Copyright © 1997 - 2025 Dr. Pierre d´Almeida Telles Filho

Asma

ASMA E OBESIDADE

Introdução

A obesidade é uma doença sistêmica inflamatória crônica, poligênica, que acomete mais de um bilhão de pessoas em todo mundo, sendo que a obesidade infantil atinge 380 milhões de crianças e adolescentes,[1] com mais intensidade em países de baixa renda.[2] Apresenta características impactantes no que concerne a um número substancial de possíveis complicações que podem comprometer vários órgãos e sistemas, com aumento do risco de mortalidade e diminuição da expectativa de vida.[3,4] Apesar disso, os sistemas de saúde se concentram na atualidade no tratamento das complicações ao invés de tratar a causa propriamente dita.

O diagnóstico se inicia com a avaliação do índice de massa corporal (IMC) — uma medida simples do peso do paciente em quilos (kg) dividido pelo quadrado de sua altura em metros (m).[5]

IMC (kg/m^2) = Peso (kg) / Altura (m^2)

Em adultos, a obesidade é definida como um índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 ou mais, mas um determinado IMC pode refletir fisiologia e saúde metabólica muito diferentes. Embora seja amplamente utilizado, o IMC não mede com precisão o teor de gordura, não reflete as proporções do teor de músculo e gordura não leva em conta diferenças de sexo e raça no teor de gordura e distribuição de adiposidade intra-abdominal (visceral) e subcutânea, também não discrimina aqueles que apresentam danos decorrentes da adiposidade.[6,7]

Apesar de o IMC não ter relevância clínica bem definida, Wang et al. constataram em amplo estudo que 70% dos pacientes com asma grave em todo mundo são obesos.[8]

Estudos de metanálise demonstraram que a obesidade é fator importante de risco para o desenvolvimento de asma.[9-11] Pesquisas indicam que crianças obesas têm risco > 50% maior de desenvolver asma do que crianças com peso normal.[12,13] Além disso, há uma relação linear entre o risco de asma infantil e o aumento no IMC materno pré-gestacional.[14] Hoje sabemos que prevenir a obesidade desde cedo é fundamental, pois crianças com obesidade têm maior probabilidade de se tornarem adultos obesos.

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA, entre 2011 e 2014, a prevalência de asma foi de 8,8% entre os adultos, mas foi maior entre os obesos (11,1%) em comparação aos adultos com peso normal (7,1%) e adultos com sobrepeso (7,8%).[15] Análise mais recente do CDC entre agosto de 2021 e agosto de 2023 estimou em 40,3% a prevalência da obesidade entre adultos com 20 anos ou mais nos Estados Unidos.[16]

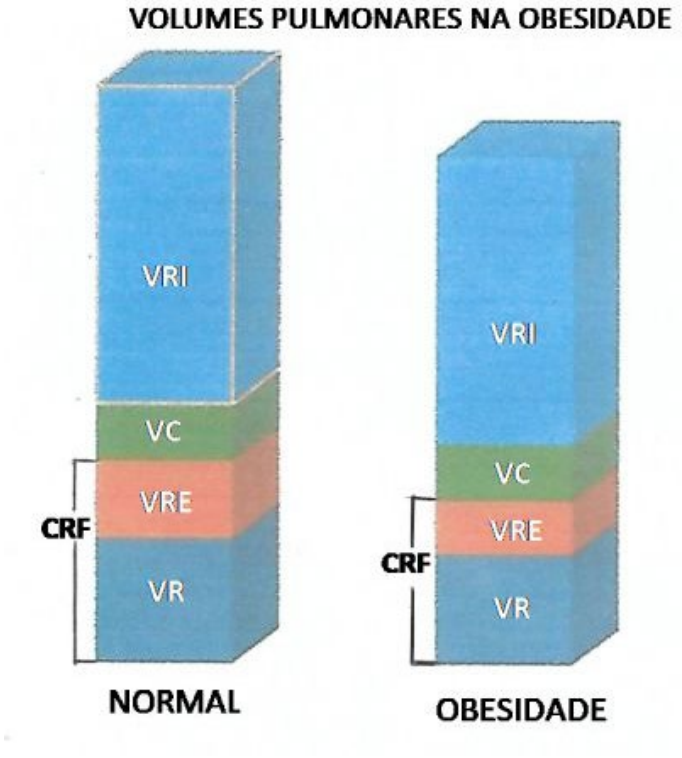
Reconhecida como fator de risco tanto para a asma como para a sua gravidade, a obesidade pode ser responsável por fenótipo de asma mais grave, acometendo principalmente as mulheres,[11,17,18] particularmente na peri e pós-menopausa,[19] sendo que a perda de peso proporciona melhora no controle da doença.[20] Mulheres com obesidade apresentaram prevalência de asma maior (14,6%) do que aquelas com peso normal (7,9%) e sobrepeso (9,1%).[21] Obesos desenvolvem sintomas mais severos da doença, com sintomas permanentes, são menos responsivos ao corticoide,[22-24] apresentam maior número de visitas a serviços de emergência, internações hospitalares mais longas,[25] pior qualidade de vida e maior gravidade da doença. A asma e a obesidade constituem um problema multifatorial complexo. Nos últimos anos, o avanço no

entendimento dos mecanismos metabólicos e imunológicos envolvidos na asma associada à obesidade possibilitou a identificação de novos alvos terapêuticos.[26-29]

Fisiopatologia Pulmonar

No obeso a distribuição da ventilação se faz preferencialmente para as zonas superiores dos pulmões. A redução da capacidade residual funcional (CRF) é a principal característica da obesidade. Estudos demonstram que o aumento do IMC determina redução exponencial na CRF e no volume de reserva expiratório (VRE),[30-32] de modo que p.ex., na obesidade mórbida pacientes respiram próximo ao volume residual (VR).[31]

A capacidade pulmonar total (CPT) pouco se altera e se mantém acima do limite inferior da normalidade.[31,32] O VR geralmente está preservado.[32] Em paralelo à diminuição da CRF ocorre a elevação da capacidade inspiratória (CI) e a queda do VRE (**Figura1**).



Outra consequência da obesidade é a diminuição da complacência da parede torácica relacionada à dificuldade na expansão da caixa torácica e movimentação do diafragma. Isto decorre devido à redução da CRF em consequência do enrijecimento do sistema respiratório nesses pacientes pelo aumento da massa adiposa das paredes torácica e abdominal bem como na cavidade visceral.

A complacência do pulmão é menor em função do aumento do volume sanguíneo pulmonar e fechamento das vias aéreas,[33] além de microatelectasias[34] em zonas de baixa relação ventilação/perfusão (V'/Q') nas bases pulmonares.

Embora as pessoas obesas sem doença respiratória respirem com CRF reduzida, elas normalmente têm menor volume corrente devido ao padrão respiratório rápido e superficial, ventilação minuto e ciclo de trabalho inspiratório aumentado quando comparado aos não obesos.[35] Esse padrão provavelmente é uma resposta ao aumento da rigidez do sistema respiratório, uma vez que um padrão respiratório rápido e superficial é consequência típica à 'carga elástica'. Alterações semelhantes ocorrem durante a broncoconstrição em associação ao aumento das cargas elásticas, representadas pelo aumento da elastância do sistema respiratório.[36]

A pletismografia de corpo inteiro demonstra aumento da resistência das vias aéreas proporcional ao aumento do IMC.[37] A técnica de oscilação forçada revelou quase o dobro da resistência das vias aéreas em indivíduos obesos em comparação com os controles (4,6 $cmH_2O.s.L^{-1}$ vs 2,2 $cmH_2O.s.L^{-1}$ – $P<0,001$).[38,39] Além disso, indivíduos obesos apresentaram aumento de ΔXrs (diferença entre a reatância inspiratória e expiratória), independentemente do efeito da baixa CRF, sugerindo um mecanismo adicional causando limitação do fluxo das vias aéreas,[40] talvez um estado pró-

inflamatório dos indivíduos obesos. A mecânica pulmonar clássica não avalia bem as vias aéreas periféricas e estudos mais recentes sugerem que a obesidade possa causar anormalidades mais significativas nessas pequenas vias aéreas.[36,40,41] Al-Alwan et al.[42] demonstraram que obesos com asma têm vias aéreas periféricas mais colapsáveis em consequência da redução da rigidez das vias aéreas distais decorrente de maior acúmulo de tecido lipoide, anormalidades do surfactante ocasionando instabilidade e colapso alveolar, síntese pelo tecido adiposo de mediadores que atuam direta e indiretamente nas vias aéreas.[42]

A capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (DLCO) se apresenta mais alta na obesidade, sendo proporcional ao IMC. Estudo de Saydain et al.[43] em consistente banco de dados teve por objetivo identificar os correlatos clínicos de uma DLCO alta. A análise evidenciou que a maioria dos pacientes com DLCO elevada (62%) apresentava diagnóstico de obesidade, asma ou ambas.

Resultados contraditórios foram publicados sobre a relação entre obesidade e hiper-responsividade brônquica (HRB).[44,45] O mecanismo do aumento da HRB na obesidade não está completamente elucidado. Existe a possibilidade de envolvimento potencial de fatores mecânicos associados a baixos volumes pulmonares.

A obesidade reduz os volumes pulmonares, o que pode aumentar a responsividade das vias aéreas e elevar o trabalho respiratório resistivo e elástico, o que potencialmente aumenta a dispneia. A broncoconstrição, por outro lado, é capaz de acentuar os efeitos da obesidade no fechamento das vias aéreas e, portanto, na distribuição da ventilação.

Fenótipos

O estado inflamatório sistêmico relacionado à obesidade e o aumento da hiper-responsividade brônquica a volumes pulmonares baixos (CRF) provavelmente são responsáveis pelo fenótipo de asma não atópica tardia (≥ 12 anos de idade) com obesidade. Esse fenótipo é mais comum em mulheres do que em homens e é caracterizado por baixa positividade para marcadores na detecção de eosinofilia das vias aéreas assim como para linfócitos Th2, fenótipo típico encontrado na asma alérgica de início precoce. Predominam os neutrófilos ou há concomitância de inflamação neutrofílica e eosinofílica. A perda de peso tem efeitos benéficos sobre os sintomas e exacerbações da asma neste fenótipo.[45]

A asma de início precoce com obesidade é outro fenótipo, caracterizado pela asma preexistente (normalmente < 12 anos de idade) que é complicada pela obesidade subjacente. Está associada à inflamação eosinofílica, obstrução brônquica mais severa e HRB das vias aéreas em comparação com a asma em pacientes com IMC normal. Este fenótipo é menos responsivo à dieta para perda de peso, podendo, entretanto, apresentar melhora dos sintomas.[46] A maior gravidade da asma nesses pacientes parece estar relacionada à disfunção metabólica e aos mediadores relacionados, que podem afetar o tráfego celular e a inflamação, alterando a natureza da resposta alérgica nesses indivíduos.[46]

Inflamação

A obesidade é marcada por inflamação crônica de baixo grau, em que o tecido adiposo atua como fonte ativa de moléculas pró-inflamatórias. Esse estado inflamatório pode afetar as vias aéreas, contribuindo para sua inflamação.

A asma em pessoas obesas tende a estar menos relacionada aos eosinófilos e à inflamação T2, apresentando maior associação com neutrófilos e inflamação T1/T17, tanto em adultos quanto em crianças.[47,48]

A fração exalada de óxido nítrico (FeNO), tradicionalmente reconhecida como marcador de asma malcontrolada em indivíduos com inflamação do Tipo T2 alta, apresenta níveis significativamente mais baixos em pacientes com asma de início tardio associada à obesidade, conforme amplamente documentado.[49]

A obesidade contribui para a inflamação brônquica pelo aumento da quantidade de tecido adiposo e consequente síntese de leptina[50,51] hormônio regulador do apetite que atua como citocina pró-inflamatória, ativando macrófagos e promovendo inflamação, IL-6[52] pela expansão dos adipócitos[51,52] ou pela inflamação sistêmica subjacente associada ao aumento da secreção do fator

de necrose tumoral alfa (TNF-a),[53] fator 1 ativador do plasminogênio (PAI-1) e proteína C-reativa (PCR).[54]

A leptina é um hormônio peptídico produzido principalmente pelos adipócitos,[55] de forma mais intensa na obesidade,[56,57]que regula a homeostase energética, estimulando o gasto energético e inibindo a ingestão de alimentos. É uma proteína composta por 167 aminoácidos e possui estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina 2 (IL-2). Indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes mais do que aqueles encontrados em pessoas magras.[55] As mulheres possuem maior concentração plasmática de leptina que os homens.[58]

Essa hiperleptinemia encontrada nos obesos é originada por alterações no receptor de leptina ou deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematoencefálica, efeito denominado resistência à leptina, análogo ao que ocorre no diabetes melito.[59] A resistência à leptina apresenta efeitos sobre o tônus parassimpático potencializando-o, o que leva à broncoconstrição e asma associada à obesidade.[60] Estudos de metanálise demonstraram relação positiva entre a leptina sérica e o risco de asma.[61-63] Presume-se que a hiper-responsividade das vias aéreas observada na obesidade seja pelo menos parcialmente causada pela leptina.[64]

Níveis mais altos de leptina em adolescentes obesos correlacionam-se inversamente com VEF_1, CVF e a relação VEF_1/CVF,[65,66] e a expressão de leptina na gordura visceral correlaciona-se à responsividade das vias aéreas em adultos.[67] A leptina e a adiponectina também têm sido associadas às alterações na função pulmonar induzidas pelo exercício.[68] A maior parte da literatura existente é baseada em estudos transversais e não está claro se os níveis de adipocinas podem servir como biomarcadores para identificar pacientes em risco, acompanhar a resposta ao manejo ou são mediadores patogênicos da doença.

O outro hormônio peptídico produzido em grande quantidade e liberado pelo tecido adiposo é a adiponectina (ADPN).[69] Ela desempenha várias e importantes funções no organismo na regulação do metabolismo,[70-73] devido às ações anti-inflamatórias,[74-76] na proteção cardiovascular,[77] no metabolismo ósseo e na regulação do apetite.[78]

A relação entre ADPN, asma e obesidade é complexa e ainda é investigada. A concentração plasmática de ADPN está negativamente associada à obesidade. Estudos epidemiológicos apontam a associação de baixos níveis séricos de ADPN em asmáticos obesos, particularmente em mulheres.[79,80]

As possíveis formas de atuação da adiponectina são: (*i*) Inibição da apoptose após lesão celular e reparo com proliferação das células epiteliais das vias aéreas.[81] (*ii*) A liberação de IL-10 é amplificada pelos efeitos da ADPN nas células T regulatórias (Tregs).[82] Por outro lado a obesidade reduz o número de Tregs no pulmão e no tecido adiposo.[83] Os efeitos mencionados anteriormente da ADPN nas Tregs e na secreção de IL-10 podem ajudar a restaurar o equilíbrio homeostático.[69] (*iii*) Acredita-se que a ADPN possa modular a função das células imunológicas envolvidas na asma, como os mastócitos e os eosinófilos, reduzindo a quimiotaxia e adesão de eosinófilos promovida pela eotaxina.[84] Estudos sugerem que a ADPN pode reduzir a ativação e a liberação de mediadores inflamatórios por essas células, exercendo um efeito protetor nos pulmões. (*iv*) A ADPN suprime a expressão do TNF-a impedindo alguns de seus efeitos inflamatórios, como a redução em culturas de células epiteliais brônquicas humanas, da secreção de quimiocinas para monócitos/macrófagos (CCL2) e mastócitos (CXCL1).[85] (*v*) A superexpressão de ADPN demonstrou neutralizar a ação da IL-13 em um modelo de camundongo induzido por ovalbumina de inflamação das vias aéreas. (*vi*) As evidências atuais sugerem que a ADPN possa desempenhar um papel na modulação da resposta inflamatória mediada por células linfoides inatas (ILC2s) por meio da inibição da via de NF-kB estimulada por IL-33 e IL-13.[86]

A obesidade estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias por adipócitos e macrófagos ativados, gerando inflamação sistêmica crônica de baixo grau.[87] Uma dessas citocinas inflamatórias é a IL-6, que está elevada em um subgrupo de adultos e crianças com asma.[88,89] Os pacientes com IL-6 alta nos estudos evidenciavam o IMC médio significativamente maior, função pulmonar pior e exacerbações de asma mais frequentes, doses mais elevadas de CIs do que pacientes com IL-6 baixa.[88-90]

Microbioma

A microbiota refere-se à coleção de microrganismos que vivem dentro e sobre nós e representa um aspecto importante na saúde humana. O fato de os microrganismos serem capazes de colonizar quase todos os nichos do corpo humano em simbiose sugere que eles devem possuir mecanismos particulares de adaptação, cuja quebra pode resultar em consequências fatais ou doenças. Os microbiomas intestinais exercem funções essenciais permanentes, promovendo a digestão dos alimentos, o metabolismo xenobiótico e a regulação dos processos imunológicos inatos e adaptativos. Proteínas, peptídios e metabólitos liberados localmente e em locais distantes desencadeiam muitas vias e sinalização celular. Este intenso *crosstalk* mantém a homeostase microbiana do hospedeiro.[91]

Processos de disbiose, ou seja, um rompimento no equilíbrio normal entre microbiota intestinal e hospedeiro, podem ter consequências a longo prazo para a saúde, incluindo um risco aumentado de desenvolver doenças metabólicas e alérgicas como a asma.[92] A disbiose da microbiota respiratória está intimamente relacionada aos processos fisiopatológicos da asma, incluindo inflamação das vias aéreas.

Embora anteriormente os pulmões dos seres humanos fossem considerados estéreis existem evidências crescentes de distintas microbiotas do trato respiratório inferior tanto na saúde quanto em várias patologias respiratórias como na asma.[93-95]

No microbioma intestinal, a dieta pode induzir mudanças rápidas na microbiota. Assim passou-se a admitir que a dieta é capaz de influenciar os microbiomas dos pulmões e intestinos, e, portanto, a biopatologia das vias aéreas e os sintomas da asma. Acredita-se que o microbioma intestinal modula as respostas celulares das vias aéreas por meio de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), de mediadores inflamatórios e ácidos biliares.[96-98] A obesidade demonstrou reduzir a diversidade de bactérias intestinais em seres humanos.[99-101] É importante ressaltar que os microbiomas intestinais humanos em obesos e magros diferem em relação aos genes envolvidos no metabolismo de carboidratos, lipídios e aminoácidos.[99]

A microbiota intestinal pode afetar a asma por vários mecanismos imunológicos do sistema intestinal que incluem efeitos imunoestimuladores e imunorreguladores.[102-104]

Uma hipótese que pode explicar a relação entre obesidade e asma é o conceito de disseminação sistêmica da inflamação, como se fosse um transbordamento, causado pela obesidade para os pulmões, resultando em inflamação aditiva às vias aéreas.

Tratamento

Os pacientes com asma e obesidade apresentam sintomas mais severos e persistentes da doença. São menos responsivos à medicação, inclusive aos corticoides,[105] apresentam maior número de visitas a serviços de emergência, internações hospitalares mais longas,[106] pior qualidade de vida e maior gravidade da doença.

A obesidade está associada a risco aumentado de infecção, maior chance de hospitalização, complicações graves, maior risco de agravamento por gripe influenza e infecções pneumocócicas, destacando-se a necessidade de vacinação nesses pacientes.[107-110]

São várias as condições associadas ao paciente com asma e obesidade que podem interferir no tratamento: inflamação local e sistêmica,[67] mecânica tóraco-pulmonar,[111] má qualidade da dieta (excesso) e atividade física (mais restrita).[112]

Existem multimorbidades comuns aos obesos que precisam ser convenientemente abordadas, pois contribuem para o agravamento dos sintomas respiratórios[113] e tornam a asma mais difícil de controlar. Dentre elas, particularmente a síndrome metabólica e concomitante à asma, a doença do refluxo gastroesofágico, a ansiedade e depressão, a rinossinusite crônica e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) que devem ser consideradas.

As diretrizes para o tratamento da asma no obeso são as mesmas dos *guidelines* para os pacientes

com IMC normal, embora os obesos com asma possam não responder tão bem à medicação-padrão.[67] Os corticoides por inalação (CI) continuam sendo a principal droga no tratamento da asma dos obesos, embora sua resposta possa não ser tão eficaz.[23,67]

As diretrizes para o tratamento da asma no obeso são as mesmas dos *guidelines* para os pacientes com IMC normal, embora os obesos com asma possam não responder tão bem à medicação-padrão.

Os mecanismos por trás do mau desempenho do CI provavelmente estão associados à resposta molecular alterada devido à inflamação sistêmica, relacionada à produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-a, que se encontra aumentada em indivíduos obesos, manifestada pela indução reduzida da expressão de *mitogen-activated protein kinase phosphatase-1* (MKP-1), uma proteína de sinalização que desempenha papel importante nas respostas aos corticoides.[68,114]

Tanto em crianças quanto em adultos, a asma em obesos tende a estar menos relacionada à inflamação eosinofílica e ao perfil T2 alto, sendo mais frequentemente associada à inflamação neutrofílica e aos perfis T1/T17.[47,48]

Dentre os anticorpos monoclonais, o tezepelumabe é o biológico mais recente aprovado e o único que pode ser usado para tratar asma em indivíduos sem um perfil T2 alto, o que é particularmente importante, tendo em conta os relatos que associam asma e obesidade à inflamação neutrofílica do que à eosinofílica.[47,48] Os estudos mostraram reduções significativas e semelhantes nas exacerbações e hospitalizações relacionadas à asma em diferentes faixas de IMC (<25, 25 a <30 e ≥ 30 kg/m²) após 52 semanas de tratamento, confirmadas também em análise *post hoc* do estudo NAVIGATOR.[115,116]

Dieta

A obesidade não tem tendência a regredir espontaneamente. Estão bem fundamentados os efeitos da obesidade na função pulmonar e o quanto o controle de peso deve ser considerado como conduta terapêutica da doença das vias aéreas (inflamação) entre obesos com asma. A ingestão alimentar é um importante fator de risco modificável para asma e pode estar relacionada à gravidade da doença e à inflamação.

As revisões atuais recomendam intervenções no balanço energético tanto na quantidade quanto na qualidade dos alimentos. Em conjunto deve-se promover o aumento da atividade física, através de programas de treinamento para melhorar a aptidão cardiopulmonar, a coordenação neuromuscular, que deve ser orientada por profissionais da área de saúde para a prevenção e melhor controle da asma relacionada à obesidade, além de prevenir a perda de massa muscular que é frequente durante a perda de peso. A atual estratégia farmacológica para a broncoconstrição induzida por exercício (BIE) é recomendada se indicada para controlar esta condição.

Várias publicações sugerem que uma perda de 5 a 10% de peso é capaz de contribuir para melhor controle da asma e a mudança na qualidade da dieta também pode ser eficaz para este propósito. Aaron et al. em um regime intensivo para mulheres obteve em seis meses perda de peso em média de 20 kg com melhora na função pulmonar, avaliada por espirometria, entretanto sem alteração na responsividade das vias aéreas, pois não ocorreu qualquer mudança significativa na resposta ao teste de provocação à metacolina.[117] Hakala et al. puderam evidenciar que a perda ponderal reduz a obstrução das vias aéreas assim como a variabilidade do pico de fluxo expiratório (PFE) em pacientes obesos com asma.[118]

Dietas que favorecem a obesidade (pró-inflamatórias) incluem normalmente excessivo consumo de alimentos **ultraprocessados** que contêm conservantes e aditivos, alta densidade calórica são tipicamente ricas em gorduras trans e saturadas, como a carne vermelha e frituras, açúcar, entretanto, pobres em frutas e fibras. Tal padrão alimentar está associado à função pulmonar anormal e aumento dos sintomas respiratórios.

Os objetivos de perda de peso devem ser realistas, entretanto individualizados e direcionados a longo prazo.[119] A perda ponderal também melhora outras complicações nesses pacientes, incluindo a esteatose hepática e a SAOS, além de facilitar a mobilidade desses pacientes.

Revisão de estudos publicados destaca a importância de uma dieta mais saudável, incluindo alta ingestão de frutas e vegetais, grãos integrais, feijões, peixes, fibras e gorduras insaturadas, com baixo consumo de gorduras saturadas e açúcares refinados para prevenir a asma ou reduzir sua gravidade.[120] O CDC recomenda que os adultos não consumam mais do que 50 g de açúcar adicionado por dia.

Os obesos apresentam elevados níveis de ácidos graxos circulantes, especialmente os ácidos graxos livres saturados, como resultado do metabolismo lipídico alterado, que podem induzir respostas inflamatórias por vários mecanismos.[121]

Wood et al. demonstraram inflamação neutrofílica das vias aéreas em pacientes obesos com asma após refeição com alto teor em gordura (refeição como teste de provocação), observando atenuação na resposta ao broncodilatador salbutamol.[122]

Estudos em camundongos sugerem que dieta rica em gordura aumenta o número de células linfoides inatas (ILCs) no pulmão e pode induzir tanto HRB inata quanto exacerbar a inflamação alérgica das vias aéreas por via IL-1β.[123,124]

A fibra dietética é um carboidrato complexo, não digerível presente em alimentos como vegetais. Apresenta dois componentes: solúveis e insolúveis de acordo com a sua dissolução no sistema digestivo. A fibra solúvel é metabolizada (fermentada) parcial ou completamente por bactérias comensais no cólon, principalmente no ceco, para produzir subprodutos fisiologicamente ativos, dentre eles os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) — acetato, propionato e butirato.[125] Os AGCCs entram na circulação, sendo o mais relevante o acetato[126] que pode afetar de forma positiva uma variedade de processos celulares da patogênese da asma na obesidade. Os AGCCs são identificados como moduladores de citocinas relacionadas à asma. Uma possível ligação entre as alterações da microbiota intestinal e a melhora dos sintomas de asma inclui o aumento da produção de AGCCs, particularmente butirato e propionato.[103] Nos pacientes com asma a dieta com menor ingestão de fibras e a maior ingesta de gorduras foi associada ao menor VEF_1 e à eosinofilia das vias aéreas.[127] Um estudo mostrou que fibras fermentáveis dietéticas podem influenciar a inflamação pulmonar alérgica em murinos alterando a microbiota intestinal, levando ao aumento nos níveis de AGCC.[128]

A dieta ocidental é carente em vegetais, frutas e grãos integrais e, portanto, pobre em **antioxidantes**, o que reduz as defesas do hospedeiro facilitando a suscetibilidade ao dano. A vitamina C, um potente eliminador de radicais livres, demonstrou suprimir a ativação do fator de transcrição NF-kB a vários estímulos.[129] A vitamina E é um antioxidante que protege os lipídios da auto-oxidação e demonstrou inibir a produção *in vitro* de ROS (*Reactive Oxygen Species*) e a liberação de citocinas de células imunes. Assim a atividade biológica da vitamina E pode ser vista e compreendida à luz da proteção dos ácidos graxos poli-insaturados e das qualidades da membrana (fluidez, separação de fases e domínios lipídicos) que os ácidos graxos poli-insaturados trazem.[130]

Hoje são bem reconhecidas as propriedades antioxidantes de frutas, vegetais e grãos integrais que podem reduzir a inflamação sistêmica e das vias aéreas em indivíduos com asma.[131,132]

O respaldo adicional para os efeitos benéficos de uma dieta saudável na asma foi evidenciado por ensaio clínico randomizado piloto de seis meses em 90 adultos, demonstrando que a dieta rica em frutas, vegetais e grãos, mas pobre em gorduras saturadas e bebidas açucaradas, estava associada à melhora no VEF_1 e CVF, logo com menor risco de exacerbação da asma em comparação à dieta pobre em antioxidantes, apresentando evidências de reduzida inflamação sistêmica associada.[133]

Em resumo, são fatores de risco para a asma: alimentos ultraprocessados, dietas ricas em gorduras saturadas, frituras, sódio, bebidas com alto teor de açúcar,[134] assim como dietas pobres em vegetais, frutas e grãos e rica em doces e laticínios.[135]

Farmacoterapia Antiobesidade

Nem todas as medicações antiobesidade são empregadas no tratamento dos pacientes com asma. As mais utilizadas são o orlistat e as drogas antidiabéticas que causam perda de peso.

O orlistat facilita a perda de peso através da inibição da enzima lipase pancreática. Na dose habitual de 120 mg três vezes ao dia junto às refeições, aproximadamente 30% da gordura da dieta deixa de ser absorvida. Segundo Davidson et al. após o primeiro ano os indivíduos tratados com orlistat

perderam mais peso (média 8,76+/-0,37 kg) do que os indivíduos tratados com placebo (5,81+/-0,67 kg) (P <0,001).[136] Os efeitos adversos mais relatados são gastrointestinais como dores no abdome, flatulência, fezes gordurosas ou oleosas e diarreicas. Um multivitamínico diário é recomendado para aqueles que recebem orlistat a longo prazo (má absorção de vitaminas lipossolúveis ADEK e betacaroteno).

A metformina (biguanida) é uma droga hipoglicemiante complexa, utilizada no diabetes Tipo 2, com múltiplos locais de ação e múltiplos mecanismos moleculares.[137] Fisiologicamente, a metformina atua direta ou indiretamente no fígado para diminuir a produção de glicose e atua no intestino para aumentar a utilização de glicose, reduzir sua absorção (mas esta ação não demonstrou ter relevância clínica), aumentar o GLP-1 e alterar o microbioma. A metformina aumenta a sensibilidade à insulina,[138] não promove ganho de peso e se constitui em ferramenta preventiva ao ganho de peso. Evidências emergentes sugerem que a perda de peso associada à metformina é devida à modulação dos centros reguladores do apetite hipotalâmico.[138] Foi demonstrado que a metformina possui propriedades anti-inflamatórias em modelos murinos de asma obesa, incluindo redução no TNF-α e IL-4 e aumento nas células Tregs.[139,140] O efeito colateral mais relatado é a diarreia, minimizada na apresentação de liberação prolongada.

Dados sólidos sugerem que os agonistas do GLP-1R podem influenciar a fisiopatologia da asma relacionada à obesidade além dos benefícios mecânicos da perda de peso. O GLP-1R é encontrado em diversos tipos de células e tecidos por todo o corpo, incluindo músculo liso das vias aéreas, pneumócitos Tipo II, células epiteliais, eosinófilos, neutrófilos e plaquetas.[141-143] A asma associada à obesidade é comumente vinculada à inflamação do tipo não T2 e estudos recentes sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 podem modular vias inflamatórias pertinentes a esse fenótipo de asma. O mecanismo envolve a ação dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1R), que além de seus efeitos metabólicos, possuem propriedades anti-inflamatórias. Estes modulam a ativação de células imunes, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α e IL-6, que estão elevadas em estados de inflamação crônica na obesidade. Essa regulação pode impactar vias inflamatórias associadas à inflamação não T2, predominante em pacientes com asma relacionada à obesidade, ajudando a controlar o processo inflamatório pulmonar.

As drogas liraglutida e semaglutida são empregadas no tratamento de pacientes com diabetes melito Tipo 2 que não tenham alcançado adequado controle glicêmico e posteriormente foram aprovadas para tratamento para a obesidade. Pertencem à classe de medicamentos agonistas do receptor do peptídio-1 semelhante ao glucagon (GLP-1R). Seu mecanismo de ação é a ativação de receptores GLP-1, pertencentes à família dos receptores acoplados a proteínas G, encontrados na membrana plasmática das células beta-pancreáticas. Com a ligação do agonista ocorre a ativação da via AMPc-Proteína Kinase.[144] Esses agonistas atuam no sistema nervoso central para diminuir o apetite e retardar o esvaziamento gástrico para aumentar a saciedade.[145]

A liraglutida é aplicada diariamente por via subcutânea, sendo que a perda média de peso corporal total após um ano de tratamento alcançou 8,4% vs 2,6% no grupo placebo,[146] enquanto a semaglutida, através de injeções subcutâneas semanais com doses de 2,4 mg, alcançou 16% vs 5,7% para o grupo placebo ao final de 68 semanas.[147] Ambas as drogas são aplicadas em doses progressivas. Estão disponíveis em canetas pré-cheias e antes de iniciar o tratamento o paciente deve ser instruído sobre a forma correta de utilizar cada dispositivo. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, constipação e diarreia. Ambas as medicações são contraindicadas se houver história pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide ou síndrome MEN2 (Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2).[145]

Outra substância utilizada é a tirzepatida. Trata-se da combinação de um GLP-1 com um agonista do polipeptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Em estudo duplo-cego, randomizado e controlado de fase 3, 2.539 adultos com IMC ≥ 30 kg/m^2 ou sobrepeso IMC ≥ 27 kg/m^2, receberam tirzepatida através de injeções subcutâneas ou placebo uma vez por semana por 72 semanas nas doses de 5 mg, 10 mg ou 15 mg, como adjuvante à dieta hipocalórica e à atividade física. Após 72 semanas, os pacientes que receberam doses 5, 10 e 15 mg/semana de tirzepatida perderam 21,5%, 20,8% e 22% de seu peso corporal inicial, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns observados foram gastrointestinais e a maioria foi de gravidade leve a moderada, ocorrendo principalmente durante o escalonamento da dose.[148]

Estudos preliminares sugerem que tanto a metformina quanto os agonistas GLP-1 podem apresentar ações anti-inflamatórias ou imunomoduladoras. Esses achados fornecem relevância clínica para estudos que relataram que a metformina reduz a inflamação das vias aéreas, fibrose e remodelação

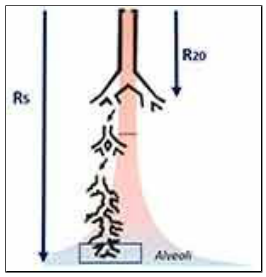
pela ativação de proteínas quinases ativadas por AMP e inibição da sinalização mTOR.[149,150] Novos *insights* sobre o GLP-1 e o pulmão podem levar a novos tratamentos para a asma relacionada à obesidade, através de uma potencial ação anti-inflamatória.[151]

Cirurgia Bariátrica

Apesar de se dispor de medicamentos de grande eficácia, a cirurgia bariátrica (CB) é na atualidade a intervenção de terceira linha mais eficiente para o manejo da obesidade. A CB sempre teve indicação para controlar o excesso de peso grave associado à obesidade mórbida com IMC > 40 kg/m^2. Porém, na atualidade com outras indicações, ocorre maior flexibilidade (bariátrica em geral) podendo ser indicada agora para pessoas com IMC acima de 30 kg/m^2.

Não obstante o número restrito de estudos pelo pequeno tamanho das amostras, os resultados evidenciaram que a CB melhora o controle da asma, as provas funcionais respiratórias, a inflamação sistêmica e é capaz de levar a bons resultados a médio e a longo prazo.

Lombardi et al. obtiveram após CB queda significativa na FeNO e diminuição média nas doses de beclometasona de 460 mcg no início do estudo para 218 mcg um ano após a cirurgia.[152] Dixon et al. analisando um grupo de 23 obesos com asma e submetidos à bariátrica observaram resultados na melhora da qualidade de vida, no controle da asma e na resposta à metacolina.[153] Boulet et al. em pacientes com obesidade grave obtiveram melhora no controle da asma, na responsividade das vias aéreas e nos volumes pulmonares com acentuada perda ponderal após a cirurgia.[154] Baltieri et al. constataram perda de peso associada às reduções significativas nos níveis sistêmicos de IL-8, PCR, leptina e TNF-a e diminuição expressiva de TNF-a no escarro (p<0,001).[155] Guerron et al. após CB obtiveram diminuição na medicação para a asma a partir de 30 dias de pós-operatório com redução sustentada por até três anos.[156] van Huisstede et al. após a CB no paciente obeso com asma obtiveram melhora das propriedades mecânicas pulmonares após um ano de acompanhamento quando a resistência derivada da oscilometria de impulso em 5 Hz menos 20 Hz (R_5-R_{20}) **(Figura 2)** no grupo de asmáticos operados com asma foi comparável ao grupo obeso sem asma. Demonstraram ainda redução dos marcadores de inflamação sistêmica e na contagem de mastócitos na submucosa brônquica central de indivíduos obesos com asma.[157] Hasegawa et al. revisaram dados administrativos de três estados dos EUA (Califórnia, Flórida e Nebraska), incluindo 2.261 pacientes obesos com asma submetidos à CB, e compararam o número de atendimentos de emergência por asma e internações por asma aguda em quatro períodos: 13–24 meses e 12 meses no pré-operatório, 12 meses após a cirurgia bariátrica e 13–24 meses de pós-operatório.[158] O risco de uma visita à emergência ou hospitalização por exacerbação da asma diminuiu pela metade após a CB. Essa redução aponta o benefício da perda de peso na morbidade da asma.[152]



O sucesso da CB depende muito da cooperação do paciente e da qualificação da equipe multidisciplinar associada. Após o preparo pré-operatório os riscos são moderados inerentes à cirurgia minimamente invasiva, porém não insignificantes. Os dois procedimentos laparoscópicos mais realizados são a gastrectomia vertical e o *by-pass* gástrico em Y de Roux, que representam 90% de todas as cirurgias globalmente.[159]

A CB apresenta como complicações: deiscência anastomótica, hemorragias, ulcerações e em consequência ao *by-pass* gástrico podem ocorrer complicações endócrinas raras como a síndrome de *dumping*[160] e a nesidioblastose.[161] Pacientes com *by-pass* gástrico podem apresentar deficiências de vitaminas e nutrientes, como ferro, vitamina B12, cálcio e vitamina D que determinam anemia, osteoporose e doença óssea metabólica. Essas deficiências são evitadas com a devida reposição.

Os procedimentos bariátricos atuais apresentam fortes evidências de eficácia e segurança, melhora nos índices de qualidade de vida e nos parâmetros que avaliam a inflamação e a função das vias aéreas periféricas que beneficiam o obeso com asma. Após avaliação sobre os riscos e benefícios de cada técnica de cirurgia, uma decisão compartilhada deve ser deliberada sobre as preferências do paciente com seu médico assistente.

Sumário e Considerações

A obesidade é uma doença poligênica crônica grave e complexa com múltiplas causas, incluindo

fatores metabólicos, ambientais, comportamentais e externos, associada ao aumento do risco de mortalidade e diminuição da expectativa de vida, o que requer coordenação multidisciplinar de longo prazo. Contudo, idade, sexo, *status* social e acompanhamento não têm influência na taxa final de sucesso.

Quanto à asma e à obesidade, torna-se necessário ainda ampliar a base de conhecimentos sobre a inflamação do tecido adiposo para melhor compreender a inflamação das vias aéreas nestes pacientes.

A asma associada à obesidade engloba vários endótipos e fenótipos, além do fenômeno recentemente reconhecido de asma/obesidade não alérgica de início adulto, predominante no sexo feminino.

A prevalência da concomitância entre asma e SAOS tem aumentado, nos últimos anos, em decorrência da chamada emergente epidemia da obesidade. 60-70% dos pacientes com SAOS são obesos.[162,163] No paciente obeso, muitas vezes uma se confunde com a outra, pois apresentam despertares repetitivos, esforço respiratório, mudanças no fluxo oronasal e queda da saturação de oxigênio durante o sono. Nos pacientes com asma, a presença de SAOS parece dificultar o controle da doença, principalmente as exacerbações noturnas. Além disso, podem causar sonolência diurna ou outras alterações neurocognitivas. A SAOS está associada a um tipo de asma mais severa, 'refratária' e, às vezes, ambas se sobrepõem quanto à presença de obstrução das vias aéreas com inflamação neutrofílica, à obesidade e a outros fatores agravantes para o broncospasmo (refluxo gastresofágico, congestão da nasofaringe e dos seios da face).

Dentre as complicações associadas à asma e obesidade estão os transtornos psicológicos e psiquiátricos, principalmente a depressão. São pacientes que têm menor percepção da gravidade da doença, pior controle da asma e qualidade de vida, com menor aderência ao tratamento e dietas.

A presença da síndrome metabólica está associada a maior dificuldade em tratar a doença. Intervenções de estilo de vida devem ser implementadas visando a mudanças na dieta e no microbioma, hipertensão, diabetes e outros fatores de risco cardiovascular.

Logo, técnicas comportamentais, dietas saudáveis hipocalóricas, combinadas a exercícios resultam em melhor controle clínico da asma, maior perda ponderal com maior capacidade aeróbica em comparação a programas apenas de perda de peso.

A farmacoterapia antiobesidade apresentou substancial avanço nos últimos anos e pode ser comparável à cirurgia bariátrica.

Atualmente, estão sendo investigados novos alvos terapêuticos para a asma associada à obesidade, como o metabolismo da arginina, ácidos graxos nitro, antioxidantes mitocondriais, eosinófilos do tecido adiposo e o eixo GLP-1–arginina–AGE.[164]

Anterior << Asma e Mergulho	Home Design by Walter Serralheiro	Próximo >>Asma Ansiedade e Depressão

Referências

01.NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024; 403:1027-1050.

02.World Obesity.World Obesity Atlas 2024. Disponível em: https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-atlas-2024. Acesso em: outubro 2024.

03.Who.int. 2021. Obesity and overweight. [online]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Aceso em: Outubro 2022.

04.Yuen M., Earle R., Kadambi N., et al. A systematic review and evaluation of current evidence reveals 195 Obesity-Associated Disorders (OBAD). The obesity society 2016 abstract book 2016:92.

05.Blackburn H, Jacobs D Jr. Commentary: Origins and evolution of body mass index (BMI): continuing saga. *Int J Epidemiol* 2014; 43:665-9.

06.Ahima RS, Lazar MA. Physiology. The health risk of obesity--better metrics imperative. *Science*

2013; 341:856-8.

07.Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One* 2012; 7:e39504.

08.Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, Busby J, Jackson DJ, Pfeffer PE, Rhee CK, Cho YS, Canonica GW, Heffler E, Gibson PG, Hew M, Peters M, Harvey ES, Alacqua M, Zangrilli J, Bulathsinhala L, Carter VA, Chaudhry I, Eleangovan N, Hosseini N, Murray RB, Price DB. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest* 2020; 157:790-804.

09.Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159:2582-8.

10.Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:661-6.

11.Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, Celedón JC, Shore SA; American Thoracic Society Ad Hoc Subcommittee on Obesity and Lung Disease. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7:325-35.

12.Hu M, Zhao X, Liu Y, Zhou H, You Y, Xue Z. Complex interplay of gut microbiota between obesity and asthma in children. *Front Microbiol* 2023; 14:1264356.

13.Malden S, Gillespie J, Hughes A, Gibson AM, Farooq A, Martin A, Summerbell C, Reilly JJ. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021; 22:e13129.

14.Rosenquist NA, Richards M, Ferber JR, Li DK, Ryu SY, Burkin H, Strickland MJ, Darrow LA. Prepregnancy body mass index and risk of childhood asthma. *Allergy* 2023; 78:1234-1244.

15.Centers for Disease Control and Prevention. Current asthma prevalence by weight status among adults: United States 2001-2014. NCHS Data Brief No. 239, March 2016. http://bit.ly/2NfyQGI. Acesso em 25 de julho de 2019.

16.CDC Obesity. https://www.cdc.gov/obesity/data-and-statistics/adult-obesity-prevalence-maps.html Acesso em 01 de novembro de 2024.

17.European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22: 470-7.

18.Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006; 110:83-102.

19.Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 21:46. doi: 10.1007/s11882-021-01024-9.

20.Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godart P. Are overwight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61:79-84.

21.Akinbami LJ, Fryar CD. Current Asthma Prevalence by Weight Status Among Adults: United States, 2001-2014. NCHS Data Brief. 2016; 239:1-8. PMID: 27019018.

22.Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:682–7.

23.Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 1:2240-7.

24.Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27:495–503.

25.Luthe SK, Hirayama A, Goto T, et al. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1936–1941.e4.

26.Dixon AE, Que LG. Obesity and asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2022; 43:662–674.

27.Bantulà M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, Picado C. Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J ClinMed* 2021; 10:169.

28.Grasemann H, Holguin F. Oxidative stress and obesity-related asthma. *Paediatr Respir Rev* 2021; 37:18–21.

29.Guerrero SC, Panettieri RA Jr, Rastogi D. Mechanistic links between obesity and airway pathobiology inform therapies for obesity-related asthma. *Paediatr Drugs* 2023; 25:283–299.

30.Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, Gattinoni L. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:654-60.

31.Jones RL, Nzekwu M-MU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130:827–833.

32.Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest* 1995; 107:1298–1302.

33.Lupi-Herrera E, Seoane M, Sandoval J, Casanova JM, Bialostozky D. Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters. *Chest* 1980; 78:553-8.

34.Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108:206–11.

35.Matos CM, Moraes KS, França DC, Tomich GM, Farah MW, Dias RC, Parreira VF. Changes in breathing pattern and thoracoabdominal motion after bariatric surgery: a longitudinal study. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 181:143–147.

36.Salome CM, Munoz PA, Berend N, Thorpe CW, Schachter LM, King GG. Effect of obesity on breathlessness and airway responsiveness to methacholine in non-asthmatic subjects. Int J Obes (Lond). 2008; 32:502-509.

37.Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993; 103:1470-6.

38.Yap JC, Watson RA, Gilbey S, Pride NB. Effects of posture on respiratory mechanics in obesity. *J Appl Physiol* (1985) 1995; 79:1199-205.

39.Watson RA, Pride NB. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98:512-7.

40.Mahadev S, Salome CM, Berend N, King GG. The effect of low lung volume on airway function in obesity. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 188:192–199.

41.Mahadev S, Farah CS, King GG, Salome CM. Obesity, expiratory flow limitation and asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26:438–443.

42.Al-Alwan A, Bates JH, Chapman DG, Kaminsky DA, DeSarno MJ, Irvin CG, Dixon AE. The nonallergic asthma of obesity. A matter of distal lung compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1494-502.

43.Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest* 2004; 125:446–452.

44.Chinn S, Jarvis D, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002; 57:1028–1033.

45.Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046–2052.

46.Suratt BT, Ubags NDJ, Rastogi D, Tantisira KG, Marsland BJ, Petrache I, Allen JB, Bates JHT, Holguin F, McCormack MC, Michelakis ED, Black SM, Jain M, Mora AL, Natarajan V, Miller YI, Fessler MB, Birukov KG, Summer RS, Shore SA, Dixon AE; Allergy, Immunology, and Inflammation Assembly. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Metabolism. An

Emerging Frontier in Lung Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:1050-1059.

47.Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:218-224.

48.Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011; 38:594–602.

49.Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, Rojas M, Brown L, Teague GW, Holguin F. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res* 2007; 8:32.

50.Dias ASO, Santos ICL, Delphim L, et al. Serum leptin levels correlate negatively with the capacity of vitamin D to modulate the in vitro cytokines production by CD4⁺ T cells in asthmatic patients. *Clin Immunol* 2019; 205:93–105.

51.Li Z, Leynaert B, Dumas O, et al. Role of leptin in the association between body adiposity and persistent asthma: a longitudinal study. *Obesity* (Silver Spring) 2019; 27:894–8.

52.White SR, Laxman B, Naureckas ET, Hogarth DK, Solway J, Sperling AI, Ober C. Evidence for an IL-6-high asthma phenotype in asthmatic patients of African ancestry. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144:304-306.e4.

53.Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 21:46. doi: 10.1007/s11882-021-01024-9.

54.Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, Dienz O, Irvin CG, Dixon AE. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:598–605.

55.Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-5.

56.Johnston RA, Theman TA, Lu FL, Terry RD, Williams ES, Shore SA. Diet-induced obesity causes innate airway hyperresponsiveness to methacholine and enhances ozone-induced pulmonary inflammation. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 104:1727-35.

57.Johnston RA, Theman TA, Shore SA. Augmented responses to ozone in obese carboxypeptidase E-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290:R126-33.

58.Friedmann J M, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-70.

60.Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, Vinson C, Wess J, Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab* 2013; 17:35-48.

61.Zhang L, Yin Y, Zhang H, Zhong W, Zhang J. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med* 2017 ;65:57-64.

62.Morishita R, Franco Mdo C, Suano-Souza FI, Solé D, Puccini RF, Strufaldi MW. Body mass index, adipokines and insulin resistance in asthmatic children and adolescents. *J Asthma* 2016; 53:478-84.

63.Tsaroucha A, Daniil Z, Malli F, Georgoulias P, Minas M, Kostikas K, Bargiota A, Zintzaras E, Gourgoulianis KI. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J Asthma* 2013; 50:188-97.

64.Polotsky M, Elsayed-Ahmed AS, Pichard L, Harris CC, Smith PL, Schneider H, Kirkness JP, Polotsky V, Schwartz AR. Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 112:1637-43.

65.Eising JB, Uiterwaal CS, Evelein AM, Visseren FL, van der Ent CK. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. *Eur Respir J* 2014; 43:1189-92.

66.Huang F, Del-Río-Navarro BE, Torres-Alcántara S, Pérez-Ontiveros JA, Ruiz-Bedolla E, Saucedo-Ramírez OJ, Villafaña S, Sánchez Muñoz F, Bravo G, Hong E. Adipokines, asymmetrical

dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J Asthma* 2017; 54:153-161.

67.Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:1169-1179.

68.Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011l; 107:14-21.

69.Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; 18:1321.

70.Otelea MR, Arghir OC, Zugravu C, Rascu A. Adiponectin and Asthma: Knowns, Unknowns and Controversies. *Int J Mol Sci* 2021; 22:8971.

71.Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:2005-10.

72.Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108:1875-81.

73.Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc Cc, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:16309-13.

74.Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physio*l 2005; 288:R1220-5.

75.Okamoto Y, Folco EJ, Minami M, Wara AK, Feinberg MW, Sukhova GK, Colvin RA, Kihara S, Funahashi T, Luster AD, Libby P. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. *Circ Res* 2008; 102:218-25.

76.Lovren F, Pan Y, Quan A, Szmitko PE, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, Chan L, Al-Omran M, Teoh H, Verma S. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(3):H656-63.

77.Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007; 74:11-8.

78.Tang N, Zhang X, Chen D, Li Z. The Controversial Role of Adiponectin in Appetite Regulation of Animals. *Nutrients* 2021; 13:3387.

79.Beckett WS, Jacobs DR, Xinhua YU, Iribarren C, Dale Williams O. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164:2045–2050.

80.Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. Chest 2005; 128:3048–3054.

81.Zhu XL, Qin XQ, Xiang Y, Tan YR, Qu XP, Liu HJ. Adipokine adiponectin is a potential protector to human bronchial epithelial cell for regulating proliferation, wound repair and apoptosis: comparison with leptin and resistin. *Peptides* 2013; 40:34-41.

82.Ramos-Ramírez P, Malmhäll C, Tliba O, Rådinger M, Bossios A. Adiponectin/AdipoR1 Axis Promotes IL-10 Release by Human Regulatory T Cells. *Front Immunol* 2021; 12:677550. doi: 10.3389/fimmu.2021.677550.

83.Helou DG, Shafiei-Jahani P, Lo R, Howard E, Hurrell BP, Galle-Treger L, Painter JD, Lewis G, Soroosh P, Sharpe AH, Akbari O. PD-1 pathway regulates ILC2 metabolism and PD-1 agonist treatment ameliorates airway hyperreactivity. *Nat Commun* 2020; 11:3998. doi: 10.1038/s41467-020-17813-1.

84.Yamamoto R, Ueki S, Moritoki Y, Kobayashi Y, Oyamada H, Konno Y, Tamaki M, Itoga M, Takeda M, Ito W, Chihara J. Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implications in allergic inflammation. *J Asthma* 2013; 50:828-35.

85.Salvator H., Grassin-Delyle S., Naline E., Brollo M., Fournier C., Couderc L.J., Devillier P. Contrasting Effects of Adipokines on the Cytokine Production by Primary Human Bronchial Epithelial Cells: Inhibitory Effects of ADPN. Front. Pharmacol. 2020; 1:56.

86.Matucci A, Micheletto C, Vultaggio A. Severe Asthma and Biologics: Managing Complex Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023; 15; 33:168-178.

87.Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121:2111–2117.

88.Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, Phillips BR, Mauger DT, Comhair SA, Erzurum SC, Johansson MW, Jarjour NN, Coverstone AM, Castro M, Holguin F, Wenzel SE, Woodruff PG, Bleecker ER, Fahy JV; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* 2016; 4:574-584. Erratum in: *Lancet Respir Med* 2018; 6:e10.

89. Jackson DJ, Bacharier LB, Calatroni A, Gill MA, Hu J, Liu AH, Wheatley LM, Gern JE, Gruchalla RS, Khurana Hershey GK, Kattan M, Kercsmar CM, Kim H, O'Connor GT, Patel S, Pongracic JA, Wood RA, Busse WW. Serum IL-6: A biomarker in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145:1701-1704.e3.

90.Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Danielsson J, Haanpää J, Kankaanranta T, Kankaanranta H. Comorbidities and elevated IL-6 associate with negative outcome in adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2016; 48:1052-1062.

91.Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and Gut Dysbiosis. *Exp Supp*l 2018; 109:459-476.

92.Lloyd CM, Marsland BJ. Lung Homeostasis: Influence of Age, Microbes, and the Immune System *. Immunity* 2017; 46:549-561.

93.Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7:245-57.

94.Huang YJ, Charlson ES, Collman RG, Colombini-Hatch S, Martinez FD, Senior RM. The role of the lung microbiome in health and disease. A National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1382-7.

95.Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, Flores SC, Fontenot AP, Ghedin E, Huang L, Jablonski K, Kleerup E, Lynch SV, Sodergren E, Twigg H, Young VB, Bassis CM, Venkataraman A, Schmidt TM, Weinstock GM; Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1067-75.

96.Kim YJ, Womble JT, Gunsch CK, Ingram JL. The Gut/Lung Microbiome Axis in Obesity, Asthma, and Bariatric Surgery: A Literature Review. *Obesity* 2021; 29:636-644.

97.Sipka S, Bruckner G. The immunomodulatory role of bile acids. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 1265:1–8.

98.Wang YD, Chen WD, Yu D, Forman BM, Huang W. The G-protein–coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor ? light-chain enhancer of activated B cells (NF-?B) in mice. *Hepatology* 2011; 54:1421–1432.

99.Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457:480–484.

100.Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, et al.; MetaHIT Consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500:541–546.

101.Shore SA, Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-Metabolome Interactions. *Am J Respir Cell*

Mol Biol 2016; 54:609-17.

102.Cebula A, Seweryn M, Rempala GA, Pabla SS, McIndoe RA, Denning TL, Bry L, Kraj P, Kisielow P, Ignatowicz L. Thymus-derived regulatory T cells contribute to tolerance to commensal microbiota. *Nature* 2013; 497:258-62.

103.Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11:227-38.

104.Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe* 2012; 12:496-508.

105.Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:682-7.

106.Luthe SK, Hirayama A, Goto T, et al. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1936–1941.e4.

107.Green WD, Beck MA. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. Ann Am Thorac Soc 2017; 14 (Supplement_5):S406-S409.

108.Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P. Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infect Dis* (Lond). 2016; 48:813-22.

109.Segaloff HE, Evans R, Arshad S, et al. The impact of obesity and timely antiviral administration on severe influenza outcomes among hospitalized adults. *J Med Virol* 2018; 90:212-218.

110.Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015; 70(10):984-9.

111.Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. Expert Rev Respir Med. 2018; 12:755-767.

112.Brigham EP, Steffen LM, London SJ, Boyce D, Diette GB, Hansel NN, Rice J, McCormack MC. Diet Pattern and Respiratory Morbidity in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:675-682.

113.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Disponível em: www.ginasthma.org

114.Clark AR. MAP kinase phosphatase 1: a novel mediator of biological effects of glucocorticoids? *J Endocrinol* 2003; 178:5–12.

115.Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, Ambrose CS, Hellqvist Å, Roseti SL, Molfino NA, Llanos JP, Martin N, Bowen K, Griffiths JM, Parnes JR, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208:13-24.

116.Carr TF, Moore WC, Kraft M, Brusselle G, Castro M, Chupp GL, Wechsler ME, Hunter G, Lindsley AW, Llanos JP, Burke LK, Chandarana S, Ambrose CS. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma Across Multiple Clinically Relevant Subgroups in the NAVIGATOR Study. *Adv Ther* 2024; 41:2978-2990.

117.Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125:2046-52.

118.Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118:1315-21.

119.Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts* 2014; 7:96-101.

120.Reyes-Angel J, Han YY, Litonjua AA, Celedon JC. Diet and asthma: is the sum more important than the parts? *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148:706–707.

121.Wood LG. Diet, Obesity, and Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(Supplement_5):S332-S338. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-124AW. PMID: 29161081.

122.Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1133-40.

123.Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, Iwakura Y, Israel E, Bolger K, Faul J, DeKruyff RH, Umetsu DT. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014; 20:54-61.

124.Everaere L, Ait-Yahia S, Molendi-Coste O, Vorng H, Quemener S, LeVu P, Fleury S, Bouchaert E, Fan Y, Duez C, de Nadai P, Staels B, Dombrowicz D, Tsicopoulos A. Innate lymphoid cells contribute to allergic airway disease exacerbation by obesity. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1309-1318.e11.

125.Dixon AE, Holguin F. Diet and Metabolism in the Evolution of Asthma and Obesity. *Clin Chest Med* 2019; 40:97-106.

126.Hamer HM , Jonkers D , Venema K , Vanhoutvin S , Troost FJ , Brummer RJ . Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:104 – 119.

127.Berthon BS, Macdonald-Wicks LK, Gibson PG, Wood LG. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology* 2013; 18:447-54.

128.Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, Junt T, Nicod LP, Harris NL, Marsland BJ. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20:159-66.

129.Bowie AG, O'Neill LA. Vitamin C inhibits NF-kappa B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol* 2000; 165:7180-8.

130.Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* 2007; 43:4-15.

131.Han YY, Blatter J, Brehm JM, Forno E, Litonjua AA, Celedon JC. Diet and asthma: vitamins and methyl donors. *Lancet Respir Med* 2013; 1:813–822.

132.Alwarith J, Kahleova H, Crosby L, Brooks A, Brandon L, Levin SM, Barnard ND. The role of nutrition in asthma prevention and treatment. *Nutr Rev* 2020; 78:928-938.

133.Ma J, Strub P, Lv N, Xiao L, Camargo CA Jr., Buist AS, et al. Pilot randomised trial of a healthy eating behavioural intervention in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2016; 47:122–132.

134.Berentzen NE, van Stokkom VL, Gehring U, Koppelman GH, Schaap LA, Smit HA, Wijga AH. Associations of sugar-containing beverages with asthma prevalence in 11-year-old children: the PIAMA birth cohort. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69:303-8.

135.Han YY, Forno E, Brehm JM, Acosta-Pérez E, Alvarez M, Colón-Semidey A, Rivera-Soto W, Campos H, Litonjua AA, Alcorn JF, Canino G, Celedón JC. Diet, interleukin-17, and childhood asthma in Puerto Ricans. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115:288-293.e1.

136.Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimburger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235-42.

137.Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60:1577-1585.

138.Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep* 2019; 8:156-164.

139. Guo Y, Shi J, Wang Q, Hong L, Chen M, Liu S, et al. Metformin alleviates allergic airway inflammation and increases Treg cells in obese asthma. *J Cell Mol Med* 2021; 25:2279–2284.

140. Calixto MC, Lintomen L, André DM, Leiria LO, Ferreira D, Lellis-Santos C, Anhê GF, Bordin S, Landgraf RG, Antunes E. Metformin attenuates the exacerbation of the allergic eosinophilic inflammation in high fat-diet-induced obesity in mice. *PLoS One* 2013; 8:e76786.

141. Rogliani P, Calzetta L, Capuani B, Facciolo F, Cazzola M, Lauro D, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor: a novel pharmacological target for treating human bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 55:804–814.

142.Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, El-Gammal A, Tworek D, Smith SG, Sehmi R, Gauvreau GM, Butler M, O'Byrne PM. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2017 ; 47:331-338.

143. Foer D, Amin T, Nagai J, Tani Y, Feng C, Liu T, Newcomb DC, Lai J, Hayashi H, Snyder WE, McGill A, Lin A, Laidlaw TM, Niswender KD, Boyce JA, Cahill KN. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Pathway Attenuates Platelet Activation in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Immunol* 2023; 211:1806-1813.

144.Conte SC, De Campos SB. Perspectivas de Perda de Peso com o Uso de Liraglutida: Revisão de Literatura. *BJSCR* 2014; 9:84-90.

145.Reid TJ, Korner J. Medical and Surgical Treatment of Obesity. *Med Clin N Am* 2022; 106:837-852.

146.Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373:11-22.

147.Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325:1403–13.

148.Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:205-216.

149.Rastogi D. Evidence builds for a role of metformin in asthma management. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16:1497–9.

150.Wu K, Tian R, Huang J, Yang Y, Dai J, Jiang R, et al. Metformin alleviated endotoxemia-induced acute lung injury via restoring AMPK dependent suppression of mTOR. *Chem Biol Interact* 2018; 291:1–6.

151.Nguyen DV, Linderholm A, Haczku A, Kenyon N. Glucagon-like peptide 1: a potential anti-infammatory pathway in obesity-related asthma. *Pharmacol Ther* 2017; 180:139–43.

152.Lombardi C, Gargioni S, Gardinazzi A, Canonica GW, Passalacqua G. Impact of bariatric surgery on pulmonary function and nitric oxide in asthmatic and non-asthmatic obese patients. *J Asthma* 2011; 48:553-7.

153.Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, Garudathri J, Raymond D, Poynter ME, Bunn JY, Irvin CG. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:508-15.e1-2.

154.Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012; 106:651-60.

155.Baltieri L, Cazzo E, de Souza AL, Alegre SM, de Paula Vieira R, Antunes E, de Mello GC, Claudio Martins L, Chaim EA. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: One-year follow-up. *Respir Med* 2018; 145:48-56.

156.Guerron AD, Ortega CB, Lee HJ, Davalos G, Ingram J, Portenier D. Asthma medication usage is significantly reduced following bariatric surgery. *Surg Endosc* 2019; 33:1967-1975.

157.van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, Hiemstra PS, Braunstahl GJ. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax* 2015; 70:659-67.

158.Hasegawa K, Tsugawa Y, Chang Y, Camargo CA Jr. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:288-94.e8.

159.The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders. 6th IIFSO Global Registry Report 2021. Disponível em:**https://www.ifso.com/pdf/ifso-6th-registry-report-2021.pdf** Acesso em: 16 nov 2022.

160.Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenius A, Siquini W, Suzuki H, Ukleja A, Van Beek A, Vanuytsel T, Bor S, Ceppa E, Di Lorenzo C, Emous M, Hammer H, Hellström P, Laville M, Lundell L, Masclee A, Ritz P, Tack J. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16:448-466.

161.Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353:249-254.

162. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42:1067-74.

163.Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010; 137:711-9.

164.Althoff MD, Gaietto K, Holguin F, Forno E. Obesity-related Asthma: A Pathobiology-based Overview of Existing and Emerging Treatment Approaches. *Am J Respir Crit Care Med* 2024 ;210:1186-1200.

165.Porojan-Suppini N, Fira-Mladinescu O, Marc M, Tudorache E, Oancea C. Lung Function Assessment by Impulse Oscillometry in Adults. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:1139-1150.

Anterior << Asma e Mergulho	**Home** Design by Walter Serralheiro	**Próximo >>Asma Ansiedade e Depressão**