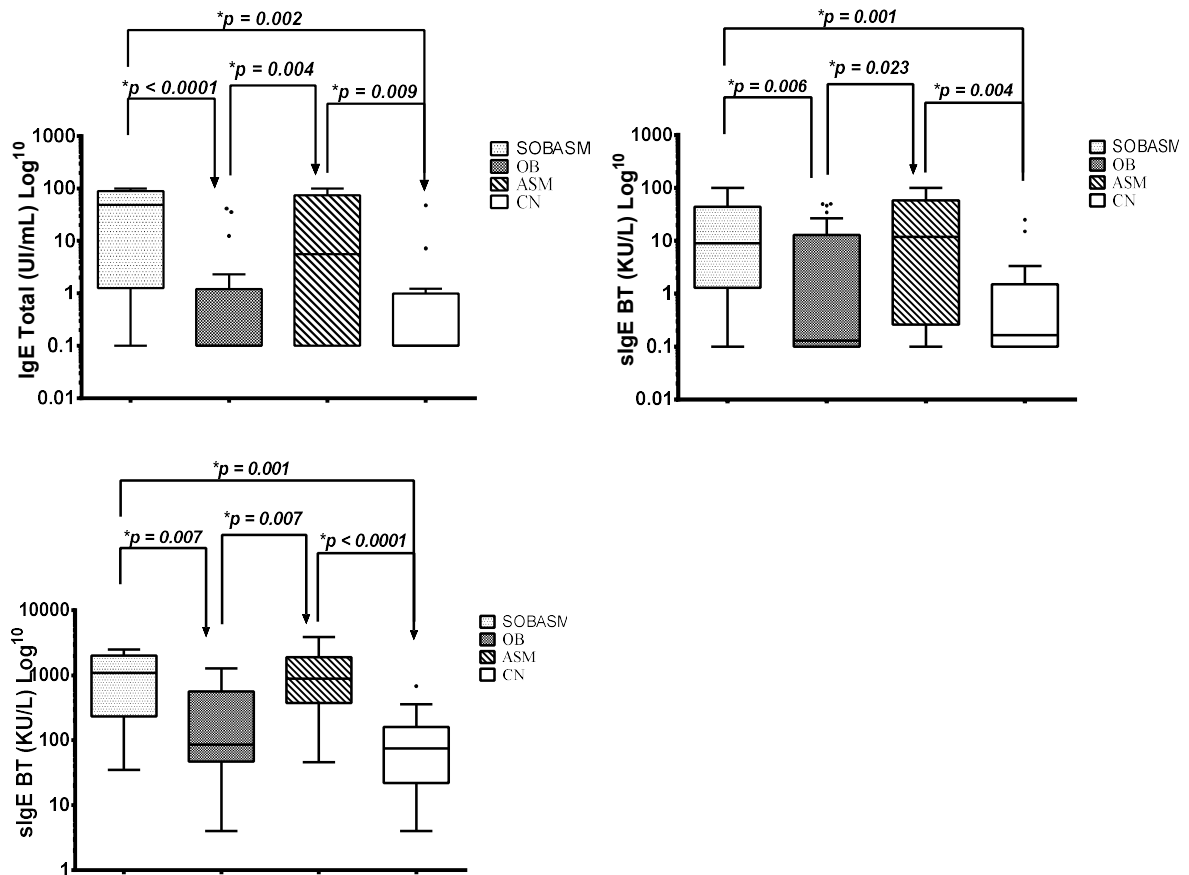
Nota - (A) asma (ASM) e não-asma (NON-ASM); (B) obeso (OB) e não-obeso (NON-OB); (C) sobrepeso/obesidade-asma(SOBASM). \*Teste Mann-Whitney.

### 4.3 Citocinas

Nas figuras de 6-9, são apresentados os níveis de IgE específicas nos grupos e as comparações entre as citocinas (*IL-6*, *TNF- $\alpha$* , *IL-10* e *INF $\gamma$* , *IL-2* e *IL-4*) entre os grupos asma vs controle e obeso vs controle.

Na figura 6, os indivíduos do grupo SOBASM e do grupo ASM apresentaram alta sensibilização quando avaliados através da imunoglobulina específica *dermatophagoides pteronyssinus* e *bromelia tropicalis* além de níveis maiores de IgE Total em relação aos grupos obeso e controle.

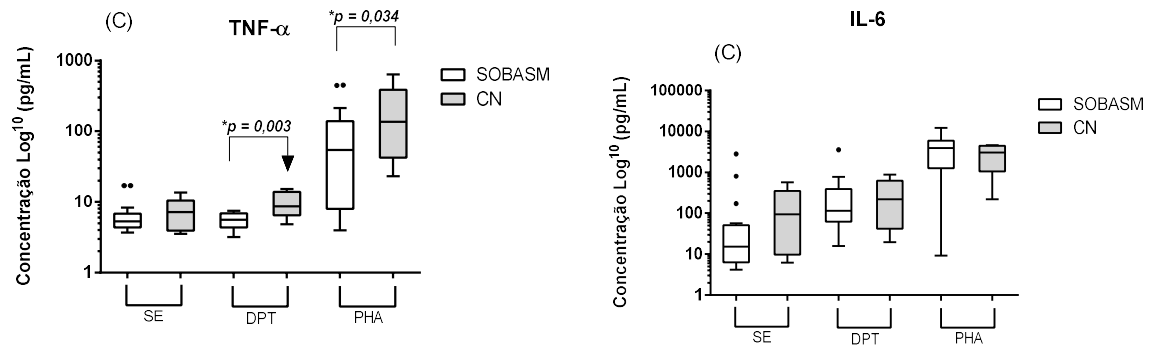
**Figura 6** – Níveis de sIgE DPT, sIgE BT e IgE Total nos grupos SOBASM, OB, ASM e CN.



Nota - sIgE DPT – imunoglobulina específica estimulada com *dermatophagoides pteronyssinus*. sIgE BT – imunoglobulina específica estimulada com *bromélia tropicalis* \*Teste de Mann-Whitney.

Na figura 7, quando controlado pela presença de asma, o grupo asma apresentou níveis de TNF- $\alpha$  menores em relação ao grupo controle quando estimulados com DPT e PHA ( $p = 0,008$ ;  $p = 0,032$ ). Já quando controlado pelo IMC, o grupo obeso submetido ao estímulo com DPT os níveis de TNF $\alpha$  foram menores quando comparado ao grupo controle ( $p = 0,014$ ). No grupo SOBASM houve uma resposta, significativa, menor na presença do estímulo DPT em comparação ao grupo controle ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,034$ ).

**Figura 8** – Comparação dos níveis das citocinas TNF- $\alpha$  e IL-6 entre os grupos.

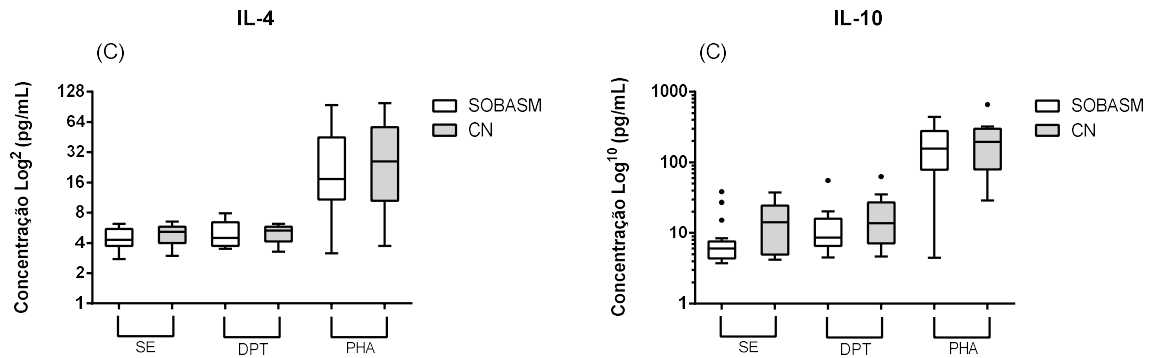


Nota - (C) sobrepeso/obesidade-asma(SOBASM) vs controle (CN). \*Teste Mann-Whitney. DPT - *dermatophagoides pteronyssinus*. PHA - *Phytohaemagglutinin*; SE - *Sem estímulo*; TNF $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alpha; IL - Interleucina.

Na figura 9, quando controlado pelo IMC, o grupo obeso apresentou níveis de IL-4 quando estimulado com DPT menores em relação ao grupo controle ( $p = 0,041$ ) e ainda níveis de IL-10 menores quando estimulados com PHA ( $p = 0,047$ ). No grupo SOBASM, houve uma tendência, não significativa, de redução nos valores de IL-4 e IL-10 nos três estímulos.

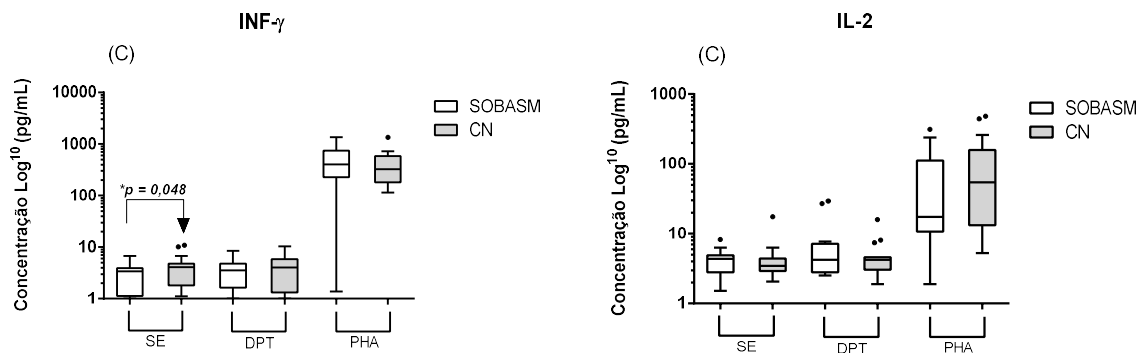
Na figura 10, o grupo asma apresentou níveis de INF $\gamma$  SE menores em relação ao grupo controle ( $p = 0,03$ ). Já quando submetido ao estímulo com DPT e PHA, os níveis de TNF $\alpha$  foram menores quando comparado ao grupo controle ( $p = 0,008$ ). No grupo SOBASM houve uma resposta, significativa, menor na presença do estímulo DPT e PHA em comparação ao grupo controle ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,034$ ).

**Figura 9** – Comparação dos níveis das citocinas IL-4 e IL-10 entre os grupos.



Nota - (C) sobrepeso/obesidade-asma(SOBASM) vs controle (CN). \*Teste Mann-Whitney. DPT - *dermatophagoides pteronyssinus*. PHA - *Phytohaemagglutinin*; SE - *Sem estímulo*; TNF $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alpha; IL - Interleucina.

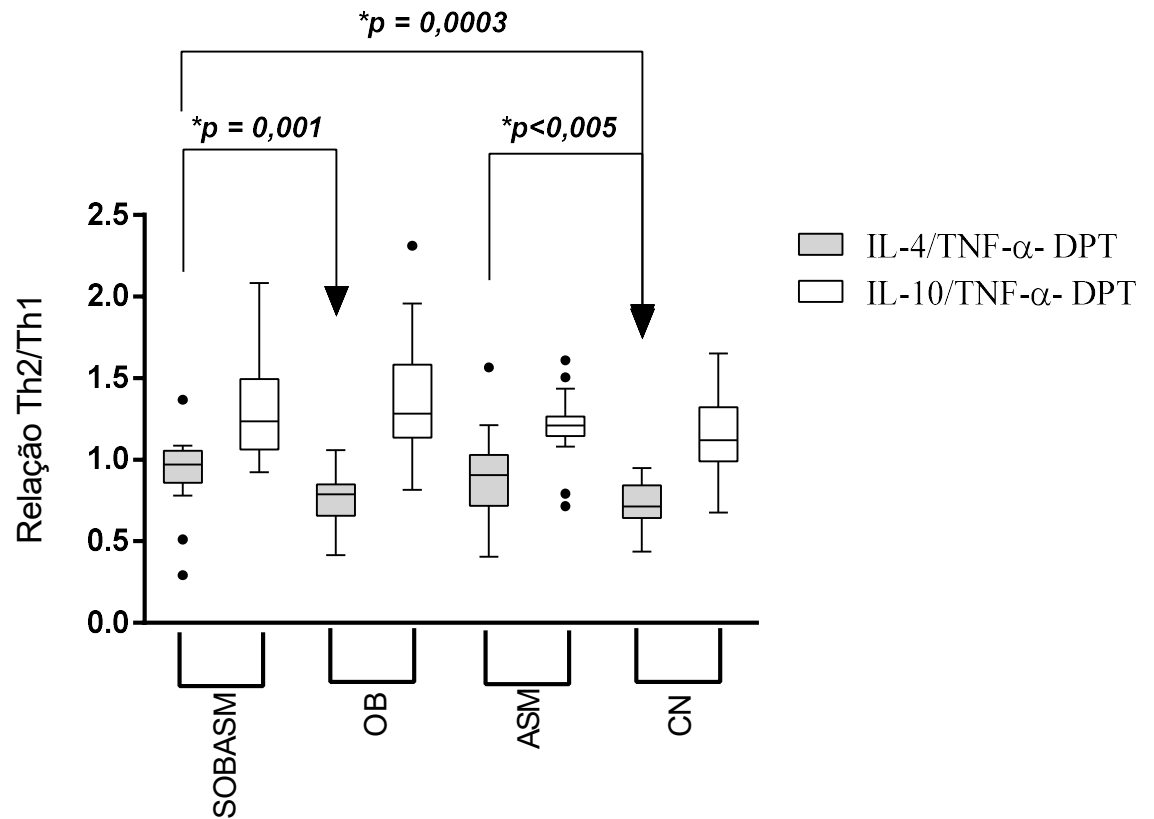
**Figura 10** – Comparação dos níveis das citocinas INF- $\gamma$  e IL-2 entre os grupos: sobrepeso/obeso com asma (SOBASM); obeso sem asma (OB); asma de peso normal (ASM) e controle (CN).



Nota - (C) sobrepeso/obesidade-asma(SOBASM) vs controle (CN). \*Teste Mann-Whitney. DPT - *dermatophagoides pteronyssinus*. PHA - *Phytohaemagglutinin*; SE - *Sem estímulo*; TNF $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alpha; IL - Interleucina.

Na figura 11, é apresentado as comparações da relação Th2/Th1 entre os grupos. O grupo SOBASM apresentou maior relação IL-4/TNF $\alpha$  - DPT em relação grupo controle e ao grupo obeso ( $p = 0,0003$ ;  $p = 0,001$  respectivamente).

**Figura 11** – Comparação da relação Th2/Th1 nos grupos sobrepeso/obeso com asma (SOBASM); obeso sem asma (OB); asma de peso normal (ASM) e controle (CN).

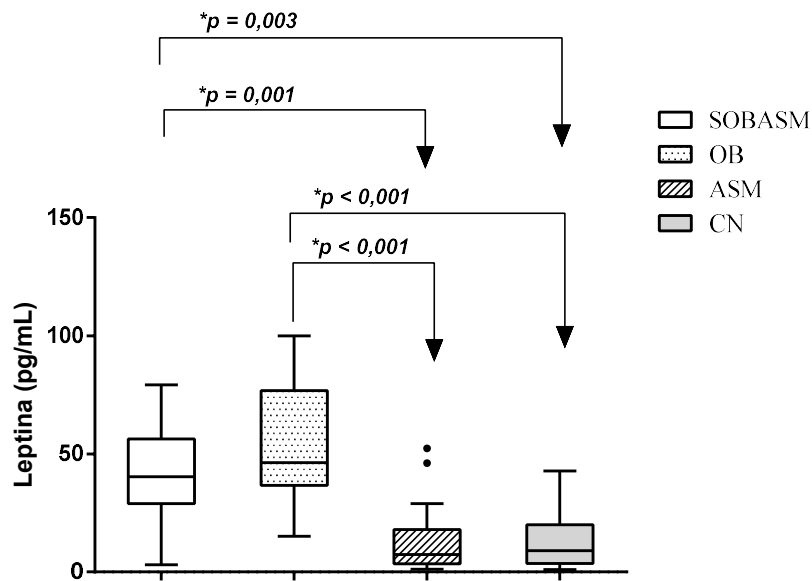


Nota - \*Teste de Mann-Whitney; DPT - *dermatophagoides pteronyssinus*; TNF $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alpha; IL – Interleucina.

#### 4.4 - Leptina

Na figura 12 são comparados os valores de leptina nos grupos SOBASM, OB, ASM e CN. No grupo SOBASM e OB os níveis de leptina foram significativamente maiores em relação ao grupo ASM e CN. Não houve diferença entre os níveis leptina entre o grupo asma vs controle.

**Figura 12**– Comparação dos níveis de leptina entre os grupos SOBASM, OB, ASM e CN.

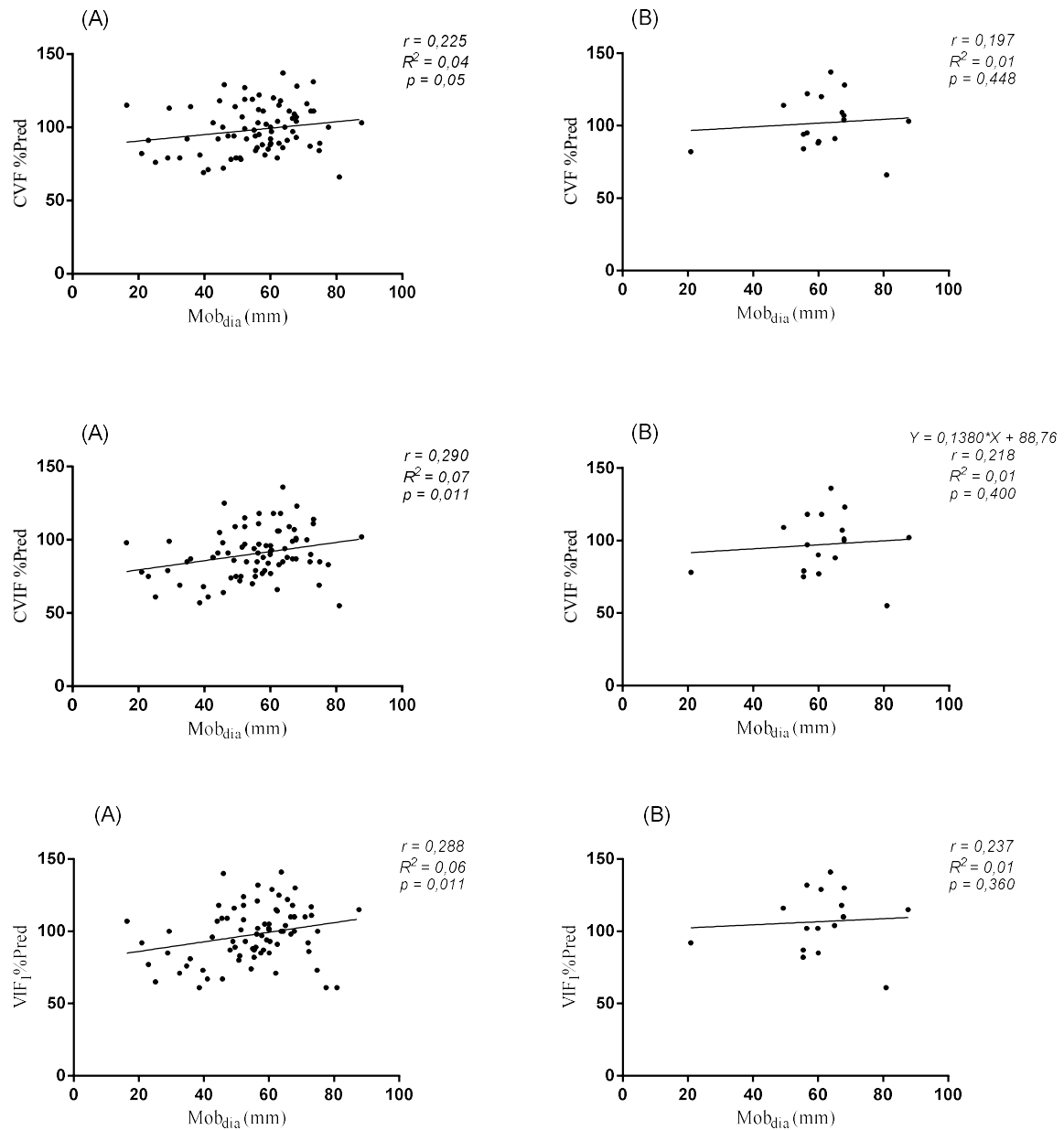


Nota - \*Teste de Mann-Whitney.

#### 4.5 - Correlações

Nas figuras 13 e 14 são apresentadas as correlações entre as variáveis da cinética diafragmática e da função pulmonar. No grupo SOBASM houve correlação forte entre espessura diafragmática relaxado e PFE%Pred pré ( $r = 0,749$ ;  $p < 0,05$ ) e correlações moderadas entre: espessura diafragmática relaxado e PFE%Pred pós ( $r = 0,580$ ;  $p < 0,050$ ) e PEmax ( $r = 0,542$ ;  $p < 0,05$ ). Contudo, não houveram correlações entre excursão diafragmática, espessura diafragmática em contração com variáveis da função pulmonar no grupo SOBASM.

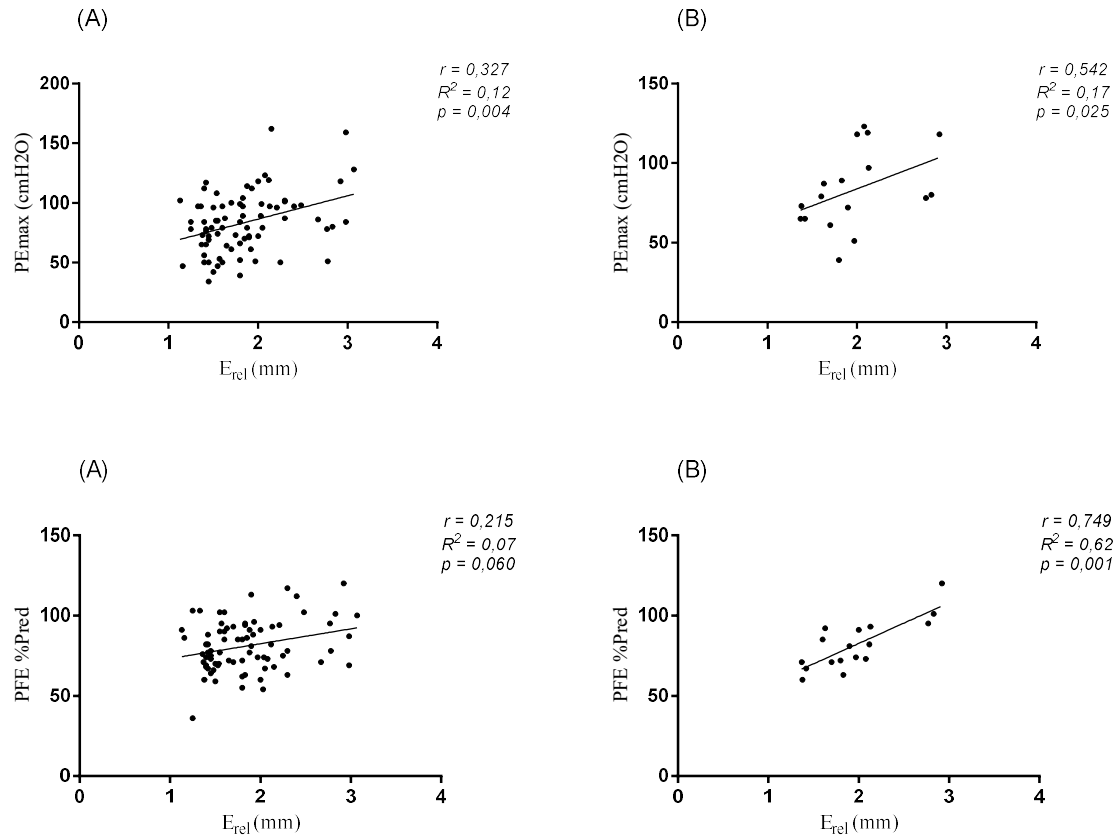
**Figura 13** – Correlação entre excursão diafragmática ( $Mob_{dia}$ ) e as variáveis da função pulmonar na amostra geral (A) e no grupo SOBASM (B).



Nota -  $Mob_{dia}$  – Mobilidade diafragmática; CVF – Capacidade vital forçada; CVIF – Capacidade vital inspiratória forçada; VIF<sub>1</sub> – Volume inspiratório forçado no primeiro segundo; Pred – Predito.



**Figura 14** – Correlação entre espessura diafragmática relaxada ( $E_{rel}$ ) e as variáveis da função pulmonar e pressão respiratória máxima na amostra geral (A) e no grupo SOBASM (B).

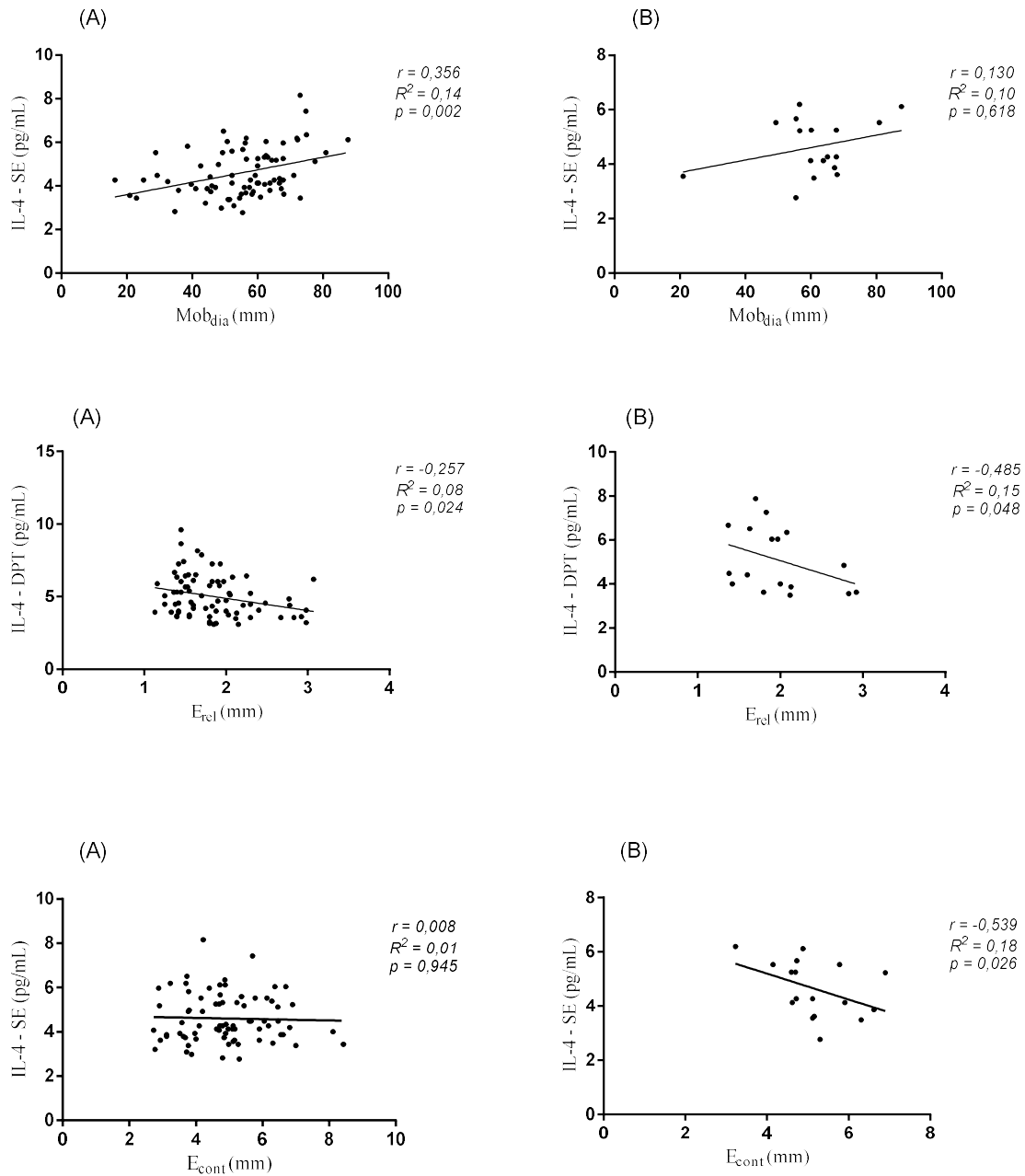


$E_{rel}$  – Espessura relaxado;  $PE_{max}$  – Pressão expiratória máxima; PFE – Pico de fluxo expiratório.

Na figura 15 são apresentadas as correlações entre as variáveis da cinética diagramática e as citocinas. No grupo SOBASM houve correlação negativa moderada entre IL-4 quando estimulado com DPT e espessura diafragmática relaxada ( $r = -0,485$ ;  $P < 0,05$ ).

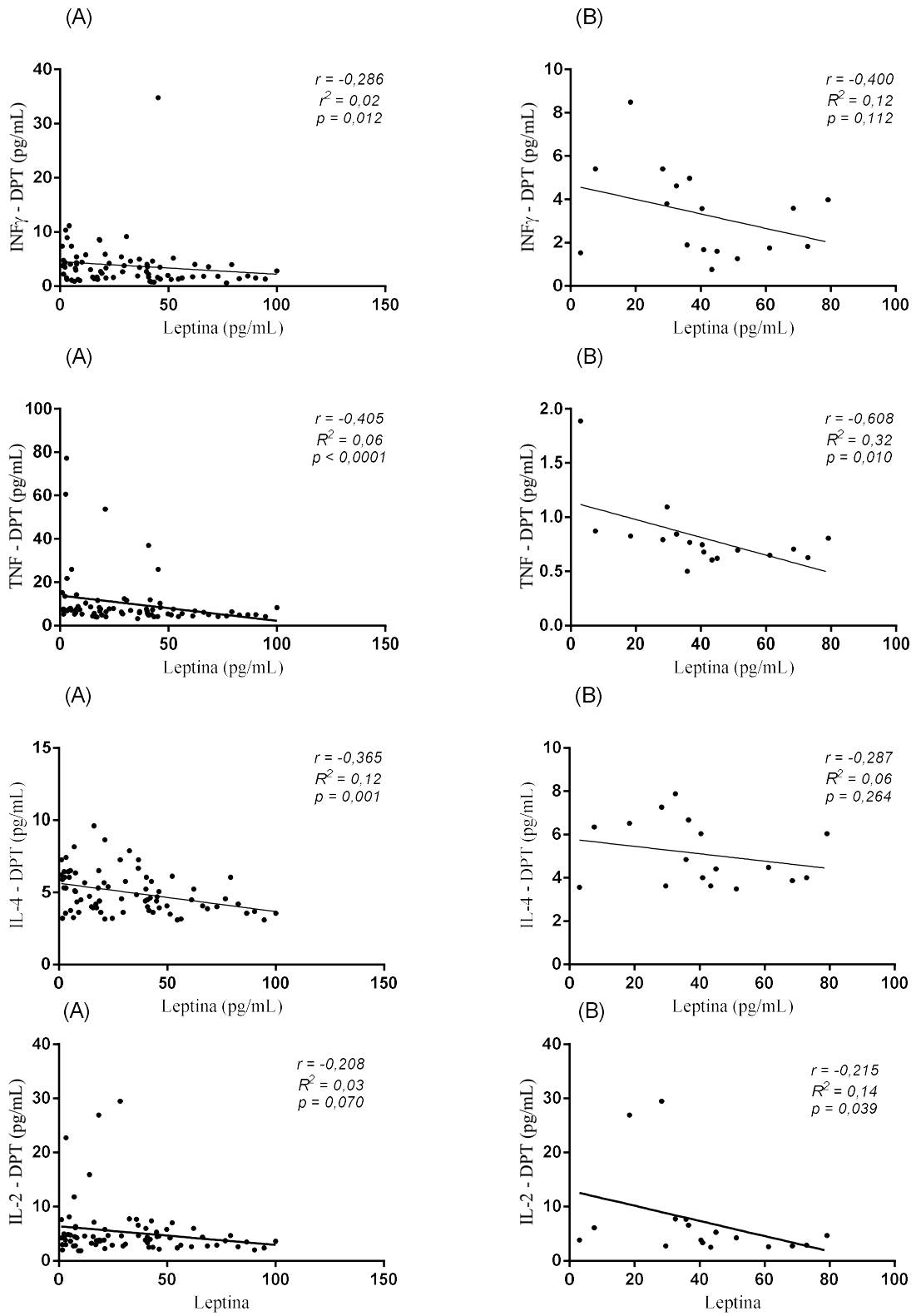
Foi encontrado também correlações moderadas negativas entre espessura diafragmática em contração e as citocinas IL-4 ( $r = -0,539$ ;  $P < 0,05$ ) e IL-2 ( $r = -0,525$ ;  $p < 0,05$ ) sem estímulo. Contudo não houveram correlações entre excursão diafragmática e as citocinas (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 e INF $\gamma$ , IL-2 e IL-4)

**Figura 15** – Correlações entre IL-4 e excursão diafragmática ( $Mob_{dia}$ ), espessura relaxado ( $E_{rel}$ ) e espessura em contração ( $E_{cont}$ ) na amostra geral(A) e o grupo SOBASM(B).



Na figura 16 são apresentadas as correlações entre a leptina e as citocinas quando estimuladas com DPT.

**Figura 26** – Correlação dos da leptina com as citocinas  $\text{INF}\gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-4 e IL-2 entre amostra geral(A) e o grupo SOBASM(B).



## 5 DISCUSSÃO

A obesidade e a asma são patologias que, quando associadas, podem trazer efeitos debilitantes e permanentes, principalmente na adolescência (KELISHADI et al., 2017). Sabe-se que há uma complexidade de alterações implicadas na gênese dessas patologias onde mecanismos inflamatórios e a influência de hormônios da obesidade são os mais estudados (BRASHIER; SALVI, 2013).

Sendo assim, a identificação da influência deste endofenótipo específico na cinética diafragmática em adolescentes pode trazer um entendimento mais amplo do comportamento muscular do diafragma em condições adversas. Por isso, procuramos estudar os efeitos da leptina e citocinas Th1 e Th2 na cinética diafragmática (excursão e espessuras), bem como os efeitos na função pulmonar e sua possível relação com a força e resistência muscular respiratória.

### 5.1 Características do endofenótipo

Ao avaliar as características dos adolescentes com sobrepeso/obesidade-asma, observa-se que o grupo sobrepeso/obesidade-asma apresentou valores de massa magra, massa gorda e percentual de gordura menores quando comparados ao grupo obeso. Tal diferença está relacionada ao alto grau de obesidade que a população do nosso estudo apresentou, já na definição de obesidade mórbida. Como esperado, os níveis de leptina nos grupos de sobrepeso/obesidade-asma e obesidade foram significativamente maiores quando comparados tanto ao grupo de asmáticos e o grupo controle. Essa discrepância é largamente conhecida na literatura (YOUSSEF et al., 2013; DONOSO et al., 2013; MUC et al., 2014).

Em um estudo realizado por PARALIKAR et al., 2012, os autores avaliaram 60 adolescentes do sexo masculino em que buscou-se identificar a influência das variáveis antropométricas na função pulmonar dessa população. Além de terem encontrado correlações negativas moderadas entre as variáveis antropométricas, os autores descreveram um possível papel da leptina na regulação da cascata inflamatória na obesidade em associação com a asma. Níveis elevados deste hormônio da obesidade foram observados em crianças asmáticas comparadas a um grupo controle (GULER et al., 2004; GURKAN et al., 2004). Mediadores liberados pelo tecido adiposo podem influenciar na severidade da asma, assim como fatores ambientais e dietéticos (ROMACHO et al., 2014).

Foi demonstrado que a resistência à leptina pode levar a uma broncoconstrição associada aos indivíduos obesos-asmáticos (ABDUL WAHAB et al., 2013). Na pesquisa realizado por PHIPPS et al., 2002, onde foram avaliados 56 obesos e não obesos, verificou-se a influência da leptina na hipoventilação. Como resultado, os autores identificaram que a hiperleptinemia é responsável pela alteração respiratória em obesos com resistência à insulina. Em nosso estudo, os níveis de leptina no grupo sobrepeso/obesidade-asma e no grupo obeso foram significativamente maiores em comparação ao grupo asmático e controle.

É importante frisar que, embora composto por indivíduos com sobrepeso, em nosso grupo principal, os níveis de leptina foram suficientemente altos para impetrar que ela pode ter um alcance negativo e prematuro. Por outro lado, já em relação aos indivíduos com sobrepeso, existe a predisposição para o aparecimento de patologias pulmonares como a asma. Esses achados estão de acordo com ZARRATI et al., 2016, que avaliaram 82 indivíduos com sobrepeso e obesidade divididos por grupos de IMC. Além disso, uma revisão sistemática realizada por (LIU et al., 2013) incluindo mais de 30 estudos reportou uma associação positiva entre sobrepeso/obesidade com a asma em uma população de 0-18 anos. Ainda foi relatado que indivíduos com sobrepeso/asma são 1,6-6,8 vezes mais propensos a desenvolver sintomas relacionados a asma. Já em outra revisão sistemática com metanálise, CHEN et al., 2013 identificaram que indivíduos com sobrepeso possuem um risco relativo para desenvolver asma de 1,19; 95% IC, 1,03–1,37. Desta forma, a obesidade está associada com o aumento da leptina junto com citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF $\alpha$ ), sendo os possíveis fatores que podem influenciar de forma negativa na dinâmica da cinética diafragmática na vida desses indivíduos.

## **5.2 Cinética Diafragmática no Endofenótipo**

Diferentes estudos (SUPAKUL; KARMAZYN, 2013; DANIEL MARTIN et al., 2013; SCHEPENS et al., 2015) foram desenvolvidos focando a avaliação da cinética diafragmática em diversas populações, com e sem patologias associadas. No entanto, muito ainda precisa ser esclarecido sobre o comportamento da cinética no contexto da asma, da obesidade e principalmente no endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma.

Nossa pesquisa foi a primeira a avaliar a cinética diafragmática no contexto da obesidade, da asma e do endofenótipo associado. Esperava-se que a mobilidade diafragmática estivesse comprometida no grupo SOBASM, porém seus valores foram iguais ao grupo controle. A fim de identificar se o sexo, a asma e a obesidade poderiam influenciar na

mobilidade diafragmática e nas outras variáveis da cinética, os indivíduos foram caracterizados por sexo, pelo IMC e pela presença de asma.

A literatura mostra que a cinética diafragmática em geral é influenciada pelo sexo, uma vez que as mulheres tendem a apresentar valores menores quanto à excursão diafragmática e espessura quando comparados ao sexo masculino (EL-HALABY et al., 2016). Valores de normalidade para a mobilidade diafragmática na população adulta são definidos sendo  $>37$  mm para o sexo feminino e  $>47$ mm para o sexo masculino (BOUSSUGES et al., 2009). Já na população de crianças e adolescentes saudáveis apenas o estudo de EL-HALABY et al., 2016, foi realizado para avaliar a excursão e espessura diafragmática. Os autores apresentam valores de normalidade para crianças e adolescentes de 12-16 anos. Contudo, sua pesquisa avaliou a cinética diafragmática (excursão e espessura) em respiração tranquila, diferente do nosso método em que mensuramos a excursão diafragmática e espessura em respiração profunda. Assim, nossa população apresentou valores da mobilidade diafragmática similares aos relacionados com a população adulta (KANTARCI et al., 2004; BOUSSUGES et al., 2009; TENÓRIO et al., 2013; GRAMS et al., 2014).

Quando agrupamos a amostra do nosso estudo em asmáticos e não-asmáticos em comparação aos valores da cinética diafragmática, não foram encontradas diferenças significantes, levando em conta que a excursão diafragmática tenha apresentado uma tendência de redução quanto ao grupo controle. No entanto, quando avaliamos a cinética diafragmática e controlamos pelo IMC, a espessura em respiração tranquila e respiração profunda foi maior no grupo obeso em relação ao grupo não-obeso. Por outro lado, o grupo SOBASM apresentou a mesma tendência, embora não significante, do aumento da espessura quando comparado ao grupo controle.

Esse aumento da espessura na respiração tranquila e profunda, pode ter sido ocasionado pelo grau de infiltração de gordura decorrente do acúmulo de tecido adiposo intramuscular, aumentando o peso e volume do diafragma (DONG et al., 2014). A presença da gordura intramuscular é um processo bastante conhecido na sarcopenia e principalmente na obesidade (KOOPMAN et al., 2014). Esses adipócitos podem diminuir a qualidade e capacidade muscular (SUN et al., 2012). Os mecanismos responsáveis por esse infiltrado intramuscular são desconhecidos. Por conseguinte, uma possível teoria é a polarização de células do tecido muscular para adipócitos (MERRELL; KARDON, 2013).

Em indivíduos obesos que apresentam asma, esse acúmulo de gordura intramuscular pode estar associado ainda ao uso de glicocorticoides, pois este último estimula a maturação precoce dos pré-adipócitos (ADDISON et al., 2014). Estudos experimentais relatam que a

dexametasona promove o catabolismo proteico muscular e aumenta o tecido adiposo, promovendo ainda a resistência à insulina (SINGH et al., 2013; ASGHAR; SHEIKH, 2017). O reparo muscular ocorre pela ativação do perfil Th2 do sistema imune inato em que os eosinófilos são os principais secretores de IL-4 (REEDER et al., 2015). Foi mostrado que a IL-4 tem a função de inibir o acúmulo de gordura no tecido adiposo por vias específicas inibindo as vias transcricionais (ASGHAR; SHEIKH, 2017). Nesse sentido, o uso prolongado de glicocorticoides pode inibir essa função chave da IL-4 de regular gênese de adipócitos nos indivíduos com sobrepeso/obesidade-asma (ASGHAR; SHEIKH, 2017).

### 5.3 Citocinas

É possível que o eixo imuno-endócrino, responsável por modular a funcionalidade do sistema muscular apresentando uma redução da resposta proliferativa e de regeneração muscular decorrente da carga mecânica elevada, existente na obesidade e asma, ocasionando a liberação de citocinas específicas como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, IL-2, INF- $\gamma$  e IL-10, que podem ter um papel importante na cinética diafragmática (WESTERBLAD et al., 2010).

O TNF- $\alpha$  é uma das principais citocinas estudadas no contexto do endofenótipo obesidade-asma em adolescentes (SHI et al., 2014). É responsável por manter o ambiente pró-inflamatório favorecendo a resistência à insulina e a leptina (UTSAL et al., 2012). Essa citocina pode estar aumentada, mas não necessariamente implicada em patologias ou processos inflamatórios, uma vez que, de fato, o tecido muscular pode secretar TNF- $\alpha$  e IL-6 como resposta ao exercício (RASCHKE; ECKEL, 2013). Em nosso estudo, os níveis basais de TNF- $\alpha$  no grupo SOBASM, OB e ASM apresentaram uma tendência de serem menores, mesmo não significativa, em relação ao grupo controle. Essa observação está de acordo com outros estudos nos quais os níveis de TNF- $\alpha$  estão correlacionados com os níveis de atividade física, massa magra e baixa massa gorda (RIGAMONTI et al., 2013; SHI et al., 2014; RODRIGUES et al., 2017).

Níveis elevados de IL-6 estão associados à redução de força muscular em estudos epidemiológicos (STENHOLM et al., 2010), pois têm o papel de modular a resposta imuno-metabólica necessária ao reparo muscular (UTSAL et al., 2012). Entretanto, níveis sistêmicos elevados e de natureza crônica, podem simular no diafragma um perfil de resistência à insulina podendo comprometer sua cinética (LU et al., 2015). Em nossos achados, os níveis basais de IL-6 sem estímulo mostraram uma tendência, mesmo não significativa, ao estarem reduzidos tanto no grupo SOBASM quanto no grupo ASM em relação ao controle. A resposta Th2

característica da asma e de caráter anti-inflamatória amplamente conhecida na literatura, pode ter influenciado nesses resultados (LEE; LEE, 2014). Sendo assim, as citocinas (TNF- $\alpha$  IL-6, IL-4, IL-2, INF- $\gamma$  e IL-10) foram submetidas ao estímulo por um antígeno específico que simula o efeito da resposta Th2 em células cultivadas. Por isso, os grupos SOBASM e ASM apresentaram maior resposta Th2 em relação ao grupo controle. O grupo OB, por sua vez, teve uma resposta mais Th1, pois os níveis de IL-6 foram significativamente maiores que o grupo controle.

A asma em crianças e adolescentes é, na maioria dos casos, de natureza atópica e de fenótipo Th2, caracterizado pela liberação de citocinas IL-4, IL5 e IL-13 (REEDER et al., 2015). Nos indivíduos obesos asmáticos, ainda não é confirmado qual fenótipo é predominante, se a resposta atópica Th2 ou a resposta Th1 da obesidade (FALCAI et al., 2015). Estudos têm mostrado resultados conflitantes, com alguns deles sugerindo um aumento na resposta atópica e outros uma ausência de atopia no obeso-asmático (RODRÍGUEZ et al., 2014; RASTOGI et al., 2015). Em nossos resultados, o grupo SOBASM evidenciou um perfil mais voltado para o fenótipo Th2, salientado pela relação IL-4/TNF- $\alpha$  quando estimulados com o antígeno DPT e ainda os resultados das imunoglobulinas totais e específicas em comparação aos grupos OB e CN. Os níveis de IL-4, sem estímulo, não foram diferentes entre os grupos. Uma possível causa para este achado pode estar relacionada ao uso de glicocorticoides pela população dos asmáticos, considerando que esse pode atuar na inibição do IL-4 normalizando o fenótipo Th2 como discutido anteriormente (TSAO et al., 2014). Outra possível causa está relacionada ao tamanho amostral do grupo SOBASM.

A IL-10 é um potente fator desativante que atua em diversas células a fim de inibir efeitos produzidos pela resposta Th1 (RODRIGUES et al., 2017). Seu efeito principal é inibir outras citocinas como a INF- $\gamma$  e IL-2, inibindo ainda a proliferação de células Th1, facilitando, com isso, o desenvolvimento de respostas Th2 como observado na asma (RASTOGI et al., 2015). Nossos achados mostram que não existe diferença entre os níveis basais de IL-10 entre os grupos. Entretanto, quando a amostra é estratificada entre obesos e não obesos, as células cultivadas e estimuladas pelo antígeno PHA, caracterizado por uma resposta inespecífica, apresentam uma menor liberação de IL-10, podendo especular que a nossa amostra de obesos salientou uma polarização em direção ao fenótipo Th1. Os nossos resultados estão de acordo com os achados de ARSLAN et al., 2010, em que os níveis de IL-10 em crianças obesas são considerados baixos. Entretanto, TAM et al., 2010, relatam que os níveis de IL-10 em mulheres adolescentes com sobrepeso e obesidade estão elevados em comparação com o grupo de peso



normal. Com isso, acredita-se que os níveis de IL-10 podem variar com a idade, sexo e complicações relacionadas com a obesidade (LU et al., 2015).

Estudar o perfil de citocinas em crianças e adolescentes é algo bastante controverso e é possível encontrar uma certa heterogeneidade entre o resultados (SANCHEZ-GURMACHES; GUERTIN, 2014; LU et al., 2015). Na nossa amostra, é possível que tenha ocorrido a seleção de indivíduos metabolicamente saudáveis, ou seja, um fenótipo específico dessa condição em que os níveis de citocinas estão dentro da normalidade (SIMMS et al., 2013).

#### **5.4 Função Pulmonar no endofenótipo**

Estudos recentes têm relatado a associação entre anormalidades metabólicas mediadas pela obesidade, como a resistência à insulina e a asma (SHEI et al., 2016; HELLEBRANDOVÁ et al., 2016). Como anteriormente discutido acerca do impacto da resistência à insulina na cinética diafragmática, percebe-se que ela é considerada um fator preditor independente da função pulmonar em que os valores de CVF e FEV<sub>1</sub> estão elevados, embora a relação FEV<sub>1</sub>/CVF diminua com o aumento do IMC em crianças obesas-asmáticas (POSTMA et al., 2015). Entretanto, resultados prévios de correlação entre volumes pulmonares e composição corporal são contraditórios (WANG et al., 2013; ZARRATI et al., 2016). Essas associações levam a um consenso de que o efeito do tecido adiposo nos volumes pulmonares é modesto assim, tanto o FEV<sub>1</sub> e CVF encontram-se no padrão de normalidade em adultos e crianças obesas saudáveis (INGE et al., 2013).

Outros estudos têm mostrado que um aumento do índice cintura-quadril, marcado para diferenciar a obesidade central, tem um impacto negativo na CVF e FEV<sub>1</sub> e ainda para cada ponto percentual aumentado no percentual de gordura corporal ambas variáveis declinam em 15 ml (ALMEIDA et al., 2013). Por isso, nossos achados encontram-se de acordo com a literatura (SHAW; SHAW, 2011; ALMEIDA et al., 2013; YE et al., 2013; FARIA et al., 2014).

Ainda, com o intuito de avaliar o fluxos e volumes inspiratórios, foram encontrados valores reduzidos do CVIF, VIF<sub>1</sub> e PFI no grupo SOBASM quando comparado ao grupo controle. Na literatura, valores comparativos são escassos e pouco se sabe sobre seu contexto no endofenótipo sobrepeso/obesidade asma (VILOZNI et al., 2009). Uma das teorias para explicar esses achados pode se dar pelo padrão respiratório característico da obesidade, bem como sua influência na musculatura lisa de vias aéreas (VOLBEDA et al., 2013). Indivíduos obesos tendem a respirar em um volume corrente reduzido (DIXON; POYNTER, 2016). Assim, acabam por sustentar um ciclo ventilatório deficitário onde a respiração acontecendo em baixo

volume corrente acaba suavizando parte da tensão da musculatura lisa de vias aéreas provocando um maior enrijecimento, mitigando ainda mais a tensão da musculatura lisa em cada ciclo de volume corrente (CHEN, Y.-C. et al., 2014).

Dentro da avaliação da função pulmonar, força e resistência muscular são avaliadas pela pressão respiratória máxima (Pimax e Pemax) e pela ventilação voluntária máxima (TENÓRIO et al., 2013). Em nosso estudo, os valores das pressões respiratórias máximas não foram diferentes entre os grupos. Entretanto, a ventilação voluntária máxima estava reduzida em todos os grupos quando comparados ao grupo controle. Nossos achados encontram-se de acordo com o estudo de (FARIA et al., 2014) a partir do qual foram avaliados 92 adolescentes divididos em grupos de acordo com IMC e gênero. Tal estudo relatou que ambos os sexos apresentaram redução nos valores basais da VVM. Uma das principais explicações dadas pelos autores seria o efeito causado pelo aprisionamento de ar que, quando associado à desvantagem mecânica ocasionada tanto pela obesidade quanto também pela asma, pode levar à redução da VVM (PARALIKAR et al., 2012). Outro possível mecanismo que pode levar à diminuição desta variável é a presença do tecido adiposo em região central, diminuindo a complacência de caixa torácica e aumentando a carga respiratória a ser vencida (LESSA et al., 2016)b. Com isso, é possível pressupor que uma compensação tenha ocorrido no endofenótipo obesidade-asma, pois a força muscular respiratória fora mantida em detrimento à resistência muscular (LESSA et al., 2016).

## 5.5 Correlações

Em nossa pesquisa, foi organizado um modelo explicativo dos possíveis fatores para o comportamento da cinética diafragmática no endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma (figura 2). Foi notado que idade, peso, altura e massa magra tiveram correlação positiva com a espessura diafragmática em respiração profunda no grupo principal (figura 5). No grupo asma, foram encontradas correlações positivas da mobilidade com capacidade pulmonar total com a leptina, massa gorda e perímetria abdominal, bem como correlações entre velocidade de contração diafragmática e leptina (figura 6).

A maioria dos estudos que avaliaram a mobilidade do diafragma relatam a dificuldade em visualizar a hem cúpula diafragmática direita (KANTARCI et al., 2004; BOUSSUGES et al., 2009; KIM et al., 2010). Em estudo prévio realizado por (TENÓRIO et al., 2013), os autores avaliaram o efeito de um programa de doze semanas de um treinamento muscular inspiratório

e seu impacto na mobilidade diafragmática em obesos mórbidos. A visualização da hemicúpula diafragmática direita foi feita com sucesso em todos os indivíduos apesar de serem obesos mórbidos. Em nosso estudo, apenas em um paciente não foi possível realizar a cinética diafragmática por este ter uma obesidade central acima do normal e ainda a postura adotada na avaliação.

Em um estudo conduzido por (KANTARCI et al., 2004), foram avaliados 164 indivíduos saudáveis e diversas categorias de IMC, com o intuito de conhecer o comportamento da mobilidade diafragmática. Os indivíduos em que o IMC estava abaixo do normal ( $<18,5 \text{ Kg/m}^2$ ) e que possuíam um valor  $<70 \text{ cm}$  na circunferência abdominal, costumam apresentar uma menor mobilidade diafragmática. Contudo, quando existe uma relação direta entre mobilidade, IMC e circunferência abdominal, essa relação pode ter uma característica não linear. Uma explicação oportuna seria o ganho de peso pelo diafragma advindo do aumento do IMC (CHEN, Y.-C. et al., 2014). Além disso, a altura está correlacionada, de maneira direta, com o desempenho da mobilidade diafragmática, uma vez que os pacientes do nosso estudo apresentaram baixa estatura.

Nossa pesquisa foi a primeiros em avaliar o comportamento da cinética diafragmática e em relação a influência do hormônio leptina. No grupo asmático, essa correlação entre leptina, massa gorda, perimetria abdominal e mobilidade em capacidade pulmonar total partilha da mesma explicação apresentada anteriormente, pois a mobilidade tende a aumentar de forma não linear, já que a leptina é responsável pelo controle do peso corporal (LOUREIRO et al., 2012).

A excursão em capacidade pulmonar total no grupo sobrepeso/obesidade-asma foi significativamente maior quando comparada ao grupo obeso e ao grupo asma. Essa diferença pode ser parcialmente explicada pela presença de maior quantidade de gordura visceral no grupo obeso (WENSVEEN et al., 2015). Já no grupo asma, o grau de severidade da doença pode estar limitando à dinâmica diafragmática e pulmonar. Em um estudo realizado por (HELLEBRANDOVÁ et al., 2016), foram avaliados 10 pacientes asmáticos no tocante à mobilidade diafragmática. Os autores relataram que a população asmática pode exibir uma hiperinsulflação pulmonar característica da asma, levando a uma desvantagem mecânica (achatamento da cúpula diafragmática) e ainda reduzindo o recuo elástico pulmonar afetando a cinética diafragmática.

No grupo sobrepeso/obesidade-asma, encontramos correlações moderadas entre CVF, CVIF, FIV<sub>1</sub> e excursão em capacidade pulmonar total. O comportamento das variáveis espirométricas varia diretamente com o aumento da mobilidade. Nossos resultados encontram-se de acordo com (HOUSTON et al., 1994; KANTARCI et al., 2004; BOUSSUGES et al.,

2009) porém pouco se sabe sobre o comportamento dos fluxos inspiratórios na população. Em um estudo realizado (GULSVIK et al., 2001), os autores descreveram que a principal influência dos fluxos inspiratórios está compreendida na muscularidade de cada indivíduo. Essa muscularidade leva em conta diversos fatores como a influência de hormônios, bem como fatores ambientais, por exemplo (WANG, 2013). No estudo realizado, os grupos obesidade e asma tiveram valores significativamente menores em relação ao grupo controle quando comparados CVIF, FIV<sub>1</sub>, PFI e FIV<sub>1</sub>/CVIF%. O estudo realizado por (NORIEGA-SÁNCHEZ et al., 2015) ilustra que o VIF<sub>1</sub> está relacionado com a capacidade de atingir respirações máximas em um curto espaço de tempo, reduzindo a frequência respiratória além da fadiga muscular.

Nossa pesquisa teve algumas limitações. Primeiramente, a confirmação do diagnóstico de asma de forma padronizada foi um dos principais problemas encontrados nesse estudo. Esses pacientes foram classificados como portadores de asma por critérios clínicos (GINA) e através da espirometria com prova de broncodilatador (HUISSTEDE, VAN et al., 2013) e posteriormente discutidos os resultados com os médicos responsáveis pelos adolescentes.

Em seguida, outro problema metodológico foi a dificuldade em classificar os casos no subgrupo de sobrepeso/obesos-asmáticos, o que pode ter ocasionado um viés de seleção. No entanto, tentando-se minimizar esse risco, foi considerada a classificação do tipo de fenótipo clínico anotado no prontuário do adolescente e foram considerados também os resultados de exames complementares solicitados pela equipe médica.

Ainda, foi identificado diferenças nas idades das crianças e adolescentes do grupo controle, o que contribuiu para a não homogeneidade quanto a esse aspecto. Essa diferença se deve à dificuldade em captar adolescentes com sobrepeso/obesidade-asma em virtude da recusa de muitos pais/responsáveis negligenciarem os sintomas. No entanto, tentando-se minimizar esse viés, medidas estatísticas poderão ser tomadas. Apesar de incluir dois centros de referência, o tamanho da nossa amostra foi reduzido, tanto por resistência dos pais/responsáveis dos adolescentes como também pela dificuldade logística das avaliações.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade-asma apresentam como característica principal um padrão de resposta inflamatória caracterizado por um perfil Th2 de citocinas. Nestes pacientes obesos, possíveis alterações do músculo diafragma pode influenciar diretamente na dinâmica da ventilação pulmonar de forma significativa

A nossa pesquisa demonstrou que a excursão diafragmática estava inalterada no endofenótipo sobrepeso/obesidade-asma. Mesmo assim, a espessura em respiração tranquila e respiração profunda estavam aumentadas. Foi pensando na leptina, principal hormônio da obesidade, estudada como possível reguladora da inflamação sistêmica, entretanto, a mesma não foi um fator determinante para possíveis alterações da cinética diafragmática em nossa pesquisa. Este comportamento diferenciado possivelmente ocorreu em função do acúmulo intramuscular de tecido adiposo influenciado pela obesidade sendo um achado importante para a saúde diafragmática.

Além disso, nosso estudo foi o primeiro a identificar uma possível relação entre os níveis IL-4, citocina presente no perfil Th2, e a espessura diafragmática, entretanto os mecanismos envolvidos nesse processo necessitam de novos estudos, mas sabe-se que ela é responsável em regular a adipogênese.

Por fim, nossa pesquisa identificou uma menor liberação de citocinas do perfil Th2 em resposta a antígenos específicos em crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade e asma e ainda um desequilíbrio na relação Th2/Th1 do perfil de citocinas deste grupo. Novos estudos são necessários para confirmar essa relação e quantificar melhor o perfil de citocinas no sobrepeso/obesidade e asma. Da mesma forma, são necessários novos estudos que avaliem o desenvolvimento da cinética diafragmática ao longo da vida.

## REFERÊNCIAS

- ABDUL WAHAB, A.; MAARAFIYA, M. M.; SOLIMAN, A.; YOUNES, N. B. M.; CHANDRA, P. Serum Leptin and Adiponectin Levels in Obese and Nonobese Asthmatic School Children in relation to Asthma Control. **Journal of Allergy**, v. 2013, p. 1–6, 2013.
- ADDISON, O.; MARCUS, R. L.; LASTAYO, P. C.; RYAN, A. S. Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. **International Journal of Endocrinology**, v. 2014, p. 1–11, 2014.
- AGUILAR-VALLES, A.; INOUE, W.; RUMMEL, C.; LUHESHI, G. N. Obesity, adipokines and neuroinflammation. **Neuropharmacology**, v. 96, n. PA, p. 124–134, 2015.
- AKHMEDOV, D.; BERDEAUX, R. The effects of obesity on skeletal muscle regeneration. **Frontiers in physiology**, v. 4, n. December, p. 371, 2013.
- ALFADDA, A. A. Circulating Adipokines in Healthy versus Unhealthy Overweight and Obese Subjects. **International Journal of Endocrinology**, v. 2014, p. 1–7, 2014.
- ALMEIDA, V. P.; GUIMARÃES, F. S.; MOÇO, V. J. R.; et al. Correlação entre função pulmonar, postura e composição corporal em pacientes com asma. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 19, n. 5, p. 204–210, 2013.
- ANDRADE, L. S.; ARAÚJO, A. C. T. B.; CAUDURO, T. M.; et al. Obesity and asthma: association or epiphenomenon? **Revista paulista de pediatria orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**, v. 31, n. 2, p. 138–144, 2013.
- ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 10, p. 829–839, 2010.
- ASGHAR, A.; SHEIKH, N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. **Cellular Immunology**, v. 315, n. March, p. 18–26, 2017.
- BARKER, D. J. Fetal origins of coronary heart disease. **Bmj**, v. 311, p. 171–4, 1995.
- BATEMAN, E. D.; HURD, S. S.; BARNES, P. J.; et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 1, p. 143–178, 2008.
- BOON, A. J.; HARPER, C. J.; GHAFHAROKHI, L. S.; et al. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. **Muscle & nerve**, v. 47, n. 6, p. 884–9, 2013.
- BOUSSUGES, A.; GOLE, Y.; BLANC, P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. **Chest**, v. 135, n. 2, p. 391–400, 2009.
- BRASHIER, B.; SALVI, S. Obesity and Asthma: Physiological Perspective. **Journal of Allergy**, v. 2013, p. 1–11, 2013.

BRUIN, P. F. DE; UEKI, J.; BUSH, A.; et al. Diaphragm thickness and inspiratory strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Thorax**, v. 52, n. 5, p. 472–5, 1997.

CARNEIRO, C. DE S.; PEIXOTO, M. DO R. G.; MENDONÇA, K. L.; et al. Excesso de peso e fatores associados em adolescentes de uma capital brasileira. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 2, p. 260–273, 2017.

CHANG, J.-S.; CHANG, C.-C.; CHIEN, E. Y.; et al. Association between interleukin 1 beta and interleukin 10 concentrations: a cross-sectional study in young adolescents in Taiwan. **Bmc Pediatrics**, v. 13, p. 1–10, 2013.

CHEN, Y.-C.; TU, Y.-K.; HUANG, K.-C.; et al. Pathway from Central Obesity to Childhood Asthma. Physical Fitness and Sedentary Time Are Leading Factors. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 10, p. 1194–1203, 2014.

CHEN, Y. C.; DONG, G. H.; LIN, K. C.; LEE, Y. L. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 14, n. 3, p. 222–231, 2013.

CHEN, Y. C.; TU, Y. K.; HUANG, K. C.; et al. Pathway from central obesity to childhood asthma: Physical fitness and sedentary time are leading factors. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 10, p. 1194–1203, 2014.

DANIEL MARTIN, A; SMITH, B. K.; GABRIELLI, A. Mechanical ventilation, diaphragm weakness and weaning: a rehabilitation perspective. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 189, n. 2, p. 377–83, 2013.

DAVIDSON, W. J.; MACKENZIE-RIFE, K. A.; WITMANS, M. B.; et al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. **Pediatric Pulmonology**, v. 49, n. 10, p. 1003–1010, 2014.

DIXON, A. E.; POYNTER, M. E. Mechanisms of asthma in obesity pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 54, n. 5, p. 601–608, 2016.

DONG, Y.; SILVA, K. A. S.; DONG, Y.; ZHANG, L. Glucocorticoids increase adipocytes in muscle by affecting IL-4 regulated FAP activity. **FASEB Journal**, v. 28, n. 9, p. 4123–4132, 2014.

DONOSO, M. A; MUÑOZ-CALVO, M. T.; BARRIOS, V.; et al. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. **Hormone research in paediatrics**, v. 80, n. 5, p. 363–70, 2013.

DUIJTS, L.; JADDOE, V. W. V; VALK, R. J. P. VAN DER; et al. Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children: The generation R study. **Chest**, v. 141, n. 4, p. 876–885, 2012.

EL-HALABY, H.; ABDEL-HADY, H.; ALSAWAH, G.; ABDELRAHMAN, A.; EL-TAHAN, H. Sonographic Evaluation of Diaphragmatic Excursion and Thickness in Healthy

Infants and Children. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 35, n. 1, p. 167–175, 2016.

ELSEN, M.; RASCHKE, S.; ECKEL, J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 1, p. R25–R38, 2014.

FALCAI, A.; SOEIRO-PEREIRA, P. V.; KUBO, C. A.; et al. Peripheral blood mononuclear cells from severe asthmatic children release lower amounts of IL-12 and IL-4 after LPS stimulation. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 43, n. 5, p. 482–486, 2015.

FARIA, A. G.; RIBEIRO, M. A. G. O.; MARSON, F. A. L.; et al. Effect of exercise test on pulmonary function of obese adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 3, p. 242–249, 2014.

FAROOQ, A.; KNEZ, W. L.; KNEZ, K.; et al. Gender Differences in Fat Distribution and Inflammatory Markers among Arabs. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 1–7, 2013.

FARR, O. M.; GAVRIELI, A.; MANTZOROS, C. S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity October**, v. 22, n. 5, p. 353–359, 2015.

FITZGERALD, D. A. The weighty issue of obesity in paediatric respiratory medicine. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 24, n. June, p. 4–7, 2017.

GEORGE, B. J.; REIF, D. M.; GALLAGHER, J. E.; et al. Data-Driven Asthma Endotypes Defined from Blood Biomarker and Gene Expression Data. (V. V. Kalinichenko, Ed.) **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0117445, 2015.

GIBEON, D.; BATUWITA, K.; OSMOND, M.; et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype analysis of the british thoracic society diffi cult asthma registry patient cohort according to bmi. **Chest**, v. 143, n. 2, p. 406–414, 2013.

GOLIGHER, E. C.; LAGHI, F.; DETSKY, M. E.; et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 4, p. 642–649, 2015.

GOMEZ-LLORENTE, M.; ROMERO, R.; CHUECA, N.; MARTINEZ-CAÑAVATE, A.; GOMEZ-LLORENTE, C. Obesity and Asthma: A Missing Link. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 7, p. 1490, 2017.

GONÇALVES, M. J.; LAGO, S. T. S. DO; GODOY, E. D. P.; FREGONEZI, G. A. D. F.; BRUNO, S. S. Influence of neck circumference on respiratory endurance and muscle strength in the morbidly obese. **Obesity surgery**, v. 21, n. 8, p. 1250–6, 2011.

GRAMS, S. T.; SALTIEL, R. VON; MAYER, A. F.; et al. Assessment of the reproducibility of the indirect ultrasound method of measuring diaphragm mobility. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 34, n. 1, p. 18–25, 2014.

GULER, N.; KIRERLERI, E.; ONES, U.; et al. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 114, n. 2, p. 254–259, 2004.

GULSVIK, A.; TOSTESON, T.; BAKKE, P.; et al. Expiratory and inspiratory forced vital



capacity and one-second forced volume in asymptomatic never-smokers in Norway. **Clinical physiology (Oxford, England)**, v. 21, n. 6, p. 648–60, 2001.

GURKAN, F.; ATAMER, Y.; ECE, A.; et al. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 93, n. 3, p. 277–280, 2004.

HAIZLIP, K. M.; HARRISON, B. C.; LEINWAND, L. A. Sex-Based Differences in Skeletal Muscle Kinetics and Fiber-Type Composition. **Physiology**, v. 30, n. 1, p. 30–39, 2015.

HAJI, K.; ROYSE, A.; GREEN, C.; et al. Interpreting diaphragmatic movement with bedside imaging, review article. **Journal of Critical Care**, v. 34, p. 56–65, 2016.

HAJI, K.; ROYSE, A.; THARMARAJ, D.; et al. Diaphragmatic regional displacement assessed by ultrasound and correlated to subphrenic organ movement in the critically ill patients-an observational study. **Journal of Critical Care**, v. 30, n. 2, p. 439.e7-439.e13, 2015.

HARRIS, R. B. S. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1842, n. 3, p. 414–23, 2014.

HELLEBRANDOVÁ, L.; CHLUMSKÝ, J.; VOSTATEK, P.; et al. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction. **Physiological research**, v. 65, n. 3, p. 469–79, 2016.

HOLT, L. J.; TURNER, N.; MOKBEL, N.; et al. Grb10 regulates the development of fiber number in skeletal muscle. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 26, n. 9, p. 3658–69, 2012.

HOUSTON, G.; ANGUS, R. M.; COWAN, M. D.; et al. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. **Thorax**, v. 49, n. 5, p. 500–503, 1994.

HUISSTEDE, A. VAN; CASTRO CABEZAS, M.; GEIJN, G.-J. M. VAN DE; et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. **Respiratory medicine**, v. 107, n. 9, p. 1356–64, 2013.

INGE, T. H.; KING, W. C.; JENKINS, T. M.; et al. The effect of obesity in adolescence on adult health status. **Pediatrics**, v. 132, n. 6, p. 1098–104, 2013.

JARTTI, T.; SAARIKOSKI, L.; JARTTI, L.; et al. Obesity, adipokines and asthma. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 64, n. 5, p. 770–777, 2009.

JUNG, K.-J.; PARK, J.-Y.; HWANG, D.-W.; KIM, J.-H.; KIM, J.-H. Ultrasonographic diaphragmatic motion analysis and its correlation with pulmonary function in hemiplegic stroke patients. **Annals of rehabilitation medicine**, v. 38, n. 1, p. 29–37, 2014.

KANTARCI, F.; MIHMANLI, I.; DEMIREL, M. K.; et al. Normal diaphragmatic motion and the effects of body composition: determination with M-mode sonography. **Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in**

**Medicine**, v. 23, n. 2, p. 255–60, 2004.

KELISHADI, R.; ROUFARSHBAF, M.; SOHEILI, S.; PAYGHAMBARZADEH, F.; MASJEDI, M. Association of Childhood Obesity. , v. 13, n. 4, 2017.

KENSARA, O. A.; WOOTTON, S. A.; PHILLIPS, D. I.; et al. Fetal programming of body composition : relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen 1 – 3. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.82, n.5, p.980-7, 2005.

KHARMA, N. Dysfunction of the diaphragm: imaging as a diagnostic tool. **Current opinion in pulmonary medicine**, v. 19, n. 4, p. 394–8, 2013.

KIM, S. H.; NA, S.; CHOI, J.-S.; et al. An evaluation of diaphragmatic movement by M-mode sonography as a predictor of pulmonary dysfunction after upper abdominal surgery. **Anesthesia and analgesia**, v. 110, n. 5, p. 1349–54, 2010.

KOOPMAN, R.; LY, C. H.; RYALL, J. G. A metabolic link to skeletal muscle wasting and regeneration. **Frontiers in physiology**, v. 5, n. February, p. 32, 2014.

KRAAKMAN, M. J.; MURPHY, A. J.; JANDELEIT-DAHME, K.; KAMMOUN, H. L. Macrophage Polarization in Obesity and Type 2 Diabetes: Weighing Down Our Understanding of Macrophage Function? **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. SEP, p. 1–6, 2014.

LANG, J. E.; HOSSAIN, J.; DIXON, A. E.; et al. Does age impact the obese asthma phenotype? Longitudinal asthma control, airway function, and airflow perception among mild persistent asthmatics. **Chest**, v. 140, n. 6, p. 1524–33, 2011.

LEE, B.-C.; LEE, J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1842, n. 3, p. 446–62, 2014.

LESSA, T. B.; ABREU, D. K. DE; BERTASSOLI, B. M.; AMBRÓSIO, C. E. Diaphragm: A vital respiratory muscle in mammals. **Annals of Anatomy**, v. 205, p. 122–127, 2016.

LI, A M.; CHAN, D.; WONG, E.; et al. The effects of obesity on pulmonary function. **Archives of disease in childhood**, v. 88, n. 4, p. 361–3, 2003.

LIU, P.-C.; KIECKHEFER, G. M.; GAU, B.-S. A systematic review of the association between obesity and asthma in children. **Journal of advanced nursing**, v. 69, n. 7, p. 1446–65, 2013.

LORENA, V. M. B.; LORENA, I. M. B.; BRAZ, S. C. M.; et al. Cytokine levels in serious cardiopathy of Chagas disease after in vitro stimulation with recombinant antigens from *Trypanosoma cruzi*. **Scandinavian journal of immunology**, v. 72, n. 6, p. 529–39, 2010.

LOUREIRO, C.; PINTO, A. M.; MUC, M.; PEREIRA, S. V.; ANGELO, F. Valores de resistina, adiponectina e leptina em doentes com asma e excesso de peso. , p. 121–128, 2012.

LU, Y.; BEVER, H. P. S. VAN; LIM, T. K.; et al. Obesity, asthma prevalence and IL-4: Roles of inflammatory cytokines, adiponectin and neuropeptide Y. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 26, n. 6, p. 530–536, 2015.

MAI, X. M.; BÖTTCHER, M. F.; LEIJON, I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 15, n. 6, p. 523–530, 2004.

MARTIN, R. A.; HODGKINS, S. R.; DIXON, A. E.; POYNTER, M. E. Aligning mouse models of asthma to human endotypes of disease. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 2014, n. January, p. 1–11, 2014.

MATAMIS, D.; SOILEMEZI, E.; TSAGOURIAS, M.; et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. **Intensive care medicine**, v. 39, n. 5, p. 801–10, 2013.

MERRELL, A. J.; KARDON, G. Development of the diaphragm - a skeletal muscle essential for mammalian respiration. **FEBS Journal**, v. 280, n. 17, p. 4026–4035, 2013.

MILLER, M. R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; et al. Standardisation of spirometry. **The European respiratory journal**, v. 26, n. 2, p. 319–38, 2005.

MORISHITA, R.; FRANCO, M. DO C.; SUANO-SOUZA, F. I.; et al. Body mass index, adipokines and insulin resistance in asthmatic children and adolescents. **Journal of Asthma**, v. 53, n. 5, p. 478–484, 2016.

MUC, M.; TODO-BOM, A.; MOTA-PINTO, A.; VALE-PEREIRA, S.; LOUREIRO, C. Leptin and resistin in overweight patients with and without asthma. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 42, n. 5, p. 415–421, 2014.

NAKAGOME, K.; MATSUSHITA, S.; NAGATA, M. Neutrophilic inflammation in severe asthma. **International archives of allergy and immunology**, v. 158 Suppl, n. suppl 1, p. 96–102, 2012.

NASON, L. K.; WALKER, C. M.; MCNEELEY, M. F.; et al. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 32, n. 2, p. E51-70, 2012.

NOH, D. K.; LEE, J. J.; YOU, J. H. Diaphragm breathing movement measurement using ultrasound and radiographic imaging: a concurrent validity. **Bio-medical materials and engineering**, v. 24, n. 1, p. 947–52, 2014.

NORIEGA-SÁNCHEZ, S. A.; LEGAZ-ARRESE, A.; SUAREZ-ARRONES, L.; et al. Forced Inspiratory Volume in the First Second as Predictor of Front-Crawl Performance in Young Sprint Swimmers. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 29, n. 1, p. 188–194, 2015.

PAPAVRAMIDIS, T. S.; KOTIDIS, E.; IOANNIDIS, K.; et al. Diaphragmatic adaptation following intra-abdominal weight changing. **Obesity surgery**, v. 21, n. 10, p. 1612–6, 2011.

PAPOUTSAKIS, C.; PRIFTIS, K. N.; DRAKOULI, M.; et al. Childhood overweight/obesity

and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 113, n. 1, p. 77–105, 2013.

PARALIKAR, S. J.; KATHROTIA, R. G.; PATHAK, N. R.; JANI, M. B. Assessment of pulmonary functions in obese adolescent boys. **Lung India : official organ of Indian Chest Society**, v. 29, n. 3, p. 236–40, 2012.

PARKER-DUFFEN, J. L.; WALSH, K. Cardiometabolic effects of adiponectin. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v. 28, n. 1, p. 81–91, 2014.

PARSONS, T. J.; POWER, C.; MANOR, O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. **Bmj**, v. 323, n. 7325, p. 1331–1335, 2001.

PEREZ, M. K.; PIEDIMONTE, G. Metabolic Asthma: Is There a Link Between Obesity, Diabetes, and Asthma? **Immunology and allergy clinics of North America**, v. 34, n. 4, p. 777–784, 2014.

PETÁK, F.; CZÖVEK, D.; NOVÁK, Z. Spirometry and forced oscillations in the detection of airway hyperreactivity in asthmatic children. **Pediatric pulmonology**, v. 47, n. 10, p. 956–65, 2012.

PETERS, J. I.; MCKINNEY, J. M.; SMITH, B.; et al. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 106, n. 1, p. 30–35, 2011.

PHIPPS, P. R.; STARRITT, E.; CATERSON, I.; GRUNSTEIN, R. R. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. **Thorax**, v. 57, n. 1, p. 75–76, 2002.

POSTMA, D. S.; BUSH, A.; BERGE, M. VAN DEN. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. **The Lancet**, v. 385, n. 9971, p. 899–909, 2015.

RASCHKE, S.; ECKEL, J. Adipo-Myokines: Two Sides of the Same Coin—Mediators of Inflammation and Mediators of Exercise. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 1–16, 2013.

RASMUSSEN, F.; HANCOX, R. J. Mechanisms of obesity in asthma. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 14, n. 1, p. 35–43, 2014.

RASTOGI, D.; BHALANI, K.; HALL, C. B.; ISASI, C. R. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in Urban minority adolescents. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 11, n. 5, p. 744–752, 2014.

RASTOGI, D.; FRASER, S.; OH, J.; et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, n. 2, p. 149–160, 2015.

RAVELLI, G. P.; D.M; M.S; et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at UC SHARED JOURNAL COLLECTION on March 8, 2015. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2009

Massachusetts Medical Society. All rights reser. **The New England Journal of Medicine**, v. 295, 1976.

REEDER, S. B.; HU, H. H.; SIRLIN, C. B.; GROUP, L. I.; DIEGO, S. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. **Cytokine**, v. 75, n. 1, p. 14–24, 2015.

REGNIER, S. M.; SARGIS, R. M. Adipocytes under assault: environmental disruption of adipose physiology. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1842, n. 3, p. 520–33, 2014.

REVIEW, L.; OZÇAKAR, L.; CARLI, A. B.; et al. The utility of musculoskeletal ultrasound in rehabilitation settings. **American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists**, v. 92, n. 9, p. 805–17, 2013.

RIGAMONTI, A. E.; AGOSTI, F.; COL, A. DE; et al. Severely Obese Adolescents and Adults Exhibit a Different Association of Circulating Levels of Adipokines and Leukocyte Expression of the Related Receptors with Insulin Resistance. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, p. 1–12, 2013.

ROBINSON, P. D. Obesity and its impact on the respiratory system. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 15, n. 3, p. 219–226, 2014.

RODRIGUES, K. F.; PIETRANI, N. T.; BOSCO, A. A.; et al. IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 61, n. 5, p. 438–446, 2017.

RODRÍGUEZ, A.; BECERRIL, S.; EZQUERRO, S.; et al. Leptin in Immunology. **Chest**, v. 34, n. 1, p. 1–6, 2014.

ROMACHO, T.; ELSSEN, M.; RÖHRBORN, D.; ECKEL, J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. **Acta Physiologica**, v. 210, n. 4, p. 733–753, 2014.

RUSSELL, A. P.; FOLETTA, V. C.; SNOW, R. J.; WADLEY, G. D. Skeletal muscle mitochondria: a major player in exercise, health and disease. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1840, n. 4, p. 1276–84, 2014.

SANCHEZ-GURMACHES, J.; GUERTIN, D. A. Adipocyte lineages: tracing back the origins of fat. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1842, n. 3, p. 340–51, 2014.

SCHEPENS, T.; VERBRUGGHE, W.; DAMS, K.; et al. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 422, 2015.

SHAW, B. S.; SHAW, I. Pulmonary function and abdominal and thoracic kinematic changes following aerobic and inspiratory resistive diaphragmatic breathing training in asthmatics. **Lung**, v. 189, n. 2, p. 131–9, 2011.

SHEI, R.-J.; PARIS, H. L. R.; WILHITE, D. P.; CHAPMAN, R. F.; MICKLEBOROUGH, T. D. The role of inspiratory muscle training in the management of asthma and exercise-induced

bronchoconstriction. **The Physician and Sportsmedicine**, v. 44, n. 4, p. 327–334, 2016.

SHI, C.; ZHU, L.; CHEN, X.; et al. IL-6 and TNF- $\alpha$  Induced Obesity-Related Inflammatory Response Through Transcriptional Regulation of miR-146b. **Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research**, v. 34, n. 5, p. 342–8, 2014.

SIMMS, E.; KJARSGAARD, M.; DENIS, S.; et al. Cytokine responses of peripheral blood mononuclear cells to allergen do not identify asthma or asthma phenotypes. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 43, n. 11, p. 1226–1235, 2013.

SINGH, S.; PRAKASH, Y. S.; LINNEBERG, A.; AGRAWAL, A. Insulin and the Lung: Connecting Asthma and Metabolic Syndrome. **Journal of Allergy**, v. 2013, p. 1–8, 2013.  
SOILEMEZI, E.; TSAGOURIAS, M.; TALIAS, M. A; et al. Sonographic assessment of changes in diaphragmatic kinetics induced by inspiratory resistive loading. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 18, n. 3, p. 468–73, 2013.

SOUZA, H.; ROCHA, T.; PESSOA, M.; et al. Effects of Inspiratory Muscle Training in Elderly Women on Respiratory Muscle Strength, Diaphragm Thickness and Mobility. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 12, p. 1545–1553, 2014.

STENHOLM, S.; MAGGIO, M.; LAURETANI, F.; et al. Anabolic and catabolic biomarkers as predictors of muscle strength decline: the InCHIANTI study. **Rejuvenation research**, v. 13, n. 1, p. 3–11, 2010.

STERN, D. A.; MORGAN, W. J.; HALONEN, M.; WRIGHT, A. L.; MARTINEZ, F. D. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. **The Lancet**, v. 372, n. 9643, p. 1058–1064, 2008.

SUN, S.; JI, Y.; KERSTEN, S.; QI, L. Mechanisms of Inflammatory Responses in Obese Adipose Tissue. **Annual Review of Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 261–286, 2012.

SUPAKUL, N.; KARMAZYN, B. Ultrasound of the pediatric chest--the ins and outs. **Seminars in ultrasound, CT, and MR**, v. 34, n. 3, p. 274–85, 2013.

TAM, C. S.; GARNETT, S. P.; COWELL, C. T.; et al. IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 73, n. 2, p. 128–134, 2010.

TANNER, C. J.; BARAKAT, H. A.; DOHM, G. L.; et al. Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 282, n. 6, p. E1191–E1196, 2002.

TENÓRIO, L. H. S.; SANTOS, A. C.; CÂMARA NETO, J. B.; et al. The influence of inspiratory muscle training on diaphragmatic mobility, pulmonary function and maximum respiratory pressures in morbidly obese individuals: a pilot study. **Disability and rehabilitation**, v. 35, n. 22, p. 1915–20, 2013.

TESTA, A.; SOLDATI, G.; GIANNUZZI, R.; et al. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 37, n. 1, p. 44–52, 2011.

TSAO, C.-H.; SHIAU, M.-Y.; CHUANG, P.-H.; CHANG, Y.-H.; HWANG, J. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis. **Journal of Lipid Research**, v. 55, n. 3, p. 385–397, 2014.

UEKI, J.; BRUIN, P. F. DE; PRIDE, N. B. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. **Thorax**, v. 50, n. 11, p. 1157–1161, 1995.

UTSAL, L.; TILLMANN, V.; ZILMER, M.; et al. Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN- $\gamma$  levels in 10- to 11-year-old boys with increased BMI. **Hormone research in paediatrics**, v. 78, n. 1, p. 31–9, 2012.

VILOZNI, D.; EFRATI, O.; BARAK, A.; et al. Forced inspiratory flow volume curve in healthy young children. **Pediatric pulmonology**, v. 44, n. 2, p. 105–11, 2009.

VOLBEDA, F.; BROEKEMA, M.; LODEWIJK, M. E.; et al. Clinical control of asthma associates with measures of airway inflammation. **Thorax**, v. 68, n. 1, p. 19–24, 2013.

WANG, R.; CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A.; et al. Differing associations of bmi and body fat with asthma and lung function in children. **Pediatric pulmonology**, , n. April, 2013.

WANG, X. H. MicroRNA in myogenesis and muscle atrophy. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 16, n. 3, p. 258–66, 2013.

WEHRMEISTER, F. C.; MENEZES, A. M. B.; MUNIZ, L. C.; et al. Waist circumference and pulmonary function: a systematic review and meta-analysis. **Systematic reviews**, v. 1, p. 55, 2012.

WENSVEEN, F. M.; VALENTIĆ, S.; ŠESTAN, M.; TURK WENSVEEN, T.; POLIĆ, B. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. **European Journal of Immunology**, v. 45, n. 9, p. 2446–2456, 2015.

WESTERBLAD, H.; BRUTON, J. D.; KATZ, A. Skeletal muscle: energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability. **Experimental cell research**, v. 316, n. 18, p. 3093–9, 2010.

WILSON, S.; COOKE, N.; EDWARDS, R.; SPIRO, S. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. **Thorax**, , n. December, p. 535–538, 1984.

WILSON, T. A.; TROYER, A. DE. Diagrammatic analysis of the respiratory action of the diaphragm. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 108, n. 2, p. 251–5, 2010.

YE, Z.-H.; HUANG, Y.; WANG, Y.; WANG, D.-J. [Association between body mass index and lung function in children with asthma after corticosteroids inhalation]. **Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics**, v. 15, n. 11, p. 983–6, 2013.

YOUSSEF, D. M.; ELBEHIDY, R. M.; SHOKRY, D. M.; ELBEHIDY, E. M. The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma. **Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia**, v. 39, n. 5, p. 562–568, 2013.

ZAMBON, M.; GRECO, M.; BOCCHINO, S.; et al. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 1, p. 29–38, 2017.

ZANFORLIN, A.; SMARGIASSI, A.; INCHINGOLO, R.; et al. Ultrasound Analysis of Diaphragm Kinetics and the Diagnosis of Airway Obstruction: The Role of the M-Mode Index of Obstruction. **Ultrasound in medicine & biology**, p. 1–7, 2014.

ZARRATI, M.; SALEHI, E.; RAZMPOOSH, E.; et al. Relationship between leptin concentration and body fat with peripheral blood mononuclear cells cytokines among obese and overweight adults. **Irish Journal of Medical Science**, p. 1–10, 2016.



**APÊNDICE A – TCLE**

**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS - Resolução 466/12)**

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho (a) {ou menor que está sob sua responsabilidade} para participar, como voluntário (a), da pesquisa: ***ENDOFENÓTIPO OBESIDADE-ASMA: AVALIAÇÃO DO DIAFRAGMA E DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO MUSCULAR NA ADOLESCÊNCIA***. Esta pesquisa é da responsabilidade do pesquisador ***LUÍS HENRIQUE SARMENTO TENÓRIO, AV. 17 DE AGOSTO, 2483 AP.1502ª – CEP. 52061-540 – TEL. 81-99720762 – e-mail. [tenorio@gmail.com](mailto:tenorio@gmail.com)***, e está sob a orientação de: ***EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO Telefone: 81-21268540, e-mail. [emanuel.sarinho@gmail.com](mailto:emanuel.sarinho@gmail.com)***.

Este documento se chama Termo de Consentimento e pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe solicitando, para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido(a) sobre tudo que será feito. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar que o (a) menor faça parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa nem o (a) Sr.(a) nem o/a voluntário/a que está sob sua responsabilidade serão penalizados (as) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da participação do (a) menor a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

**Introdução e objetivos:** A finalidade do estudo será verificar o papel da excursão diafragmática na asma associada à obesidade. Você será submetido(a) a um exame de ultrassonografia (método diagnóstico que aproveita o eco produzido pelo som para ver em tempo real as reflexões produzidas pelas estruturas e órgãos do organismo), a uma avaliação da função pulmonar e ainda será necessária a retirada de sangue para fazer as dosagens dos marcadores específicos.

**Duração do estudo:** A coleta de dados terá a duração de 2 semanas, e sua participação será exclusivamente durante este período de avaliação.

**Riscos e benefícios** A metodologia adotada apresenta um risco mínimo aos participantes do estudo, riscos os quais se limitam ao constrangimento pessoal no momento da realização da ultrassonografia, além disso o incomodo da coleta de sangue e a dor à furada são esperados. Ambos os exames serão realizados em ambientes hospitalares. Os benefícios que esperamos com o estudo são: entender melhor os mecanismo da asma e obesidade em adolescentes além do comportamento da mobilidade do diafragma para desta forma traçar tratamentos mais pontuais e multidisciplinares.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, no endereço acima informado, pelo período de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para ele/ela participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

---

Assinatura do pesquisador (a)

## **CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO**

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, responsável por \_\_\_\_\_, autorizo a sua participação no estudo

***ENDOFENÓTIPO OBESIDADE-ASMA: AVALIAÇÃO DO DIAFRAGMA E DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO MUSCULAR NA ADOLESCÊNCIA***, como voluntário(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento

a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento) para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do (da) responsável: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

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

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

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

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

**APÊNDICE B – TALE**

**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** *(PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS - Resolução 466/12)*

Convidamos você, após autorização dos seus pais [ou dos responsáveis legais] para participar como voluntário (a) da pesquisa: ***(ENDOFENÓTIPO OBESIDADE-ASMA: AVALIAÇÃO DO DIAFRAGMA E DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO MUSCULAR NA ADOLESCÊNCIA)***. Esta pesquisa é da responsabilidade do pesquisador ***LUÍS HENRIQUE SARMENTO TENÓRIO, AV. 17 DE AGOSTO, 2483 AP.1502ª – CEP. 52061-540 – TEL. 81-99720762 – e-mail. [tenorio@gmail.com](mailto:tenorio@gmail.com)*** e está sob a orientação de: ***EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO Telefone: 81-21268540, e-mail. [emanuel.sarinho@gmail.com](mailto:emanuel.sarinho@gmail.com)***.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados e concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue para que seus pais ou responsável possam guarda-la e a outra ficará com o pesquisador responsável. Você será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida e estará livre para decidir participar ou recusar-se.. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu. Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento, sem nenhum prejuízo.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

**Introdução e objetivos:** A finalidade do estudo será verificar o papel da excursão diafragmática na asma associada à obesidade. Você será submetido(a) a um exame de ultrassonografia (método diagnóstico que aproveita o eco produzido pelo som para ver em tempo real as reflexões produzidas pelas estruturas e órgãos do organismo), a uma avaliação da função pulmonar e ainda será necessária a retirada de sangue para fazer as dosagens dos marcadores específicos.

**Duração do estudo:** A coleta de dados terá a duração de 2 semanas, e sua participação será exclusivamente durante este período de avaliação.

**Riscos e benefícios** A metodologia adotada apresenta um risco mínimo aos participantes do estudo, riscos os quais se limitam ao constrangimento pessoal no momento da realização da ultrassonografia, além disso o incomodo da coleta de sangue e a dor à furada são esperados. Ambos os exames serão realizados em ambientes hospitalares. Os benefícios que esperamos com o estudo são: entender melhor os mecanismo da asma e obesidade em adolescentes além do comportamento da mobilidade do diafragma para desta forma traçar tratamentos mais pontuais e multidisciplinares.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, no endereço acima informado, pelo período de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para ele/ela participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

---

Assinatura do pesquisador (a)

#### **ASSENTIMENTO DO(DA) MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO(A)**

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) do documento de Identidade \_\_\_\_\_ (se já tiver documento), abaixo assinado, concordo em participar do estudo ***ENDOFENÓTIPO OBESIDADE-ASMA: AVALIAÇÃO DO DIAFRAGMA E DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO MUSCULAR NA ADOLESCÊNCIA***, como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha

participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do (da) menor: \_\_\_\_\_

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):**

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

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

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

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

**APÊNDICE C – TCLE maiores de 18 anos**

**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)**

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: ***ENDOFENÓTIPO OBESIDADE-ASMA: AVALIAÇÃO DO DIAFRAGMA E DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO MUSCULAR NA ADOLESCÊNCIA***. Esta pesquisa é da responsabilidade do pesquisador ***LUÍS HENRIQUE SARMENTO TENÓRIO, AV. 17 DE AGOSTO, 2483 AP.1502ª – CEP. 52061-540 – TEL. 81-99720762 – e-mail. [tenorio@gmail.com](mailto:tenorio@gmail.com)***, e está sob a orientação de: ***EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO Telefone: 81-21268540, e-mail. [emanuel.sarinho@gmail.com](mailto:emanuel.sarinho@gmail.com)***.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem qualquer penalidade.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

**Introdução e objetivos:** A finalidade do estudo será verificar o papel da excursão diafragmática na asma associada à obesidade. Você será submetido(a) a um exame de ultrassonografia (método diagnóstico que aproveita o eco produzido pelo som para ver em tempo real as reflexões produzidas pelas estruturas e órgãos do organismo), a uma avaliação da função pulmonar e ainda será necessária a retirada de sangue para fazer as dosagens dos marcadores específicos.

**Duração do estudo:** A coleta de dados terá a duração de 2 semanas, e sua participação será exclusivamente durante este período de avaliação.

**Riscos e benefícios** A metodologia adotada apresenta um risco mínimo aos participantes do estudo, riscos os quais se limitam ao constrangimento pessoal no momento da realização da ultrassonografia, além disso o incomodo da coleta de sangue e a dor à furada são esperados. Ambos os exames serão realizados em ambientes hospitalares. Os benefícios que esperamos com o estudo são: entender melhor os mecanismo da asma e obesidade em adolescentes além do comportamento da mobilidade do diafragma para desta forma traçar tratamentos mais pontuais e multidisciplinares.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, no endereço acima informado, pelo período de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para ele/ela participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

---

Assinatura do pesquisador (a)

#### **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)**

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo ***ENDOFENÓTIPO OBESIDADE-ASMA: AVALIAÇÃO DO DIAFRAGMA E DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO MUSCULAR NA ADOLESCÊNCIA***, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso



retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):**

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

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

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

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

## APÊNDICE D - Questionário internacional de atividade física – ipaq (versão curta)

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

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade : \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez:

1a Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar volei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias \_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por SEMANA    ( ) Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE E – Ficha de avaliação****FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO**Número no banco de dados:  Data de entrevista: 

Médico responsável pela paciente \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável pela avaliação \_\_\_\_\_

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**Registro no IMIP ☐ HC ☐: 

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

Endereço \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_

Data de nascimento: **DADOS MATERNOS E PRÉ-NATAIS:**

Idade materna: \_\_\_\_\_ anos

Obesidade: SIM ☐ NÃO ☐ HAS: SIM ☐ NÃO ☐ DM: SIM ☐ NÃO ☐Alergia: SIM ☐ NÃO ☐ Tabagista: SIM ☐ NÃO ☐ Quantos cigarros por dia? \_\_\_\_\_

Tempo Ex-tabagista: \_\_\_\_\_

**Ocupação****profissional:****GRAU DE INSTRUÇÃO MATERNA:**☐ Analfabeto/ Primário incompleto Analfabeto/ Fundamental 1 Incompleto☐ Primário completo/ Ginásial incompleto / Fundamental 1 Completo / Fundamental 2 Incompleto☐ Ginásial completo/Colegial incompleto Fundamental 2 Completo/Médio Incompleto☐ Colegial completo/ Superior incompleto / Médio Completo/ Superior Incompleto☐ Superior completo**Renda familiar:**☐ Até um salário mínimo ☐ De 1 a 2 salários mínimos ☐ De 2 a 5 salários mínimos☐ De 5 a 10 salários mínimos ☐ Mais de 10 salários mínimos**DADOS DO ADOLESCENTES**Idade:  anos Sexo: M ☐ F ☐Escolaridade: ☐ Ens. Fundamental ☐ Ens. Médio

Etnia: ☐ BRANCO ☐ NEGRO ☐ PARDO ☐ OUTRAS

Prática de atividade física regular (HLP AQ): Escore ☐☐☐

Peso ao nascer ☐☐☐ gramas Prematuridade: SIM ☐ NÃO ☐ HAS: SIM

☐ NÃO ☐ DLP: SIM ☐ NÃO ☐ DM: SIM ☐ NÃO ☐ Triglicerídeo alto: SIM ☐ NÃO

☐ Exposição/cigarro: SIM ☐ NÃO ☐ Amamentação: SIM ☐ NÃO ☐ Quanto tempo:

\_\_\_\_\_ Alergia: SIM ☐ NÃO

Medicações em uso? ☐ SIM ☐ NÃO

Quais?: \_\_\_\_\_

### **AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA**

Peso: ☐☐☐ Kg Altura: ☐☐☐ metros IMC: ☐☐☐

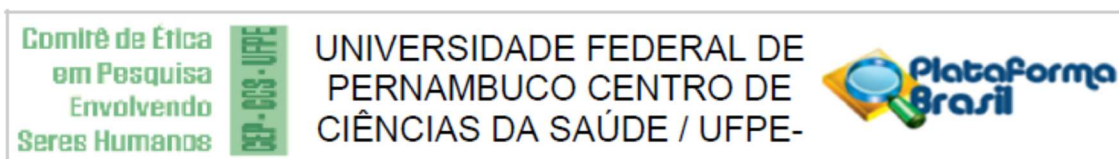
Perimetria abdominal: ☐☐☐ cm Índice cintura quadril: ☐☐☐

**% de gordura (pregas cutâneas):** \_\_\_\_\_

Tríceps braquial: ☐☐☐ Subescapular: ☐☐☐ Suprailíaca: ☐☐☐

Abdominal: ☐☐☐ Axilar média: ☐☐☐ Coxa: ☐☐☐ Peitoral: ☐☐☐

## ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ENDOFENÓTIPO OBESIDADE-ASMA: AVALIAÇÃO DA MOBILIDADE DO DIAFRAGMA E DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO MUSCULAR NA ADOLESCÊNCIA

**Pesquisador:** Luís Henrique Sarmento Tenório

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 43599215.4.0000.5208

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.059.188

**Data da Relatoria:** 06/05/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de tese do aluno do curso de doutorado Luiz Henrique Sarmento Tenório apresentado à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para avaliação. Orientador: Prof. Dr. Emanuel Cavalcanti Sarinho e Co-Orientador o Prof. Dr. Jose Ângelo Rizzo.

Trata-se de um estudo clínico, exploratório que será conduzido em 108 adolescentes de quinze a vinte e quatro anos, ambos os sexos, recrutados nos ambulatórios de Alergia e de Endócrino-Pediatria do Hospital das Clínicas da UFPE, os quais serão divididos em quatro grupos – Grupo Obeso-Asmático (GOA); Grupo Obeso-Não Asmático (GONA); Grupo Não-Obeso Asmático (GNOA); Grupo Não-Obeso-Não-Asmático (GNONA).

O estudo tem como objetivo principal avaliar a excursão e espessura do diafragma, o contexto de citocinas e enzimas de inflamação muscular associadas ao endofenótipo obesidade-asma na adolescência. No estudo proposto espera-se encontrar uma mobilidade diminuída do músculo diafragma nos adolescentes asmáticos obesos e nos obesos asmáticos.

Em todos os indivíduos será avaliada a excursão e espessura diafragmática pela ultrassonografia, a função pulmonar pela espirometria e avaliação de citocinas, enzimas musculares, e hormônios da

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.059.188

obesidade. Os dados antropométricos, de função pulmonar, da excursão e espessura diafragmática, e da bioquímica do sangue serão também analisados.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **OBJETIVO GERAL.**

Avaliar a excursão e espessura do diafragma, o contexto de citocinas e enzimas de inflamação muscular associadas ao endofenótipo obesidade-asma na adolescência.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

Correlacionar os valores da excursão e espessura diafragmática com a função pulmonar em adolescentes obesos e não obesos, e comparar com asmáticos e não asmáticos.

Avaliar a interação de enzimas musculares (CK e LDH) no endofenótipo obesidade-asma e verificar a relação destas com a excursão e espessura diafragmática em adolescentes.

Quantificar citocinas liberadas no processo de lesão muscular (IL-6, tnf-, IL-8, IL-15) no contexto do endofenótipo obesidade-asma e da excursão e espessura diafragmática.

Avaliar no contexto do endofenótipo obesidade-asma os níveis de IgE total, de proteína C reativa (PCR) e de adipocinas (adiponectina e leptina) associados a excursão e espessura diafragmática.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos**

A metodologia adotada apresenta um risco mínimo aos participantes do estudo visto que os procedimentos que serão utilizados Espirometria e Ultrassonografia não são invasivos. Assim sendo os riscos estão limitados ao constrangimento pessoal no momento da realização da ultrassonografia, além do incomodo da coleta de sangue onde a dor por ocasião picada da agulha e a ocorrência de possíveis equimoses são esperados.

##### **Benefícios**

Entender melhor os mecanismos da asma e obesidade em adolescentes além do comportamento da mobilidade do diafragma, para desta forma traçar tratamentos mais pontuais e multidisciplinares.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A obesidade e a asma compartilham alterações que pode ter início na fase do desenvolvimento

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Comitê de Ética  
em Pesquisa  
Envolvendo  
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.059.188

fetal. O endofenótipo obesidade-asma apresenta como característica principal um padrão de resposta inflamatória diferente do habitual perfil Th2 de citocinas. Nestes pacientes obesos, possíveis alterações do músculo diafragma pode influenciar diretamente na dinâmica da ventilação pulmonar de forma significativa. O estudo visa avaliar a excursão e espessura do diafragma em pacientes obesos-asmáticos correlacionando com o contexto de citocinas e enzimas de inflamação muscular associadas ao endofenótipo obesidade-asma na adolescência. O projeto apresenta metodologia adequada com critérios de inclusão e exclusão claros e bem definidos assim como a descrição dos riscos e benefícios para os voluntários incluídos. Todos os documentos incluídos e analisados encontram-se de acordo com a resolução 466. Os curriculum vitae anexados demonstram ampla capacitação dos pesquisadores e dos serviços envolvidos na execução do projeto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Cronograma

Coleta de dados programada para o período de julho 2015 a fevereiro de 2016.

Orçamento

Estimado em R\$ 6.848,00 referente ao gasto com material para coleta de amostras de sangue e kits laboratoriais para dosagens de Citocinas e Adipocinas.

Folha de Rosto preenchida de forma adequada

Anexadas Cartas de Anuência do Hospital das Clínicas – Ambulatórios de Alergia e Endocrinologia e do Ambulatório de Endocrinologia e Pneumologia Pediátrica do IMIP

**Recomendações:**

Sem Recomendações

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

Sem pendências

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br





UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.059.188

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

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

RECIFE, 12 de Maio de 2015

---

**Assinado por:**  
**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO**  
(Coordenador)