



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DIANA FORTE DE RAPOSO SOARES

ASMA E OBESIDADE EM IDADE PEDIÁTRICA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRA. SÓNIA LEMOS

[MARÇO/2012]

ASMA E OBESIDADE EM IDADE PEDIÁTRICA

Diana Forte de Raposo Soares¹

Sónia Cristina Gaspar de Lemos^{2 3}

Trabalho final de 6º ano apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre no âmbito do Ciclo de Estudos de Mestrado Integrado em Medicina, realizado sob a orientação da Dra. Sónia Lemos.

E-mail: dianarsoares@gmail.com

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Assistente Hospitalar de Pediatria do Centro Hospitalar de Coimbra

³ Tutora de Pediatria do 6º ano Médico

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS	7
1. INTRODUÇÃO	8
1.2. RELAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	10
2. OBJETIVOS.....	11
3. MÉTODOS.....	11
4. MECANISMOS DE LIGAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE	12
4.1. EFEITOS MECÂNICOS DA OBESIDADE NA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA	12
4.2. EFEITOS DA OBESIDADE NA HIPERREATIVIDADE DAS VIAS AÉREAS	14
4.3. EFEITOS INFLAMATÓRIOS DA OBESIDADE NA ASMA.....	15
4.3.1. Adipocinas	15
4.3.2. Fator de necrose tumoral α (TNF α)	19
4.3.3. Proteína C reativa (PCR)	19
4.3.4. Interleucina 6 (IL-6).....	20
4.3.5. Stresse oxidativo	21
4.3.6. Óxido nítrico exalado (FeNO)	21
4.4. MACRÓFAGOS DO TECIDO ADIPOSEO (MTAs).....	22
4.5. EFEITOS GENÉTICOS	23
4.6. EFEITOS DO DESENVOLVIMENTO FETAL	26
5. O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL	28
6. A INFLUÊNCIA DO SEXO.....	31
7. A INFLUÊNCIA DA IDADE.....	33
8. DIFERENÇAS NA GRAVIDADE E TRATAMENTO DA ASMA	35
9. CONCLUSÃO	38
10. FIGURAS E TABELAS	42
11. AGRADECIMENTOS.....	50
12. BIBLIOGRAFIA.....	51

RESUMO

A asma é a doença crónica pediátrica mais comum dos países industrializados, atingindo cerca de 10% da população pediátrica. Caracteriza-se por uma inflamação crónica e hiperreatividade das vias aéreas associada a broncoconstrição reversível das vias aéreas. A sua prevalência tem vindo a aumentar internacionalmente e em Portugal. Simultaneamente observa-se um aumento da prevalência da obesidade e excesso de peso na população pediátrica, com valores calculados entre os 6 e os 13%.

O objetivo desta revisão bibliográfica é discutir alguns mecanismos propostos para a ligação entre ambas as patologias, dando ênfase aos estudos realizados em idade pediátrica, com as suas particularidades e consequências. Esta relação é proposta desde a década de oitenta, tendo sido apontados efeitos mecânicos, inflamatórios, genéticos e *in utero*, bem como salientada uma possível influência do sexo, idade e microbiota intestinal.

A obesidade tem consequências mecânicas na fisiologia pulmonar, condicionando alterações dos seus volumes, de ventilação e perfusão. Reconhece-se, atualmente, o papel complexo do tecido adiposo e da sua relação com as vias aéreas, pelo menos parcialmente, através de uma base inflamatória, com mediadores comuns, como fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6 ou proteína C reativa e através do stresse oxidativo. As principais adipocinas produzidas pelo tecido adiposo, leptina e adiponectina, parecem ter influência na produção do ambiente inflamatório. Adicionalmente, é avançada uma partilha de determinantes genéticos, com identificação de polimorfismos associados a ambas as doenças. A hipótese da programação fetal também já foi utilizada para explicar esta relação, partindo-se da teoria de que alguns insultos *in utero* condicionam adaptações que por sua vez influenciam a instalação futura de doenças como a asma e a obesidade. O papel da microbiota intestinal foi igualmente salientado, verificando-se que vários fatores podem interferir na

qualidade, número e função da população microbiana do intestino, causando perturbações na relação com o organismo hospedeiro e condicionando também o aparecimento destas patologias. Esta população é potencialmente modificável.

Apesar da inconsistência das evidências atuais nesta área, está documentado que a relação entre asma e obesidade traz consequências na gravidade de sintomas, conduta terapêutica e qualidade de vida destas crianças.

Deste modo, é relevante a completa compreensão desta ligação, colocando-se a hipótese de que a criança asmática e obesa possa eventualmente representar um novo fenótipo de asma, com história natural e abordagem próprias.

PALAVRAS-CHAVE: *asma; obesidade; índice de massa corporal; crianças; adolescentes; adipocinas; inflamação; polimorfismos; microbiota intestinal; tratamento; gravidade;*

ABSTRACT

Asthma is the most common pediatric chronic disease in developed countries, affecting around 10% of the pediatric population. It is characterized by chronic inflammation and bronchial hyperreactivity of the airways associated with reversible bronchoconstriction. The prevalence of asthma has been increasing internationally and in Portugal, over the last decades. Simultaneously, the number of obese and overweighted children, classified according to body mass index, has also been increasing, affecting 6 to 13% of the pediatric population.

The aim of this review is to discuss some of the mechanisms underlying the relationship between asthma and obesity and to highlight its consequences and specificities in pediatrics.

The association between these two entities has been proposed since the 1980's, through several effects, namely mechanical, inflammatory, genetic and *in utero* effects, as well as through gender, age and gut microbiota influence.

Obesity has mechanical consequences on pulmonary physiology, leading to volume, ventilation and perfusion changes. The complex role of the adipose tissue on airways function is increasingly recognized and may act, at least in part, through inflammatory mediators, such as tumor necrosis factor α , interleukin 6 or C reactive protein and through oxidative stress. Leptin and adiponectin, the main adipokines released from the adipose tissue, seem to have a particular contribution to the inflammatory environment. Additionally, both pathologies share genetic determinants and newly recognized polymorphisms might be important players in this connection. Fetal programming has also been proposed as a possible explanation for this relationship. This hypothesis is based on the theory that *in utero* insults lead to maladaptive modifications that influence the appearance of diseases in the future, such as asthma and obesity. The role of gut microbiota has also been highlighted, as several factors appear to

interfere with the microorganisms colonizing the gut, conditioning the appearance of several diseases. This microbiological population is potentially shaped.

Despite the present inconsistencies in the field, it is well recognized that the association of both pathologies affects the severity of symptoms, therapeutic and quality of life of these children.

Therefore, it is very important to fully understand this connection, as it will allow a more comprehensive approach of the patient and pose the hypothesis of a new asthma phenotype represented by the asthmatic and obese child.

KEY-WORDS: *asthma; obesity; body mass index; children; adolescents; inflammation; adipokines; polymorphisms; gut microbiota; treatment; severity;*

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

IMC: Índice de Massa Corporal

CRF: Capacidade Residual Funcional

VRE: Volume de Reserva Expiratório

VRI: Volume de Reserva Inspiratório

VT: Volume Tidal

CVF: Capacidade Vital Forçada

FEF: Fluxo Expiratório Forçado

PFE: Pico Fluxo expiratório

VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

CAMP: *Childhood Asthma Management Program*

DEXA: *Dual energy xray absorptiometry*

TNF α : Fator de Necrose Tumoral alfa

IL: Interleucina

VEGF: Fator crescimento endotelial vascular

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

INF: Interferão Gama

TH1/2: Linfócitos T *helper* 1/2

PCR: Proteína C Reativa

TGF- β 1: Fator transformador de Crescimento beta 1

iNOS: Sintetase do óxido nítrico induzida

FeNO: Óxido Nítrico Exalado

MTAs: Macrófagos do tecido adiposo

IGF1: Fator de Crescimento insulina 1

RN: Recém-Nascido

TREG: Células T Reguladoras

PAQLQ: *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*

1. INTRODUÇÃO

Nos países industrializados, a asma é a doença crónica mais frequente em pediatria, atingindo atualmente cerca de 10% da população pediátrica em muitos países. Caracteriza-se por uma inflamação crónica das vias aéreas mediada por citocinas pró-inflamatórias e outros fatores, associada a uma broncoconstrição reversível, com remodelação da parede das vias aéreas e recrutamento de células inflamatórias para o epitélio respiratório, podendo este ser predominantemente neutrofílico ou eosinofílico (Bacharier et al., 2008). A hiperreatividade das vias aéreas, em resposta a múltiplos estímulos, sob controlo colinérgico, é outra característica chave desta patologia (Bacharier et al., 2008).

Vários fenótipos de asma têm sido propostos, definidos sobretudo pela idade, desencadeantes e gravidade da doença. Genericamente, os sintomas de asma incluem sibilância, tosse, dispneia e sensação de aperto torácico. O diagnóstico definitivo é difícil em idade precoce e raramente é estabelecido antes dos 5 anos. Deve, no entanto, ser considerado, em lactentes e crianças que apresentam mais de três episódios de sibilância e tosse (Bacharier et al., 2008).

Verificou-se um aumento da prevalência de asma nas últimas décadas (Braman, 2006). Segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, entre crianças e adolescentes norte-americanos, atingiu o valor de 9,6% em 2011, comparativamente a 3,6% no ano de 1980 (CDC, 2011).

Uma revisão portuguesa de 2011 reportou uma prevalência de asma de 13,1% para o grupo etário dos 8-19 anos (de Sousa et al., 2011). Vários estudos portugueses anteriores observavam prevalências inferiores, entre os quais um estudo da década de 90 que alcançou uma prevalência de asma de apenas 3,2%, em crianças entre os 12 e os 19 anos (Vicente PM, 1995).

A obesidade é também uma doença crónica que afeta indivíduos de diversos países, etnias, idades e estratos socioeconómicos, sendo comumente avaliada através do índice de massa corporal (IMC), medida padronizada que utiliza o peso e altura. Em idade pediátrica, o peso é frequentemente traduzido através de percentis de IMC específicos para idade e sexo, tendo em conta a variação de crescimento que caracteriza este período. Apesar de se tratar de uma medida indireta, fornece um reflexo razoável do tecido adiposo para a maioria das crianças e adolescentes. Vários critérios (Cole et al., 2000; Kuczmarski et al., 2002) têm sido propostos para a classificação de excesso de peso e obesidade em idade pediátrica, entre eles os critérios do *CDC* (Kuczmarski et al., 2002).

Na faixa etária dos 2-19 anos, o *CDC* define: excesso de peso um valor de IMC correspondente ao percentil 85-95 e obesidade quando o valor de IMC se situa ou ultrapassa o percentil 95. Nas últimas décadas, registou-se um crescente e rápido aumento na prevalência desta patologia, não só entre adultos, mas também em idade pediátrica. Segundo dados obtidos a partir do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, no período de 2009-2010, cerca de 17% das crianças e adolescentes norte-americanas, entre os 2-19 anos, têm excesso de peso (Ogden et al., 2012). Um estudo anterior, conduzido entre 1988 e 1994, encontrou uma prevalência média de excesso de peso de cerca de 10%, para a mesma faixa etária (Ogden et al., 2002).

Em Portugal, têm sido realizados vários estudos com o objetivo de obter dados representativos da população nacional, sobre a prevalência de excesso de peso e obesidade pediátricas. Apesar da heterogeneidade dos resultados, que variam com os desenhos dos estudos, amostras e critérios utilizados, os valores são globalmente elevados e, quando utilizados os critérios do *CDC*, os resultados variam entre os 9% e 26% para obesidade em crianças e adolescentes, como é concluído numa revisão recente (Antunes and Moreira, 2011).

1.2. RELAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Devido ao aumento paralelo na prevalência da asma e obesidade nas últimas décadas, inúmeros estudos têm sugerido uma associação entre ambas (Ford, 2005). No entanto, as verdadeiras razões e a natureza desta ligação permanecem desconhecidas e os resultados têm sido inconsistentes, particularmente na população pediátrica. Dados epidemiológicos sugerem que a obesidade pode preceder a asma e aumentar a sua prevalência e gravidade (Ford, 2005).

A associação entre o estado nutricional e os sintomas respiratórios na idade pediátrica é sugerida desde a década de oitenta, tendo um dos primeiros estudos transversais, demonstrado que crianças em idade escolar, com excesso de peso, apresentavam uma prevalência superior de bronquite e sibilância (Somerville et al., 1984). Outros trabalhos anteriores tinham obtido resultados contraditórios, com uma média de peso inferior em crianças asmáticas (Hauspie et al., 1979; Peckham and Butler, 1978).

Múltiplos estudos prospetivos têm sido realizados em crianças e adolescentes. Uma das primeiras análises envolveu uma amostra de crianças, representativa da população pediátrica britânica, com 8-9 anos, com dados correspondentes a um período de 12 anos, e observou um *odds ratio* de 1.09 (95% CI 1.07 a 1.11 para o sexo masculino e 1.07 a 1.12 para o sexo feminino) de desenvolvimento de asma por ano durante este período; no entanto, após ajustamento para a variação de IMC durante este período, o risco manteve-se praticamente inalterado, levando os autores a sugerir que era improvável uma associação de causalidade (Chinn and Rona, 2001).

Posteriormente, outro estudo prospetivo envolveu cerca de 9828 crianças, entre os 6 e os 14 anos durante um período de 5 anos, tendo observado uma associação positiva entre IMC e risco de asma no sexo feminino (Gold et al., 2003). Em contraste, outro grupo observou um resultado semelhante para o sexo masculino, numa amostra de 3792 crianças e adolescentes,

entre os 7 e 18 anos (Gilliland et al., 2003). As possíveis diferenças de gênero aqui verificadas serão exploradas numa secção posterior.

2. OBJETIVOS

O objetivo primordial desta revisão é destacar os principais mecanismos mecânicos, inflamatórios e genéticos que têm sido propostos para a ligação entre asma e obesidade, com especial consideração para a idade pediátrica, bem como salientar a possível influência do sexo, idade e microbiota intestinal.

Como objetivos secundários pretendem-se abordar algumas consequências desta ligação particularmente na gravidade e terapêutica de ambas as patologias, tendo em conta a faixa etária pediátrica.

3. MÉTODOS

Com a perspectiva de cumprir os objetivos acima propostos, foi obtido material bibliográfico através de uma pesquisa efetuada na base de dados eletrónica Pubmed. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: *asthma, obesity, overweight, body mass index, children, adolescents, pediatrics, inflammation, adipokines, gut microbiota, severity, treatment.*

Realizou-se uma revisão crítica da literatura, a partir de trabalhos originais e de algumas revisões, internacionais e nacionais. Foram também consultados estudos citados pelos artigos resultantes da pesquisa inicial. Uma importância particular foi dada aos trabalhos publicados nos últimos 10 anos; contudo, citaram-se artigos anteriores, sempre que considerado uma mais-valia para a explicitação do tema. Não foi aplicado nenhum método estatístico na análise dos artigos selecionados.

4. MECANISMOS DE LIGAÇÃO ENTRE ASMA E OBESIDADE

4. 1. EFEITOS MECÂNICOS DA OBESIDADE NA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

A obesidade induz alterações mecânicas diretas no aparelho respiratório, nomeadamente alterações de volumes pulmonares, encerramento das vias aéreas e diminuição do seu calibre. Adicionalmente, ocorrem alterações no fluxo sanguíneo pulmonar e alterações na ventilação-perfusão (Beuther et al., 2006; Shore, 2008; Tantisira and Weiss, 2001).

A infiltração de tecido adiposo comprime a parede torácica e reduz a *compliance* pulmonar, aumentando o trabalho respiratório, podendo levar a perceção de sintomas respiratórios, como dispneia. Por alteração das propriedades elásticas da parede torácica, bem como pela alteração da posição diafragmática pelo conteúdo abdominal, verifica-se uma redução da capacidade residual funcional (CRF) e do volume de reserva expiratório (VRE) (Shore, 2008). Um estudo transversal, envolvendo 64 crianças obesas, com 12 anos de idade, confirmou estes dados, ao observar uma diminuição da CRF em 46% das crianças e uma correlação inversa entre a CRF e o grau de obesidade, avaliada com *Dual energy xray absorptiometry* (DEXA) (Li et al., 2003).

A diminuição do volume tidal (VT) é apontada como outra alteração relevante da fisiologia pulmonar, com conseqüente aumento da frequência respiratória, particularmente em situações de maior trabalho respiratório. Da diminuição do VT, resulta um menor alongamento das células musculares lisas pulmonares, pelo aumento no número de pontes cruzadas de actina-miosina e aumento da rigidez. Na obesidade, como na asma, observa-se uma diminuição da resposta broncodilatadora, durante a inspiração profunda (Tantisira and Weiss, 2001). Este conjunto de fenómenos, também denominado *Hipótese de Latch*, poderá explicar a obstrução das vias aéreas, a hiperreatividade e o aumento da resistência aérea, alterações partilhadas com a asma (Latourelle et al., 2002). Tem sido ainda apontada uma

obstrução ao fluxo aéreo, associada à obesidade, com diminuição da capacidade vital forçada (CVF), nomeadamente na porção mediana da CVF (FEF25-75) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Pelas alterações nos dois valores serem tipicamente simétricas, foi concluído que, na obesidade, o ratio VEF1/CVF era preservado, em contraste com as alterações características da asma (Beuther et al., 2006).

Um estudo recente documentou a diminuição de FEF75 e do valor de pico de fluxo expiratório (PFE) em crianças obesas e obesas asmáticas, tendo sido comprovado o papel independente da obesidade na obstrução ao fluxo aéreo (Consilvio et al., 2010). Outro estudo que envolveu crianças entre os 6 e os 11 anos, documentou reduções significativas na CVF, VEF1, FEF25-75 e VEF1/CVF nas crianças com excesso de peso ou obesas (Spathopoulos et al., 2009). No entanto, a literatura pediátrica é escassa e contraditória. Um estudo prospetivo recente, com 473 crianças, com média de 9 anos de idade, falhou em mostrar relação entre o IMC e a diminuição de VEF1 e CVF (Peters et al., 2011). Adicionalmente, o *Childhood Asthma Management Program* (CAMP), tinha revelado uma relação direta, com incrementos de VEF1 e FEF25-75 a acompanharem o aumento do IMC; contudo, no mesmo grupo foi observada uma diminuição de 1% no ratio VEF1/CVF, para um aumento de 5 unidades no IMC (Tantisira et al., 2003), apoiando assim conclusões de estudos anteriores (Lazarus et al., 1997).

Um último efeito envolve a repetida abertura e encerramento das vias aéreas periféricas. A utilização de VT pequenos e respiração superficial, característico de ambas as patologias, pode levar a uma rutura das adesões alveolares aos bronquíolos, que deixam de estar submetidos às forças retrativas do parênquima pulmonar, promovendo-se o estreitamento das vias aéreas. É sugerido que estes fenómenos resultem em regiões de hipóxia local, com resultante vasoconstrição hipóxica por aumento da pressão capilar pulmonar, bem como edema para o interstício pulmonar (Shore, 2008) (Figura 1).

4.2. EFEITOS DA OBESIDADE NA HIPERREATIVIDADE DAS VIAS AÉREAS

Schachter et al verificaram, num dos primeiros estudos transversais sobre asma-obesidade, que a relação encontrada em indivíduos entre os 17 e os 73 anos, não era acompanhada por um aumento de hiperreatividade das vias aéreas, em resposta à histamina, apesar da maior documentação de sibilância, dispneia e uso de terapêutica farmacológica, nos grupos com obesidade e excesso de peso (Schachter et al., 2001). Contrariamente, num estudo transversal realizado com cerca de 7000 adultos, os autores concluíram que extremos opostos de IMC estavam associados a um risco cerca de duas vezes superior de hiperreatividade das vias aéreas, após prova com metacolina (Celedon et al., 2001). Conclusões semelhantes foram retiradas de dados do *Normative Aging Study* (Litonjua et al., 2002), onde o sexo masculino apresentava um *odds ratio* de 10 (95% CI 2.6 a 37.9) para hiperreatividade, quando associado a IMC inicial elevado. O aumento de peso estava relacionado de forma linear com o desenvolvimento de hiperreatividade.

Na população pediátrica, os dados apresentam-se igualmente inconsistentes com alguns estudos transversais a reportarem hiperreatividade aumentada apenas no sexo feminino com IMC elevado (Huang et al., 1999), ou apenas no sexo masculino (Jang et al., 2006), bem como alguns estudos que demonstraram broncospasmo induzido pelo exercício, superior no grupo de crianças obesas, em relação aos grupos de peso adequado com e sem asma (del Rio-Navarro et al., 2000). Em contraste, múltiplos estudos contestaram a hipótese de que um IMC superior se pudesse associar a aumento de hiperreatividade comparativamente a crianças de peso adequado (Matricardi et al., 2007). A literatura está, assim, longe de estabelecer um consenso.

Recentemente, porém, é sugerido que a hiperreatividade das vias aéreas, em ratinhos, poderá ser uma característica intrínseca da obesidade, observando-se uma resposta aumentada à metacolina intravenosa, em modelos animais de obesidade *ob/ob* e *db/db* (ausência

funcional de leptina ou do seu recetor) (Shore, 2010). Os mecanismos intervenientes não são totalmente claros, mas especula-se que o papel do stresse oxidativo, já documentado em adultos e crianças obesos e asmáticos, possa estar subjacente.

4.3. EFEITOS INFLAMATÓRIOS DA OBESIDADE NA ASMA

O papel da inflamação na relação entre obesidade e asma foi revelado por diversos estudos envolvendo adultos. Foi proposto que a inflamação presente na asma poderá ser causada ou agravada pela presença de obesidade. O tecido adiposo é um poderoso órgão endócrino e origem de vários mediadores inflamatórios como adipocinas, interleucinas e proteínas de fase aguda, de que são exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e a interleucina 6 (IL-6), que produzem um ambiente de inflamação sistémica de baixo grau (Beuther et al., 2006; Shore, 2008; Tantisira and Weiss, 2001).

A fisiopatologia da asma pode ser ativada por duas vias distintas: a via eosinofílica, com ativação do sistema imune adquirido, e a via neutrofílica, com ativação do sistema imune inato. Os alergénios e a IL-5 desencadeiam a via eosinofílica da asma. As bactérias, vírus, poluentes e constituintes da dieta ativam a via neutrofílica através da IL-8 (Gibson et al., 2001; Lovett et al., 2007).

4.3.1. Adipocinas

4.3.1.1. Leptina

A **leptina** é uma hormona produzida pelo tecido adiposo, que fisiologicamente suprime o apetite e aumenta a taxa de metabolismo basal, por ação em recetores hipotalâmicos. Apresenta níveis elevados na obesidade, sendo sugerido que nestes indivíduos

exista uma insensibilidade relativa endógena a esta hormona (Maffei et al., 1995). Em idade pediátrica, estudos transversais registam níveis circulantes de leptina elevados em crianças obesas em relação a crianças com peso adequado para a idade e sexo, corroborando o pressuposto de resistência à leptina (Aygün et al., 2005).

É de salientar também uma acumulação recente de evidências a demonstrar o papel da leptina no sistema respiratório, não só no desenvolvimento pulmonar, como através de mecanismos inflamatórios.

De facto, modelos animais *ob/ob* (ausência funcional de leptina) demonstraram que a leptina é fundamental, verificando que a sua deficiência estava associada a uma diminuição do volume pulmonar e a sua reposição a uma melhoria da função (Tankersley et al., 1998; Torday et al., 2002).

A leptina tem ainda um papel importante como provável fator de crescimento, por intervir na síntese de surfactante e estimular a proliferação de células epiteliais da traqueia (Bergen et al., 2002; Tsuchiya et al., 1999).

O seu largo espectro de ações inclui um papel na função imune, onde é reconhecido o poder estimulador do perfil Thelper 1 (Th1) de citocinas com efeitos pró-inflamatórios, que resultam num aumento de TNF α e IL-6 (Fantuzzi, 2005). Estes efeitos foram inicialmente documentados por Loffreda et al que observaram um aumento *in vitro* e *in vivo* da libertação de TNF α , IL-6 e IL-12, assim como da atividade fagocítica de macrófagos, após infusão de leptina exógena (Loffreda et al., 1998).

Esta adipocina é também promotora da remodelação das vias aéreas, estimulando a angiogénese através da libertação de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), pelas células musculares lisas, podendo ter este efeito um papel importante na patogénese da asma (Shin et al., 2008a). Adicionalmente, provou-se que a leptina estimula a hiperreatividade e a

inflamação das vias aéreas em modelos animais de asma (após estimulação das vias aéreas com ovalbumina ou ozono, desencadeantes comuns de asma) (Shore et al., 2003; Shore et al., 2005).

Diversos estudos realizados por outro grupo descreveram ainda a ativação do sistema nervoso autónomo (SNA) pela leptina. Apesar da relação destes efeitos na fisiologia pulmonar não ser inteiramente compreendida, é possível que a hormona module a função pulmonar e intervenha na fisiopatologia da asma através da libertação de catecolaminas e aumento da atividade simpática (Haynes et al., 1997).

A par das evidências descritas em modelos animais, dados interessantes acerca do papel da leptina na asma foram já avançados por estudos observacionais, em humanos. Estudos transversais revelaram níveis elevados de leptina sérica em indivíduos asmáticos, em idade pediátrica (Guler et al., 2004) e idade adulta (Sood et al., 2006) e têm sido associados a maior prevalência de asma de grande duração. Estes valores foram independentes da obesidade, o que indica que a leptina pode contribuir de forma isolada para a asma. Um coorte sueco foi objeto de um estudo de *follow-up* com crianças até aos 12 anos: os valores de leptina eram superiores nas crianças com excesso de peso e, no subgrupo de asmáticos com excesso de peso, a leptina era duas vezes superior ao subgrupo dos não asmáticos. A relação não existia entre asmáticos e não asmáticos com peso adequado, sugerindo que a leptina poderá contribuir para o risco aumentado de asma apenas em crianças com excesso de peso. Os autores sugerem ainda que a relação leptina-asma seja mediada via interferão gama (IFN γ) (Mai et al., 2004). Apesar destes resultados, um estudo subsequente, realizado em crianças e adultos, que relacionou as variáveis IMC, asma e níveis de leptina, não encontrou relação nas faixas pediátricas e até aos 24 anos, ao contrário do que acontecia na idade adulta, com registo de níveis de leptina aumentados em indivíduos asmáticos obesos versus asmáticos não

obesos; foi assim concluído que a idade poderia ter um papel modulador na relação (Jartti et al., 2009).

4.3.1.2 Adiponectina

A **adiponectina** é outra adipocina relevante derivada de adipócitos. Na obesidade, observam-se níveis plasmáticos tipicamente diminuídos. Apresenta propriedades anti-inflamatórias, inibindo a produção de várias citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF α) e estimulando a produção de IL-10 e IL-12 (Fantuzzi, 2005). A adiponectina inibe também a proliferação de células musculares lisas, podendo ser colocada a hipótese de que níveis diminuídos desta hormona, como observados em indivíduos obesos, contribuam para a proliferação destas células.

A relação desta adipocina com a obesidade está descrita em idade pediátrica: vários estudos transversais revelam valores inferiores de adiponectina, em crianças obesas (Shin et al., 2008b; Valle et al., 2005).

Relativamente à relação da adiponectina com a asma, foi demonstrado, utilizando um modelo animal de asma, que os níveis de adiponectina eram reduzidos por reações alérgicas respiratórias e que o tratamento com adiponectina diminuía a inflamação e a hiperreatividade das vias aéreas. Adicionalmente, foram encontrados níveis diminuídos de mRNA de 3 dos propostos recetores da adiponectina (recetores adiponectina 1 e 2 e caderina-T), após inalação de alergénio (Shore et al., 2006). No entanto, quando pesquisada a relação da adiponectina com a asma, alguns autores falharam em demonstrar a presença de valores baixos de adiponectina em adultos e crianças asmáticas (Jartti et al., 2009).

Apesar destes resultados, um estudo suporta a relação da adiponectina com a função pulmonar, tendo-se verificado uma correlação positiva entre a adiponectina e o FEF25-75:

foram encontrados níveis diminuídos de adiponectina em crianças asmáticas obesas em relação a não obesas e em crianças asmáticas não obesas comparativamente a saudáveis, concluindo-se que valores aumentados de adiponectina poderão ter um papel protetor (Kim et al., 2008).

4.3.2. Fator de necrose tumoral α (TNF α)

O TNF α é uma citocina pró-inflamatória que aumenta a produção de proteínas da fase aguda e estimula direta ou indiretamente a produção de IL-4, IL-5 e IL-6 (Shore and Johnston, 2006). O valor sérico de TNF α está aumentado na asma, verificando-se um aumento da sua produção após exposição a alérgenos (Gosset et al., 1992). Em crianças com episódios de sibilância documentaram-se níveis de TNF α 5,6 vezes superiores, relativamente ao grupo saudável (Chedevergne et al., 2000).

Por outro lado, verificaram-se níveis de TNF α elevados em crianças obesas, em relação a crianças com peso adequado. No coorte sueco anteriormente referido, porém, não foram encontradas diferenças significativas nos valores séricos de TNF α entre os grupos de peso adequado, excesso de peso, asmáticos e não asmáticos, permanecendo então duvidoso o papel do TNF α nesta relação (Mai et al., 2004).

4.3.3. Proteína C reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda que aumenta a produção de citocinas e quimiocinas, através de uma sinalização dependente do fator de transcrição NF κ B, assim como estimula o aumento do complemento e fator tecidual (Schwarzenberg and Sinaiko, 2006). A PCR relaciona-se com a asma, tal como é evidenciado por níveis aumentados em

crianças asmáticas durante períodos de exacerbação, bem como pela sua relação negativa com o valor de VEF1 (Soferman et al., 2008).

Vários estudos documentam a existência de valores elevados de PCR na obesidade, em crianças e adolescentes (Reinehr et al., 2005; Shin et al., 2008b). Um estudo português registou um valor de PCR cinco vezes superior em crianças obesas, entre os 6-12 anos (Nascimento et al., 2010). No entanto, um estudo que analisou o valor sérico de PCR em crianças obesas e não obesas, com e sem asma, não observou diferenças significativas entre grupos, apesar de limitado por uma amostra pequena (Huang et al., 2008).

4.3.4. Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória importante na fisiopatologia da asma, cujos níveis aumentados estimulam o aumento de PCR e diminuem o nível de adiponectina. Observa-se uma grande libertação de IL-6 pelas células epiteliais respiratórias de crianças asmáticas (Kicic et al., 2006). Por outro lado, a IL-6 está envolvida na remodelação das vias aéreas, característica da asma, promovendo fibrose subepitelial (Elias et al., 1999).

Níveis elevados de IL-6 são encontrados em crianças e adolescentes obesos (Gallistl et al., 2001), porém não foram encontrados estudos pediátricos que envolvam, simultaneamente, crianças obesas e asmáticas, para que se pudesse discutir o papel desta citocina na relação em estudo. O aumento desta interleucina em ambas condições aponta, no entanto, para um efeito potencialmente relevante.

4.3.5. Stresse oxidativo

O stresse oxidativo tem sido implicado na patogenia desta associação. O 8-isoprostano, produto da peroxidação do ácido araquidónico, é um bom marcador do stresse oxidativo das vias aéreas e um estudo importante propôs o 8-isoprostano como marcador de gravidade da asma (Montuschi et al., 1999). De facto, na asma grave, em idade pediátrica, evidências recentes apontam para um aumento de stresse oxidativo, que parece ser o mediador central da ação remodeladora e fibrogénica do fator de transformação do crescimento beta 1 (TGF- β 1) nas vias aéreas (Brown et al., 2012).

Vários estudos encontraram níveis aumentados de 8-isoprotano na corrente sanguínea e pulmões de indivíduos obesos e asmáticos. Na população pediátrica, os níveis elevados de 8-isoprostano em crianças obesas foram relacionados com obesidade central (Araki et al., 2010).

Desta forma, a evidência acumulada sugere que o stresse oxidativo poderá vir a ser utilizado como marcador de doença na relação asma-obesidade. Acrescenta-se que as terapêuticas antioxidantes poderão ter um papel importante nestas patologias, apesar de serem necessários mais estudos com amostras de crianças simultaneamente asmáticas e obesas.

4.3.6. Óxido nítrico exalado (FeNO)

O FeNO é um marcador comumente utilizado na avaliação da inflamação eosinofílica das vias aéreas na asma; valores de referência de FeNO estão disponíveis para a faixa pediátrica dos 4 aos 17 anos (Buchvald et al., 2005).

Um estudo português, que envolveu indivíduos entre os 15 e os 73 anos, com diagnóstico de asma, avaliou a relação de valores de FeNO e IMC, encontrando uma associação negativa entre as duas variáveis (Barros et al., 2006). Outro estudo, envolvendo

exclusivamente população pediátrica asmática, entre os 7 e os 18 anos, verificou que não havia uma diferença significativa nos valores de FeNO entre os grupos obeso e não obeso, elevados em ambos os subgrupos (Leung et al., 2004).

Estas observações não suportam os dados apresentados anteriormente para outros parâmetros inflamatórios, desvalorizando um possível papel da inflamação na relação entre obesidade e asma. Apesar do valor de FeNO ser um marcador inflamatório fiável progressivamente utilizado na prática clínica, poderá não ser o melhor sinalizador da inflamação aqui presente. Assim, devem ser pesquisados marcadores alternativos que traduzam de forma mais sensível a característica inflamação de baixo grau da obesidade e a sua possível relação com a fisiopatologia da asma em idade pediátrica.

4.4. MACRÓFAGOS DO TECIDO ADIPOSEO (MTAs)

Os macrófagos tecidulares apresentam um papel importante de imunidade e regulação. Estas células mononucleares, participantes fundamentais da imunidade inata, infiltram o tecido adiposo animal e humano. São fonte reconhecida de várias citocinas pró-inflamatórias, verificando-se que esta população celular, que pode constituir até cerca de 50% do tecido adiposo, é a maior responsável pela produção de TNF α , IL-6 e síntese do oxído nítrico induzida (iNOS) aí presentes (Weisberg et al., 2003).

A linha de MTAs classicamente ativados (M1) é responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-6, IL-12), enquanto uma ativação alternativa M2 aumenta os níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e antagonista endógeno do recetor IL-1). Em modelos animais de obesidade, observa-se sobretudo o fenótipo M1, característico de célula dendrítica (Lumeng et al., 2007; Zeyda et al., 2007).

Em contrapartida, os MTAs presentes no tecido adiposo de indivíduos magros apresentam uma ativação alternativa do fenótipo M2 (Lumeng et al., 2007). Dados histológicos demonstram áreas de necrose no tecido adiposo de indivíduos obesos, observando-se que os MTAs infiltram estes focos, promovendo fagocitose. Observa-se ainda que estas são áreas tipicamente hipóxicas. A propósito destas evidências, Shore (2008) sugere que, em asmáticos, a hipóxia pulmonar decorrente dos efeitos mecânicos possa amplificar o fenómeno de inflamação e necrose dos adipócitos na obesidade.

Na população pediátrica, um estudo transversal realizado em crianças entre os 7 e os 13 anos provou, através de observação por microscopia eletrónica, o envolvimento inflamatório do tecido adiposo em crianças obesas, com observação de microgranulomas, provavelmente resultantes da degeneração de adipócitos e consequente recrutamento de macrófagos. No grupo de peso adequado não foi encontrada qualquer alteração inflamatória. Este estudo vem confirmar dados obtidos em animais e humanos adultos e tem o mérito de demonstrar que as alterações inflamatórias estão presentes numa fase inicial de exposição à obesidade, como acontece na infância (Sbarbati et al., 2006). A identificação de uma lesão poderá significar a descoberta de um novo alvo terapêutico.

4.5. EFEITOS GENÉTICOS

A importância do papel genético na relação entre obesidade e asma tem sido debatida por diversos estudos que apontam para o carácter pleiotrópico de vários genes em ambas as patologias. Estudos em gémeos estimam que cerca de 8% do componente genético da obesidade é partilhado com a asma (Hallstrand et al., 2005). Localizaram-se várias regiões cromossómicas codificadores de proteínas importantes na obesidade e asma e os genes

implicados na obesidade parecem estar próximos, fisicamente, de genes ligados à asma, o que facilitaria a hereditariedade das duas características (Tantisira and Weiss, 2001).

Inicialmente, dois genes principais foram frequentemente associados a esta relação: o gene codificador dos recetores beta 2 adrenérgico (*ADRB2*), na região 5q31-q32, e o gene que codifica o TNF α (*TNFA*), na região 6p21.3 (Tantisira and Weiss, 2001).

O gene *ADRB2* codifica um recetor fundamental na mediação da atividade do SNA, observando-se o seu papel importante, tanto no tónus da via aérea, como na taxa metabólica basal. A título de exemplo, o polimorfismo Glu 27 do gene *ADRB2* foi associado a níveis aumentados de IgE em asmáticos. Contrariamente, também é associado a uma menor reatividade brônquica em asmáticos; apesar do aparente paradoxo é possível concluir um papel importante do polimorfismo na modulação do fenótipo asmático (Dewar et al., 1997; Hall et al., 1995). O mesmo polimorfismo foi posteriormente associado a um risco sete vezes superior de obesidade (Meirhaeghe et al., 1999).

Posteriormente, também na região 5q, polimorfismos do gene *NR3C1*, codificador do recetor dos corticosteróides, foram associados à obesidade (Rosmond et al., 2000) e o aumento no número destes recetores está relacionado com asma grave, apresentando assim um papel de modulação inflamatória em ambas as patologias (Christodouloupoulos et al., 2000).

No que diz respeito à região 6p23, que contém o gene *TNFA*, um estudo europeu recente corroborou, numa amostra de grandes dimensões, observações anteriores que associaram o polimorfismo *TNFA-308* à asma e obesidade (Castro-Giner et al., 2009). O polimorfismo *TNFA-308* tinha já sido anteriormente associado a sibilância e hiperreatividade brônquica, na população pediátrica (Albuquerque et al., 1998).

No cromossoma 11q, região 11q3, está presente o gene que codifica o recetor da IgE, *FCεRB*, com um papel relevante na resposta Th2, aumentada na asma. Ainda não foi esclarecido se esta expressão está associada à obesidade. No entanto, pode avançar-se que a mesma região cromossômica codifica proteínas de desacopulação (genes *UCP1* e *UCP3*) que influenciam o metabolismo basal (Weiss, 2005).

No cromossoma 12q, região 12q23, localiza-se o gene que codifica o fator de crescimento insulina-*like* 1 (IGF1), sendo outro exemplo de provável partilha genética entre ambas as patologias: um polimorfismo de repetição está associado à percentagem de tecido adiposo e à sua relação com o exercício físico. Por outro lado, foi observado que, após lesão, as células epiteliais brônquicas produzem IGF1, que estimula a proliferação de miofibroblastos, salientado um possível papel do fator na remodelação das vias aéreas. Além do IGF1, são também codificadas no cromossoma 12q, citocinas inflamatórias associadas às duas patologias (Beuther et al., 2006).

Mais recentemente, um estudo pediátrico caso-controlo verificou que polimorfismos do gene codificador da leptina (*LEP*), na região 7q31.3, estavam significativamente associados à asma e - que utilizou populações asmáticas da Costa Rica e do *CAMP*, foi identificada associação do IMC e asma com três polimorfismos do gene *PRKCA*, codificador da proteína Ca e localizado no cromossoma 17q. A proteína Ca, reguladora de uma variedade de processos biológicos, está envolvida na proliferação, diferenciação celular, regulação do ciclo celular e apoptose, sendo um inibidor da diferenciação de adipócitos. Deste modo, os autores admitem que uma variabilidade genética possa levar à diminuição da expressão desta proteína e promoção de obesidade. No mesmo estudo, foi identificada a associação do gene *PRKCA* com asma, já que o aumento de proteína Ca está associado a maior contração de músculo liso (Murphy et al., 2009).

Apesar das evidências descritas, um estudo realizado na população pediátrica asmática, que utilizou dados do *CAMP*, e se propôs a analisar polimorfismos previamente associados a asma, obesidade ou ambos, concluiu que não havia evidências convincentes de partilha genética relativamente aos genes propostos para a relação. Foi avançada, porém, a possibilidade de novos genes merecerem estudo (Melen et al., 2010). De facto, perante os resultados controversos, é possível que determinantes genéticos partilhados pela asma e obesidade ainda estejam por descrever em novos *loci*. (Na Tabela 1 apresenta-se uma síntese dos efeitos genéticos descritos na relação entre asma e obesidade).

4.6. EFEITOS DO DESENVOLVIMENTO FETAL

Diversas evidências sugerem a influência do ambiente uterino na determinação do desenvolvimento de múltiplas patologias crónicas. A *hipótese de Barker* admite a existência de uma “programação” fetal, produzida por insultos *in utero* como a subnutrição, nos períodos críticos do desenvolvimento. Estas agressões terão como resultado a promoção de adaptações estruturais e metabólicas permanentes em vários órgãos e tecidos (Barker, 1998).

A obesidade foi relacionada com este fenómeno, observando-se que um valor de peso baixo ao nascimento era associado a um aumento da percentagem de tecido adiposo na infância, assim como da sua distribuição central, em crianças (Hediger et al., 1998). Um valor baixo de IMC materno e peso reduzido durante o primeiro trimestre de gravidez estão relacionados com um baixo peso ao nascimento, mostrando que as condições maternas interferem nesta “programação”.

Uma recente meta-análise questiona estes resultados e conclui que, mais do que um peso baixo ao nascimento, é o fenómeno de recuperação excessivamente rápida do peso na infância precoce (*catch-up*), bem como um valor de peso elevado ao nascimento, que se

associa a obesidade futura (Zhao et al., 2012). De facto, a macrosomia fetal já foi relacionada com o aumento de tecido adiposo subcutâneo na criança e com a obesidade no adulto (Hediger et al., 1999). Estas observações poderão ser explicadas por níveis de leptina aumentados, no cordão umbilical de recém-nascidos (RN) com extremos opostos de peso (Tantisira and Weiss, 2001).

Quanto à relação do baixo peso ao nascimento com a asma, vários coortes documentaram a associação de um valor baixo de peso e futuro risco de asma (Brooks et al., 2001; Caudri et al., 2007). Como exemplo histórico, destaca-se o *Dutch Famine 1944-45*, um período de subnutrição aguda e extrema, que permitiu o estudo da descendência de mulheres grávidas desta população. Registou-se que a descendência das grávidas subnutridas durante o segundo trimestre de gravidez, em conjunto com um baixo peso ao nascimento, apresentava uma prevalência aumentada de doenças obstrutivas das vias aéreas; salienta-se que é no segundo trimestre de gravidez que se realiza a maior ramificação da árvore pulmonar fetal. No entanto, na mesma descendência, esta observação não era acompanhada por diminuição da função pulmonar ou elevação de IgE sérica, favorecendo uma hiperreatividade, sem características atópicas (Roseboom et al., 2006). A mesma população permitiu demonstrar ainda que a subnutrição materna, no segundo trimestre de gravidez, estava relacionada com obesidade, aos 19 anos, no sexo masculino (Ravelli et al., 1976). Estas evidências sublinham a influência do ambiente intrauterino não só em idade pediátrica, mas também na vida adulta.

Por outro lado, diversos estudos demonstraram que um valor de peso elevado ao nascimento pode ser preditivo do futuro desenvolvimento de asma. Este efeito é confirmado por uma meta-análise que incluiu nove trabalhos e que concluiu que o peso elevado ao nascimento estava associado a um risco relativo de 1,2 (95% IC de 1,1 a 1,3) para o desenvolvimento de asma (Flaherman and Rutherford, 2006). No entanto, um estudo recente contraria estas evidências concluindo que RN mais pesados têm um risco inferior de

desenvolvimento de asma aos 6 anos, em comparação com RN com peso adequado ao nascimento (To et al., 2012).

O papel do SNA, como possível influência fetal no desenvolvimento de asma e obesidade, também deve ser salientado. O tecido adiposo castanho, característico do feto e RN, tem um papel reconhecido na termogênese, essencial na adaptação extrauterina, e no aumento do metabolismo basal, via recetores beta-adrenérgicos. A ativação deste tecido está diminuída em modelos animais de obesidade (Morgan et al., 1995). A nível pulmonar, a atividade simpática influencia a atividade de células *globet*, a secreção mucosa das vias aéreas e, indiretamente, a atividade das células musculares lisas das vias aéreas. Através de uma influência catecolaminérgica medular, via recetores beta-adrenérgicos, é promovido o relaxamento a partir da formação de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) (Weiss and Shore, 2004).

Assim, é possível que uma diminuição da atividade simpática partilhada pela asma e obesidade possa estar subjacente à influência, *in utero*, deste sistema na génese de ambas as patologias.

5. O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL

O trato gastrointestinal apresenta-se como a maior fonte microbiana do organismo e tem um reconhecido papel imunomodulador. O efeito de fatores precoces na constituição da microbiota neonatal, nomeadamente por alteração do balanço de respostas de citocinas Th1/Th2, e a possibilidade de influência de fatores dietéticos (probióticos, vitamina D) foram revistos recentemente. O resultado desta interação poderá ter consequências em doenças crónicas como a asma e a obesidade (Ly et al., 2011). A colonização microbiana do trato gastrointestinal do RN, que é estéril ao nascimento, está completa ao fim de uma semana de vida extrauterina, mas com características potencialmente modificáveis, durante os primeiros

meses de vida. O trato gastrointestinal será fundamentalmente composto por anaeróbios (*Firmicutes*, *Actinobacterias* e *Bacteróides*). Fatores como antibioterapia no primeiro mês de vida, hospitalização ou presença nos cuidados intensivos, parto pré-termo e alimentação com fórmula adaptada parecem modificar a composição da flora intestinal de forma mais ou menos persistente (Azad and Kozyrskyj, 2012).

Um modelo de ratinho verificou que as diferenças de microbiota, dependentes do tipo de parto, podiam ser explicadas pela ativação de células epiteliais intestinais após contacto com uma endotoxina exógena de fluidos maternos (Lotz et al., 2006); de facto, a cesariana está associada a maior risco de asma, rinite alérgica e eczema (Azad and Kozyrskyj, 2012).

Outros modelos animais indicam que a colonização bacteriana intestinal é importante para a maturação do perfil Th1 e tolerância oral a antigéneos e que a presença de antibioterapia poderá alterar a resposta Th1 em neonatos, inibindo a sua maturação e promovendo o desvio para uma polarização Th2. Esta influência mostrou ser reversível com administração de *Enterococcus Faecallis* (Sudo et al., 2002). Na mesma linha, foi demonstrado que a administração oral de espécies de *Lactobacillus* aumentava a produção de IL-12 e INF γ e suprimia a produção de IgE total. Observou-se ainda uma diminuição do influxo de células inflamatórias e de hiperreatividade das vias aéreas induzida por alérgenos, após administração oral de *Lactobacillus reuteri*, em modelo de ratinho, tendo sido documentado que esta resposta inflamatória era mediada por células T reguladoras (Treg) (Karimi et al., 2009). Salienta-se que as células Treg parecem ser fundamentais no controlo de respostas imunes potencialmente desadequadas, havendo evidência de que uma insuficiência destas células está relacionada com a patogénese da asma (Robinson, 2009).

Pondo em hipótese que diferentes composições da flora intestinal precoce poderão ter consequências no desenvolvimento de determinadas patologias, vários estudos transversais

documentaram diferenças na constituição da flora intestinal de crianças atópicas e não atópicas (Ly et al., 2011). A título de exemplo, a presença de *Clostridium difficile* nas fezes, no primeiro mês de vida, já foi associada a um risco aumentado de dermatite atópica, sibilância recorrente e sensibilização alérgica aos 2 anos; porém, um outro estudo concluiu que o risco de sibilância na mesma altura se associa, pelo contrário, à diminuição de *Clostridium difficile* na flora fecal (Penders et al., 2007; Verhulst et al., 2008).

No que concerne à relação microbiota intestinal-obesidade observam-se dados interessantes: a diminuição da diversidade de anaeróbios na flora intestinal neonatal está associada a aumento de obesidade. A obesidade foi relacionada com a flora intestinal a partir da observação de que ratinhos desenvolvidos em meio estéril tinham peso menor, mesmo com um consumo calórico superior em 30% em relação a ratinhos criados em ambiente não estéril (Backhed et al., 2004). Em indivíduos obesos, verificam-se diferenças na população microbológica com diminuição de *Bacteroides* e aumento de *Firmicutes*. Esta constituição parece ser influenciada pela dieta, ao observar-se um aumento da primeira espécie aquando da introdução de uma dieta hipocalórica. (Ley et al., 2006).

Em idade pediátrica, demonstrou-se que o excesso de peso aos 7 anos estava associado a maior número de *Staphylococcus Aureus* e a diminuição de *Bifidobacterium*, em relação à microbiota intestinal de crianças da mesma idade, com peso adequado (Kalliomaki et al., 2008). Assim, a composição da flora intestinal poderá ser um dos mecanismos subjacentes à patogénese da obesidade, passível de manipulação através da dieta.

Em acréscimo, a deficiência de vitamina D está associada simultaneamente a sibilância, asma de difícil controlo e a aumento do IMC e, apesar deste dado já ter sido relacionado com diferenças na composição da flora intestinal, são necessários mais estudos para o documentar (Ly et al., 2011). É de referir que um modelo animal com ausência de recetor de vitamina D induz uma diminuição de células Treg, com aumento de resposta

inflamatória a bactérias comensais (Yu et al., 2008). É possível que o nível de vitamina D de um indivíduo possa modificar a flora intestinal, tendo em conta o seu papel no desenvolvimento e função das células Treg. Assim, também a possível suplementação de vitamina D poderá ter potencialidades terapêuticas em patologias como a asma e obesidade, tendo conta a sua interação com a população microbiológica da flora intestinal.

6. A INFLUÊNCIA DO SEXO

Na população adulta, vários estudos transversais têm identificado uma associação entre asma e IMC, apenas no sexo feminino. Não é possível afastar que esta evidência possa apenas refletir uma maior prevalência de ambas as doenças no sexo feminino. No entanto, numa meta-análise, o excesso de peso e a obesidade eram fatores de risco para o desenvolvimento de asma, sem diferenças no *odds ratio* para ambos os sexos (Beuther and Sutherland, 2007).

Na infância e na adolescência, os dados são inconsistentes. A hipótese de que o sexo possa influenciar esta relação pode fornecer parte da explicação para o mecanismo que esteja subjacente. Múltiplos estudos transversais e prospetivos, em crianças e adolescentes observam uma associação mais forte no sexo feminino (Matricardi et al., 2007). Em contrapartida, um estudo prospetivo conclui que apenas o sexo masculino com excesso de peso teria um risco aumentado de desenvolver asma (Gilliland et al., 2003) e uma meta análise verificou que o risco de desenvolver asma estaria aumentado nas crianças com excesso de peso sem diferenças significativas entre sexos (Flaherman and Rutherford, 2006).

Alguns autores sugerem que os resultados contraditórios devem ter em conta os parâmetros utilizados e que o efeito do sexo poderá ser observado apenas em certos “períodos-janela” do desenvolvimento (Matricardi et al., 2007).

Fatores mecânicos, inflamatórios e hormonais têm sido propostos na tentativa de explicar a divergência, entre sexos, encontrada na associação de asma e obesidade. Em idade escolar e pré-pubertária, a prevalência de sibilância, hiperreatividade das vias aéreas e asma é superior nos rapazes (Mandhane et al., 2005).

Diferenças anatómicas que residem no tamanho do pulmão, superior no sexo masculino em relação à estatura e ao calibre das vias aéreas, parecem explicar esta diferença, devido a um conseqüente aumento da resistência específica nas vias aéreas (Thurlbeck, 1982). Com a aproximação da puberdade e idade adulta, observa-se uma permuta desta tendência com maior probabilidade, no sexo feminino, para o desenvolvimento de asma, sibilância e hiperreatividade das vias aéreas (Mandhane et al., 2005; Xuan et al., 2002). Considera-se que esta mudança acontece devido a um diferencial de crescimento pulmonar relativamente ao crescimento das vias aéreas, fenômeno também designado por disanapse. Este fenômeno é acentua-se durante a puberdade no sexo feminino, onde o crescimento das vias aéreas é tardio, em relação ao volume pulmonar (Hibbert et al., 1995).

Os efeitos inflamatórios foram igualmente sugeridos na tentativa de explicar a diversidade encontrada entre sexos. Como já referido, ambas as doenças estão associadas a um nível de PCR elevado, contudo sem diferenças entre ambos os sexos. É improvável que esta proteína de fase aguda justifique a disparidade (Wang et al., 2011). Também já foi referido o relevante papel de leptina produzida pelo tecido adiposo. Apesar de se registarem níveis circulantes elevados em associação à asma, nos rapazes em idade pré-pubertária, o ajustamento pelos valores de leptina, não afeta a força da relação do IMC com a asma (Guler et al., 2004).

A obesidade assume uma grande prevalência no sexo feminino, sobretudo após a puberdade, com um risco de 1,7 vezes superior de desenvolver asma, em relação à mulher não

obesa e o risco de asma foi positivamente associado ao estadio de Tanner (Tantisira and Weiss, 2001). Adicionalmente, a menarca antes dos 11 anos de idade, na criança que foi obesa na infância, associa-se a um risco superior de sintomas asmáticos e a maior gravidade de sintomas na idade adulta, se mantiver a obesidade (Castro-Rodriguez et al., 2001).

Estes dados fomentam o papel plausível hormonal na explicação da associação de asma e obesidade, em particular, no sexo feminino. A produção de aromatase, pelo tecido adiposo, catalisa a conversão periférica de androgénios em estrogénios. Sob influência dos últimos, verifica-se uma polarização Th2, aumento de IL-4 e IL-13 por monócitos e aumento da desgranulação de eosinófilos (Tantisira and Weiss, 2001). Não é conhecido se existem recetores de estrogénios nas vias aéreas que possam influenciar a atividade das células musculares lisas. No entanto, é observada uma intensificação de sintomas asmáticos e diminuição da função pulmonar, na fase pré-menstrual do ciclo, altura em que se registam níveis mais elevados de estrogénios (Tantisira and Weiss, 2001).

Adicionalmente, destaca-se o possível papel da hormona progesterona, que se apresenta como sobrerreguladora de recetores beta adrenérgicos 2, participantes no relaxamento do músculo liso. Na obesidade, verifica-se uma diminuição da progesterona, podendo esta contribuir para inibição do relaxamento (Shore and Johnston, 2006).

O conjunto destes dados favorece explicações plausíveis para as diferenças observadas entre o sexo feminino e o sexo masculino.

7. A INFLUÊNCIA DA IDADE

É possível que a idade modifique a associação asma-obesidade, mas o efeito não é totalmente claro. Os estudos já realizados sobre a associação têm envolvido populações heterogéneas, no que diz respeito aos grupos etários, que podem ter suscetibilidades diferentes

para o excesso de peso ou obesidade. O fator idade poderá explicar, parcialmente, a inconsistência dos dados encontrados na literatura pediátrica.

Num estudo recente, foi demonstrado que a associação de excesso de peso ou obesidade com asma, entre os 4 e os 25 anos, varia consoante o início da asma seja antes (início precoce) ou depois dos 12 anos (início tardio). Genericamente, foi registado um aumento da proporção de asma grave e uso de corticoterapia em relação com o aumento de IMC, independentemente da idade de diagnóstico, mas com diferenças significativas entre subgrupos. Na verdade, em crianças obesas, com diagnóstico de asma antes dos 12 anos, registou-se maior obstrução aérea e hiperreatividade brônquica, bem como maior utilização de cursos de corticoterapia oral e número de admissões hospitalares. Os autores referem que, uma vez que o início precoce ou tardio de asma parece constituir dois fenótipos distintos, é compreensível que a influência do IMC seja diferente. Foi também sugerido neste estudo que a obesidade seja fator de risco para um fenótipo de asma persistente, quando associada a asma de diagnóstico precoce (Holguin et al., 2011).

Um outro estudo, com desenho longitudinal, concluiu igualmente que a idade influenciava a relação, observando que, com aumento da idade, a influência da obesidade diminuía. Foi registada uma redução da função pulmonar, no subgrupo de crianças asmáticas, entre os 6 e os 11 anos de idade, sendo o único subgrupo onde se verificou evidência de obstrução da via aérea relacionada com obesidade. No entanto, não houve documentação de maior frequência de sintomas neste grupo. Os autores sugerem que as crianças obesas e asmáticas poderão ter um nível de atividade física diminuído. No grupo de adolescentes, entre os 12 e os 17 anos, foi de salientar uma tendência para o agravamento da função pulmonar, aumento de sintomas e variabilidade do PEF, com o aumento do IMC. Esta observação sugere que a manutenção de um peso adequado, no adolescente asmático, poderá revestir-se de um interesse particular (Lang et al., 2011).

Os resultados destes estudos indicam que o fenótipo de asma associado à obesidade poderá não ser universal, mas sim dependente de variáveis e suscetibilidades, entre as quais a idade.

8. DIFERENÇAS NA GRAVIDADE E TRATAMENTO DA ASMA

Independentemente da natureza da relação que reúne ambas as condições, é sugerido que a associação entre asma e obesidade possa dificultar o controlo da primeira, com maior frequência de sintomas, número de hospitalizações, procura de ajuda médica urgente, utilização de agonistas beta 2 e cursos de corticosteróides orais. Perceber se a presença de obesidade é um modificador da gravidade dos sintomas asmáticos e da resposta à terapêutica tem sido o objetivo de múltiplos estudos envolvendo adultos e crianças.

Um estudo sueco verificou que as crianças com excesso de peso apresentavam maior número de episódios de sibilância (Mai et al., 2003). Entre adolescentes do sexo feminino, foi observado que um IMC elevado estava associado a asma mais grave, com maior frequência de sintomas e exacerbações (Kattan et al., 2010) (Michelson et al., 2009). Anteriormente, o aumento do IMC, entre crianças asmáticas dos 3 aos 5 anos, já tinha sido associado a maior número de admissões hospitalares, recorrências ao serviço de urgência e limitação física (Vargas et al., 2007).

Um estudo retrospectivo recente é o primeiro estudo a documentar que a obesidade pediátrica está associada a um agravamento da asma, independentemente da idade, sexo, raça, medicação de controlo e educação parental, observando que crianças entre os 5-17 anos, com excesso de peso ou obesidade, apresentam maior número de exacerbações. O mesmo estudo observa um maior uso de beta-agonistas inalados e corticosteróides orais, por ano, registando uma associação linear entre o aumento do percentil de IMC e a utilização de beta-agonistas inalados (Quinto et al., 2011).

No que diz respeito a diferenças de tratamento, Carrol e colegas analisaram dados de 209 crianças, com mais de 2 anos de idade, internadas no serviço de cuidados intensivos por exacerbação de asma, observando que as crianças obesas necessitavam de cursos mais longos de administração de oxigénio, albuterol contínuo e corticoterapia intravenosa, além de um internamento mais prolongado, independentemente da gravidade da asma na admissão (Carroll et al., 2006). Já na população adulta se tinha observado que a resposta à terapêutica era influenciada pelo aumento do IMC, com uma resposta terapêutica diminuída para corticosteróides inalados, apesar de se manter inalterada aquando do uso de antagonistas dos leucotrienos (Peters-Golden et al., 2006).

O primeiro estudo pediátrico longitudinal a analisar o efeito da corticoterapia inalatória, em crianças asmáticas com excesso de peso ou obesidade, com *follow-up* de 4 anos, observou que a resposta ao budesonido inalado era diminuída nos grupos com excesso de peso e obesidade, com registo de menor reversão do valor de VEF1, na primeira metade do estudo, e ausência de melhoria no ratio VEF1/CVF nos últimos 2 anos do estudo. O grupo de peso adequado obteve também uma redução de 44% no risco de recorrer ao serviço de urgência, em contraste com manutenção desse risco em crianças com excesso de peso ou obesidade (Forno et al., 2011). Os autores concluem que a resposta à corticoterapia inalatória, na criança com excesso de peso/obesa, pode resguardar-se de menor eficácia, onde um possível estado inflamatório sistémico já foi proposto, ao invés de limitado às vias aéreas. É de particular interesse clínico compreender se a resposta terapêutica varia com o estado nutricional do indivíduo, numa tentativa de otimizar a terapêutica individualizada. Estes dados favorecem a conclusão de uma redução da resposta terapêutica na presença de obesidade, com prováveis implicações na abordagem destes doentes.

Tendo em conta os efeitos mecânicos, já descritos, que se admitem estar subjacentes, não é possível excluir que o aumento da utilização de fármacos seja, pelo menos em parte,

devido a uma percepção aumentada de dispneia (Kopel et al., 2010). De facto, um estudo anterior obteve conclusões interessantes, apesar da pequena amostra de crianças asmáticas. Embora o subgrupo de crianças com excesso de peso ou obesidade apresentasse diminuição da atividade física, diminuição da capacidade aeróbia máxima e necessidade de mais terapêutica, as medidas de função pulmonar eram semelhantes em toda a amostra (Pianosì and Davis, 2004). Perante resultados aparentemente conflituosos, os autores concluem que a capacidade aeróbia máxima poderia ser determinada pela percepção subjetiva de sintomas, e não pela gravidade real da asma, situação que se poderá verificar particularmente na obesidade ou no excesso de peso. Este motivo pode explicar parcialmente o maior número de prescrições medicamentosas deste grupo.

Considerando os dados anteriores é relevante questionar a qualidade de vida da criança asmática, com peso inadequado. Estudos que envolveram adultos asmáticos observaram uma associação significativa entre o aumento do IMC e diminuição da qualidade de vida (Ford et al., 2004). Um estudo transversal, que envolveu crianças entre os 7 e os 10 anos foi o primeiro a confirmar estes dados, ao observar que as crianças asmáticas, com excesso de peso, tinham uma qualidade de vida inferior a crianças com asma e peso adequado, mas também inferior ao grupo não asmático, independentemente do valor do peso. Utilizando um questionário validado e específico de doença (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PAQLQ*), que incluiu as vertentes sintomática, emocional e de atividade física, foi observado que o efeito combinado de asma com excesso de peso resultava numa pontuação 25% inferior no questionário, contra uma pontuação 15% inferior no subgrupo de crianças asmáticas com peso adequado e perda de 1% no subgrupo de crianças que apresentava apenas excesso de peso.

Os autores concluem assim que a coexistência de ambas as doenças resulta numa diminuição da qualidade de vida superior à soma dos efeitos isolados, fornecendo assim um dado a favor da sua interação (van Gent et al., 2007).

9. CONCLUSÃO

Após a discussão de alguns mecanismos potencialmente subjacentes à relação asma-obesidade é possível concluir, acima de tudo, a grande inconsistência, e alguma contradição, dos dados obtidos, evidência que se acentua em idade pediátrica. É possível que esta situação se verifique devido à heterogeneidade própria desta população que abrange várias faixas etárias, distintas entre si. Contudo, a maioria dos estudos aponta, desde há várias décadas, para uma relação entre ambas as patologias e a interrogação mantém-se: o aumento da prevalência de obesidade explicará, ainda que parcialmente, o aumento da prevalência de asma? Estaremos perante um novo fenótipo de asma potenciado pela obesidade?

Para responder de forma segura a estas questões, alguns autores consideram importante a realização de um estudo longitudinal, com seguimento prolongado desde o nascimento até à adolescência de uma amostra representativa e avaliação do estado nutricional e de asma em intervalos estreitos e regulares, pois só assim se poderá determinar e quantificar a natureza desta ligação na população pediátrica.

Verifica-se que os critérios de excesso de peso, obesidade e asma são variáveis em alguns dos estudos consultados. Estas diferenças dificultam a análise, comparação e valorização dos resultados. É assim largamente sublinhado que a definição de asma, nestes estudos, deve revestir-se de critérios objetivos e um diagnóstico exclusivamente médico. No que diz respeito à obesidade, é questionada a utilização de índices de adiposidade alternativos ao IMC, em idade pediátrica, como por exemplo o valor de perímetro abdominal, melhor indicador da obesidade abdominal. Se a hipótese da relação entre obesidade e asma se confirmar com a utilização de um índice alternativo de obesidade, desde que sensível e específico, a força da associação sairá reforçada. Porém, ainda não existem dados de referência do perímetro abdominal específicos para a idade pediátrica.

Os efeitos mecânicos da obesidade na fisiologia pulmonar estão bem documentados na criança e já não é questionável que o excesso de tecido adiposo altera inúmeras propriedades fisiológicas do sistema respiratório. É por isso fácil concluir que a obesidade alteraria o fenótipo asmático. No entanto, a simples percepção aumentada de sintomas respiratórios, por crianças obesas, ou agravamento da sintomatologia, não explica satisfatoriamente a epidemiologia paralela de ambas as condições. Contudo, a divergência de dados parece não suportar com poder suficiente uma relação de causalidade direta, incerteza que poderá igualmente ser compreendida aquando de um estudo longitudinal com as características anteriormente referidas.

Os mecanismos possíveis partilhados por ambas as doenças são vários e mantêm acesa a relevância e o interesse no estudo da ligação. De facto, as evidências atuais salientam cada vez mais o papel complexo do tecido adiposo na produção de adipocinas e da sua ação nas vias aéreas. Nesse sentido, poder-se-á questionar a hipótese de novos biomarcadores que sejam relevantes na relação asma-obesidade. O doseamento da leptina em casos de asma grave associada a obesidade poderá vir a ter implicação futura na avaliação desta população e, inclusivamente, constituir um alvo terapêutico (e.g. antagonistas da leptina). Os marcadores de stresse oxidativo são outra hipótese de avaliação, tendo em conta a sua amplificação em ambas as patologias.

É ainda sugerido que a relação entre asma e obesidade é mais forte no sexo feminino. Apesar de também este tópico necessitar de maior clarificação, o papel hormonal é plausível. Assim questiona-se uma possível avaliação antropométrica rigorosa das crianças asmáticas, particularmente no sexo feminino, por este poder constituir um grupo de risco particular na relação.

As evidências genéticas apontam para uma influência importante sendo necessária a manutenção da investigação para a descrição de novos *loci* que possam continuar

desconhecidos. Por outro lado, é importante perceber a interferência de fatores ambientais como a dieta e o exercício físico e outros fatores exógenos na atividade destes genes, de forma a influenciarem a relação.

O papel da microbiota intestinal e do desenvolvimento fetal avançam perspectivas futuras interessantes pois representam hipóteses de intervenção precoce, aproveitando as características de instabilidade da microbiota intestinal neonatal, bem como a programação fetal em fases críticas do desenvolvimento no que diz respeito à função pulmonar fetal e ao seu metabolismo basal. A nutrição materna e do RN poderá igualmente ter relevância neste contexto. São necessários mais estudos sobre o possível papel de probióticos ou suplementos como a vitamina D e o futuro desenvolvimento de asma e obesidade na infância e adolescência, tendo em vista uma utilização potencial como prevenção do desenvolvimento destas doenças.

Por último, é importante referir que um dos interesses fundamentais no estudo desta relação é uma adequação da abordagem terapêutica da criança asmática e obesa, que poderá ter características próprias. Tal como salientado por estudos em adultos, serão interessantes análises que clarifiquem se a perda de peso na infância influencia a frequência de sintomas ou exacerbações da asma, com melhoria dos sintomas asmáticos e da função pulmonar. Por outro lado, sendo também sugerida uma resposta terapêutica alterada a corticosteróides, que constituem uma das pedras angulares do tratamento da asma, é importante compreender se será necessária a utilização de novas posologias ou dar preferência a outros agentes terapêuticos, como antagonistas dos leucotrienos.

A perceção aumentada de sintomas atribuíveis à asma por crianças obesas e a possibilidade da diminuição da qualidade de vida reforçam a hipótese de uma abordagem multidisciplinar das crianças asmáticas e obesas que provavelmente necessitarão de atenção

adicional, em relação às crianças asmáticas com peso adequado. No entanto, ainda não são definidas quaisquer direções de abordagem terapêutica ou seguimento que diferenciem este subgrupo de doentes. É possível que, no futuro, considerando a modulação de um novo fenótipo de asma pela obesidade, se justifique a realização de um protocolo individualizado, com inclusão de medidas dietéticas, prescrição de exercício físico e avaliação de marcadores adicionais da relação, que condicionem diferenças no tratamento e consequente resposta terapêutica.

Apesar de todas as questões propostas assume-se que o papel contributivo da obesidade no desenvolvimento de asma poderá não ser dominante relativamente a outros fatores largamente reconhecidos e associados à asma (i.e. atopia, fatores genéticos, fatores ambientais) no entanto, sendo um fator potencialmente modificável, merece atenção por parte dos profissionais de saúde que avaliam estas crianças.

10. FIGURAS E TABELAS

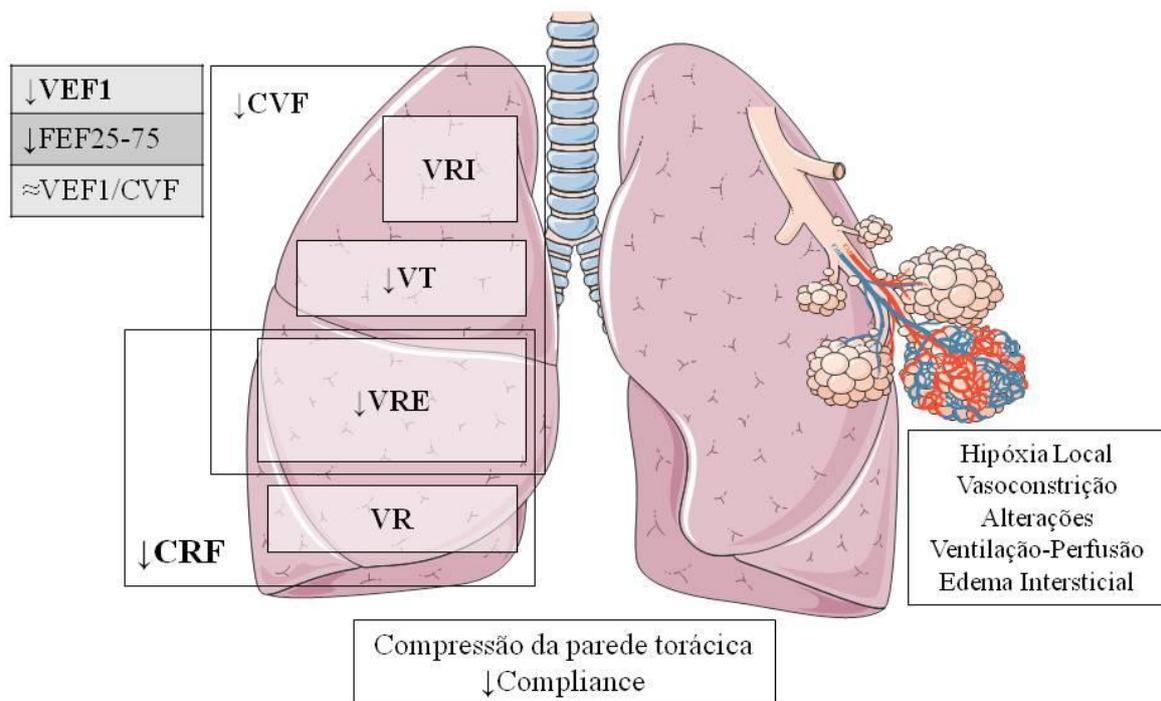


Figura 1 – Representação esquemática da síntese de efeitos mecânicos da obesidade na fisiologia pulmonar. Figura produzida com a utilização do *Servier Medical Art* (www.servier.com)

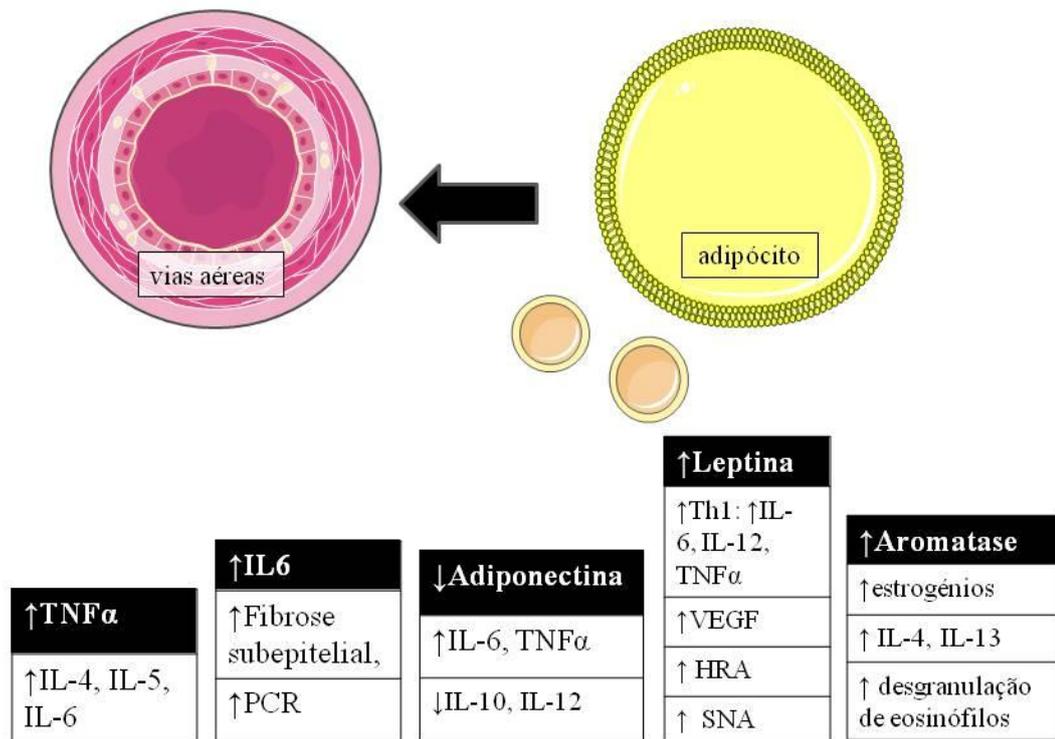


Figura 2 - Representação esquemática da síntese de efeitos inflamatórios e hormonais na relação asma-obesidade. Figura produzida com a utilização do Servier Medical Art (www.servier.com).

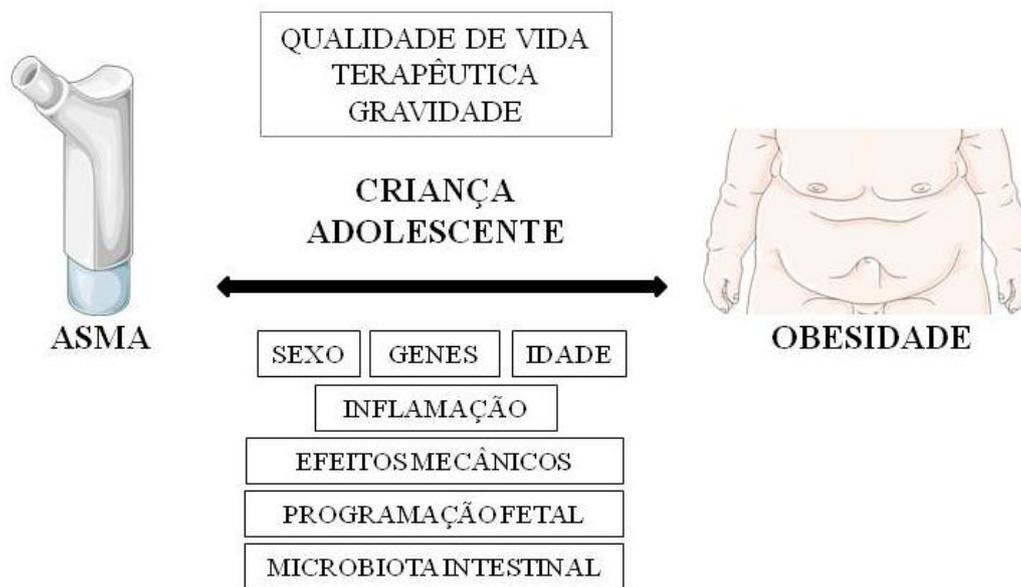


Figura 3 - Síntese de mecanismos de ligação asma-obesidade. Figura produzida com a utilização do *Servier Medical Art* (www.servier.com)

Tabela 1 - Síntese dos efeitos genéticos na relação asma-obesidade

Gene	Região	Asma	Obesidade	Polimorfismos (Exemplo)
<i>ADRB2</i>	5p	Tónus das vias aéreas	Taxa metabólica basal	Glu 27
<i>NR3C1</i>	5p	Modulador de inflamação	Modulador de inflamação	
<i>TNFA</i>	6p	Modulador de inflamação	Modulador de inflamação	TNF-308
<i>LEP</i>	7q	Provável modulação inflamatória	Provável modulação inflamatória	
<i>UCP1</i> <i>UCP2</i>	11q	?	Taxa metabólica basal	
<i>FCεRB</i>	11q	Resposta Th2	?	
<i>IGF1</i>	12q	% tecido adiposo	Remodelação das vias aéreas	Repetição
<i>STAT6</i> , <i>IL1A</i> e <i>LTA4H</i>	12q	Modulador de inflamação	Modulador de inflamação	
<i>PRKCA</i>	17q	Tónus músculo liso	Regulação de processos celulares (adipócitos)	

STAT6, *signal transducer and activator of transcription*; **IL1A**, *interleukin 1 α*;
LTA4H, *leukotriene A4 hydroxylase*

Tabela 2 - Estudos sobre a ligação asma-obesidade realizados na população pediátrica.

ESTUDOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	MECANISMO PROPOSTO	SÍNTESE DAS PRINCIPAIS CONCLUSÕES
(Somerville et al., 1984)	Obesidade e sintomas respiratórios	↑ Prevalência de sibilância e bronquite em crianças obesas
(Peckham and Butler, 1978), (Hauspie et al., 1979)	Obesidade e sintomas respiratórios	Sem relação
(Chinn and Rona, 2001)	Obesidade aos 5-6 anos e maior risco de asma aos 8-9 anos	Relação improvável
(Gold et al., 2003)	Obesidade e asma	Associação positiva
(Gilliland et al., 2003)	Obesidade e asma	Associação apenas no sexo masculino
(Li et al., 2003)	Obesidade e valor da CRF	Diminuição da CRF em crianças obesas
(Consilvio et al., 2010)	Obesidade e valor de PEF75 e PFE	Diminuição do valor de PEF75 e PFE em crianças obesas e obesas asmáticas
(Spathopoulos et al., 2009)	Obesidade e valores de CVF, VEF1, FEF25-75 e VEF1/CVF	Redução significativa de valores de CVF, VEF1, FEF25-75 e VEF1/CVF em crianças com excesso de peso ou obesas
(Peters et al., 2011)	Obesidade e valor de VEF1 e CVF	Sem relação significativa
(Tantisira et al., 2003)	Obesidade e VEF1, FEF25-75	Aumento do valor de IMC associado a um aumento nos valores de FEV1 e FEF25-75
(Huang et al., 1999)	Obesidade e hiperreatividade	Associação positiva, apenas no sexo feminino
(Jang et al., 2006)	Obesidade e hiperreatividade	Associação positiva, apenas no sexo masculino
(del Rio-Navarro et al., 2000)	Obesidade e hiperreatividade induzida pelo exercício	Associação positiva superior no grupo de crianças obesas, com e sem asma
(Guler et al., 2004)	Valor de leptina sérica e asma	Elevada no grupo de crianças asmáticas
(Mai et al., 2004)	Valor de leptina sérica, asma e obesidade	2x superior no subgrupo asmático e obeso, em relação ao subgrupo não asmático.
(Jartti et al., 2009)	Valor de leptina sérica, asma e obesidade	Sem relação nas faixas pediátricas

(Shin et al., 2008b; Valle et al., 2005)	Valor de adiponectina e obesidade	Valores diminuídos em crianças obesas
(Kim et al., 2008)	Valor de adiponectina e valor de FEF25-75%	Correlação positiva em crianças asmáticas obesas
(Chedevergne et al., 2000)	Valor de TNF α em crianças com episódios de sibilância	5,6x superior em relação ao grupo saudável
(Mai et al., 2004)	Valor de TNF α , asma e excesso de peso	Sem diferenças significativas entre subgrupos de peso adequado, excesso de peso, asmático e não asmático
(Soferman et al., 2008)	Valores de PCR e asma	Valores elevados em crianças asmáticas e relação negativa com VEF1
(Nascimento et al., 2010)	Valores de PCR e obesidade	Valores elevados em crianças e adolescentes obesos
(Kicic et al., 2006)	IL-6 e asma	Valores elevados em crianças asmáticas
(Gallistl et al., 2001)	IL-6 e obesidade	Valores elevados em crianças e adolescentes obesos
(Araki et al., 2010)	8-Isoprostano e obesidade	Valores elevados em crianças obesas, em relação com valor de obesidade central
(Sbarbati et al., 2006)	Envolvimento inflamatório do tecido adiposo	Observação à ME de microgranuloma e recrutamento de macrófagos no tecido adiposo de crianças obesas
(Albuquerque et al., 1998)	Polimorfismo TNF-308	Associado a sibilância e hiperreatividade
(Szczepankiewicz et al., 2009)	Polimorfismos do gene LEP	Associados a asma e IMC elevado em crianças e adolescentes
(Melen et al., 2010)	Análise de determinantes genéticos entre asma e obesidade	Sem evidências significativas, mas admite possibilidade de novos genes candidatos
(Hediger et al., 1998)	Valor do peso ao nascimento e obesidade	Baixo peso ao nascimento associado a aumento da % de tecido adiposo em crianças
(Zhao et al., 2012)	Valor do peso ao nascimento e obesidade	Peso elevado ao nascimento e fenómeno de recuperação rápida do peso associam-se a obesidade
(Ravelli et al., 1976)	Valor de peso ao nascimento e obesidade	Subnutrição materna durante o 2º trimestre de gravidez associada a baixo peso ao nascimento e obesidade aos 19 anos
(Roseboom et al., 2006)	Valor de peso ao nascimento e doenças obstrutivas	Subnutrição materna durante o 2º trimestre de gravidez associada a baixo peso ao

		nascimento a ↑ prevalência de doenças obstrutivas
(Flaherman and Rutherford, 2006)	Valor de peso ao nascimento e asma	Peso elevado ao nascimento associado a risco aumentado de desenvolver asma
(To et al., 2012)	Valor de peso ao nascimento e asma	Peso elevado ao nascimento associado a risco diminuído de desenvolver asma
(Castro-Rodriguez et al., 2001)	Asma: diferenças entre sexos	Menarca precoce (aos 11 anos) na criança obesa associa-se a um risco aumentado de asma;
(Penders et al., 2007)	Asma: Papel da microbiota	↑ <i>Clostridium difficile</i> nas fezes, no primeiro mês de vida, associada a um risco aumentado de dermatite atópica, sibilância recorrente e sensibilização alérgica aos 2 anos
(Verhulst et al., 2008)	Asma: Papel da microbiota	↓ <i>Clostridium difficile</i> nas fezes, no primeiro mês de vida, associada a um risco aumentado sibilância recorrente aos 2 anos
(Kalliomaki et al., 2008)	Obesidade: Papel da microbiota	Excesso de peso aos 7 anos associado a maior número de <i>Staphylococcus Aureus</i> e a diminuição de <i>Bifidobacterium</i>
(Holguin et al., 2011)	Asma e obesidade e influência da idade	Crianças obesas com diagnóstico precoce de asma (<12 anos) com maior hiperreatividade das vias aéreas, maior utilização de corticosteróides orais, maior número de admissão hospitalar
(Lang et al., 2011)	Asma e obesidade e influência da idade	Redução da função pulmonar no subgrupo das crianças asmáticas, entre 6-11 anos, com obstrução das vias aéreas associada à obesidade
(Mai et al., 2003)	Asma e obesidade: influência na gravidade	Crianças com excesso de peso apresentam maior nº de episódios de sibilância nos 12 meses prévios
(Kattan et al., 2010; Michelson et al., 2009)	Asma e obesidade: influência na gravidade	IMC elevado associado a asma com maior número de sintomas e exacerbações
(Vargas et al., 2007)	Asma e obesidade: influência na gravidade	Aumento do IMC, em crianças asmáticas, associado a maior número de admissão hospitalar, recorrência ao serviço de urgência e limitação física

(Quinto et al., 2011)	Asma e obesidade: influência na gravidade e tratamento	Crianças com excesso de peso ou obesidade apresentam maior número de exacerbações, maior uso de beta-agonistas inalados e corticosteróides; associação linear entre aumento do percentil de IMC e a utilização de beta-agonistas inalados
(Carroll et al., 2006)	Asma e obesidade: influência na gravidade e tratamento	Durante exacerbações, crianças obesas necessitam de curso mais longo de oxigênio, albuterol contínuo e corticoterapia intravenosa
(Forno et al., 2011)	Asma e obesidade: influência no tratamento	Grupos com excesso de peso ou obesidade registam menor reversão de VEF1 nos primeiros 2 anos de estudo; ausência de redução do risco de recorrer ao serviço de urgência no grupo com excesso de peso ou obesidade

11. AGRADECIMENTOS

À Dra. Sónia Lemos

Aos meus pais e irmão

Ao Delfim

12. BIBLIOGRAFIA

- (2011). Vital Signs: Asthma Prevalence, Disease Characteristics, and Self-Management Education --- United States, 2001--2009 In.
- Albuquerque, R. V., Hayden, C. M., Palmer, L. J., Laing, I. A., Rye, P. J., Gibson, N. A., Burton, P. R., Goldblatt, J., and Lesouef, P. N. (1998). Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 28, 578-584.
- Antunes, A., and Moreira, P. (2011). [Prevalence of overweight and obesity in Portuguese children and adolescents]. *Acta medica portuguesa* 24, 279-284.
- Araki, S., Dobashi, K., Yamamoto, Y., Asayama, K., and Kusuhara, K. (2010). Increased plasma isoprostane is associated with visceral fat, high molecular weight adiponectin, and metabolic complications in obese children. *European journal of pediatrics* 169, 965-970.
- Aygun, A. D., Gungor, S., Ustundag, B., Gurgoze, M. K., and Sen, Y. (2005). Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators of inflammation* 2005, 180-183.
- Azad, M. B., and Kozyrskyj, A. L. (2012). Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. *Clinical & developmental immunology* 2012, 932072.
- Bacharier, L. B., Boner, A., Carlsen, K. H., Eigenmann, P. A., Frischer, T., Gotz, M., Helms, P. J., Hunt, J., Liu, A., Papadopoulos, N., *et al.* (2008). Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 63, 5-34.
- Backhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., and Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 15718-15723.
- Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 95, 115-128.
- Barros, R., Moreira, A., Fonseca, J., Moreira, P., Fernandes, L., de Oliveira, J. F., Delgado, L., and Castel-Branco, M. G. (2006). Obesity and airway inflammation in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 117, 1501-1502.
- Bergen, H. T., Cherlet, T. C., Manuel, P., and Scott, J. E. (2002). Identification of leptin receptors in lung and isolated fetal type II cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 27, 71-77.

- Beuther, D. A., and Sutherland, E. R. (2007). Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American journal of respiratory and critical care medicine* *175*, 661-666.
- Beuther, D. A., Weiss, S. T., and Sutherland, E. R. (2006). Obesity and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* *174*, 112-119.
- Braman, S. S. (2006). The global burden of asthma. *Chest* *130*, 4S-12S.
- Brooks, A. M., Byrd, R. S., Weitzman, M., Auinger, P., and McBride, J. T. (2001). Impact of low birth weight on early childhood asthma in the United States. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* *155*, 401-406.
- Brown, S. D., Baxter, K. M., Stephenson, S. T., Esper, A. M., Brown, L. A., and Fitzpatrick, A. M. (2012). Airway TGF-beta1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation. *The Journal of allergy and clinical immunology* *129*, 388-396, 396 e381-388.
- Buchvald, F., Baraldi, E., Carraro, S., Gaston, B., De Jongste, J., Pijnenburg, M. W., Silkoff, P. E., and Bisgaard, H. (2005). Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *The Journal of allergy and clinical immunology* *115*, 1130-1136.
- Carroll, C. L., Bhandari, A., Zucker, A. R., and Schramm, C. M. (2006). Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* *7*, 527-531.
- Castro-Giner, F., Kogevinas, M., Imboden, M., de Cid, R., Jarvis, D., Machler, M., Berger, W., Burney, P., Franklin, K. A., Gonzalez, J. R., *et al.* (2009). Joint effect of obesity and TNFA variability on asthma: two international cohort studies. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* *33*, 1003-1009.
- Castro-Rodriguez, J. A., Holberg, C. J., Morgan, W. J., Wright, A. L., and Martinez, F. D. (2001). Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *American journal of respiratory and critical care medicine* *163*, 1344-1349.
- Caudri, D., Wijga, A., Gehring, U., Smit, H. A., Brunekreef, B., Kerkhof, M., Hoekstra, M., Gerritsen, J., and de Jongste, J. C. (2007). Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA Birth Cohort. *American journal of respiratory and critical care medicine* *175*, 1078-1085.

- Celedon, J. C., Palmer, L. J., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., Wang, B., Fang, Z., and Xu, X. (2001). Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *American journal of respiratory and critical care medicine* *164*, 1835-1840.
- Chedevergne, F., Le Bourgeois, M., de Blic, J., and Scheinmann, P. (2000). The role of inflammation in childhood asthma. *Archives of disease in childhood* *82 Suppl 2*, II6-9.
- Chinn, S., and Rona, R. J. (2001). Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* *56*, 845-850.
- Christodoulopoulos, P., Leung, D. Y., Elliott, M. W., Hogg, J. C., Muro, S., Toda, M., Laberge, S., and Hamid, Q. A. (2000). Increased number of glucocorticoid receptor-beta-expressing cells in the airways in fatal asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* *106*, 479-484.
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., and Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* *320*, 1240-1243.
- Consilvio, N. P., Di Pillo, S., Verini, M., de Giorgis, T., Cingolani, A., Chiavaroli, V., Chiarelli, F., and Mohn, A. (2010). The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR, and airway inflammation in prepubertal children. *Pediatric pulmonology* *45*, 1103-1110.
- de Sousa, J. C., Santo, M. E., Colaco, T., Almada-Lobo, F., and Yaphe, J. (2011). Asthma in an urban population in Portugal: a prevalence study. *BMC public health* *11*, 347.
- del Rio-Navarro, B., Cisneros-Rivero, M., Berber-Eslava, A., Espinola-Reyna, G., and Sienna-Monge, J. (2000). Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. *Allergologia et immunopathologia* *28*, 5-11.
- Dewar, J., Wheatley, A., Wilkinson, J., Holgate, S. T., Thomas, N. S., Lio, P., Morton, N. E., and Hall, I. P. (1997). Association of the Gln 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism and IgE variability in asthmatic families. *Chest* *111*, 78S-79S.
- Elias, J. A., Zhu, Z., Chupp, G., and Homer, R. J. (1999). Airway remodeling in asthma. *The Journal of clinical investigation* *104*, 1001-1006.
- Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology* *115*, 911-919; quiz 920.
- Flaherman, V., and Rutherford, G. W. (2006). A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Archives of disease in childhood* *91*, 334-339.

- Ford, E. S. (2005). The epidemiology of obesity and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* *115*, 897-909; quiz 910.
- Ford, E. S., Mannino, D. M., Redd, S. C., Moriarty, D. G., and Mokdad, A. H. (2004). Determinants of quality of life among people with asthma: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* *41*, 327-336.
- Forno, E., Lescher, R., Strunk, R., Weiss, S., Fuhlbrigge, A., and Celedon, J. C. (2011). Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *The Journal of allergy and clinical immunology* *127*, 741-749.
- Gallistl, S., Sudi, K. M., Aigner, R., and Borkenstein, M. (2001). Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* *25*, 1640-1643.
- Gibson, P. G., Simpson, J. L., and Saltos, N. (2001). Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma : evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* *119*, 1329-1336.
- Gilliland, F. D., Berhane, K., Islam, T., McConnell, R., Gauderman, W. J., Gilliland, S. S., Avol, E., and Peters, J. M. (2003). Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *American journal of epidemiology* *158*, 406-415.
- Gold, D. R., Damokosh, A. I., Dockery, D. W., and Berkey, C. S. (2003). Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatric pulmonology* *36*, 514-521.
- Gosset, P., Tscopoulos, A., Wallaert, B., Joseph, M., Capron, A., and Tonnel, A. B. (1992). Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production by human mononuclear phagocytes from allergic asthmatics after IgE-dependent stimulation. *The American review of respiratory disease* *146*, 768-774.
- Guler, N., Kirelerli, E., Ones, U., Tamay, Z., Salmayenli, N., and Darendeliler, F. (2004). Leptin: does it have any role in childhood asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology* *114*, 254-259.
- Hall, I. P., Wheatley, A., Wilding, P., and Liggett, S. B. (1995). Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* *345*, 1213-1214.

- Hallstrand, T. S., Fischer, M. E., Wurfel, M. M., Afari, N., Buchwald, D., and Goldberg, J. (2005). Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *The Journal of allergy and clinical immunology* *116*, 1235-1241.
- Hauspie, R. C., Gyenis, G., Alexander, F., Simon, G., Susanne, C., and Madach, A. (1979). Heights and weights of Hungarian and Belgian asthmatic boys. *Human biology* *51*, 507-521.
- Haynes, W. G., Morgan, D. A., Walsh, S. A., Mark, A. L., and Sivitz, W. I. (1997). Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *The Journal of clinical investigation* *100*, 270-278.
- Hediger, M. L., Overpeck, M. D., Kuczmarski, R. J., McGlynn, A., Maurer, K. R., and Davis, W. W. (1998). Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. *Pediatrics* *102*, E60.
- Hediger, M. L., Overpeck, M. D., McGlynn, A., Kuczmarski, R. J., Maurer, K. R., and Davis, W. W. (1999). Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics* *104*, e33.
- Hibbert, M., Lannigan, A., Raven, J., Landau, L., and Phelan, P. (1995). Gender differences in lung growth. *Pediatric pulmonology* *19*, 129-134.
- Holguin, F., Blecker, E. R., Busse, W. W., Calhoun, W. J., Castro, M., Erzurum, S. C., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B., Israel, E., Jarjour, N. N., *et al.* (2011). Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *The Journal of allergy and clinical immunology* *127*, 1486-1493 e1482.
- Huang, F., del-Rio-Navarro, B. E., Monge, J. J., Torres Alcantara, S., Ontiveros, J. A., Olivos, E. N., Martinez de Castro, N. G., Zhao, L., and Hong, E. (2008). Endothelial activation and systemic inflammation in obese asthmatic children. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* *29*, 453-460.
- Huang, S. L., Shiao, G., and Chou, P. (1999). Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* *29*, 323-329.
- Jang, A. S., Lee, J. H., Park, S. W., Shin, M. Y., Kim, D. J., and Park, C. S. (2006). Severe airway hyperresponsiveness in school-aged boys with a high body mass index. *The Korean journal of internal medicine* *21*, 10-14.
- Jartti, T., Saarikoski, L., Jartti, L., Lisinen, I., Jula, A., Huupponen, R., Viikari, J., and Raitakari, O. T. (2009). Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* *64*, 770-777.

- Kalliomaki, M., Collado, M. C., Salminen, S., and Isolauri, E. (2008). Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American journal of clinical nutrition* 87, 534-538.
- Karimi, K., Inman, M. D., Bienenstock, J., and Forsythe, P. (2009). Lactobacillus reuteri-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *American journal of respiratory and critical care medicine* 179, 186-193.
- Kattan, M., Kumar, R., Bloomberg, G. R., Mitchell, H. E., Calatroni, A., Gergen, P. J., Kerckmar, C. M., Visness, C. M., Matsui, E. C., Steinbach, S. F., *et al.* (2010). Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *The Journal of allergy and clinical immunology* 125, 584-592.
- Kicic, A., Sutanto, E. N., Stevens, P. T., Knight, D. A., and Stick, S. M. (2006). Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 174, 1110-1118.
- Kim, K. W., Shin, Y. H., Lee, K. E., Kim, E. S., Sohn, M. H., and Kim, K. E. (2008). Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 19, 535-540.
- Kopel, S. J., Walders-Abramson, N., McQuaid, E. L., Seifer, R., Koinis-Mitchell, D., Klein, R. B., Wamboldt, M. Z., and Fritz, G. K. (2010). Asthma symptom perception and obesity in children. *Biological psychology* 84, 135-141.
- Kuczumski, R. J., Ogden, C. L., Guo, S. S., Grummer-Strawn, L. M., Flegal, K. M., Mei, Z., Wei, R., Curtin, L. R., Roche, A. F., and Johnson, C. L. (2002). 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital and health statistics Series 11, Data from the national health survey*, 1-190.
- Lang, J. E., Hossain, J., Dixon, A. E., Shade, D., Wise, R. A., Peters, S. P., and Lima, J. J. (2011). Does age impact the obese asthma phenotype? Longitudinal asthma control, airway function, and airflow perception among mild persistent asthmatics. *Chest* 140, 1524-1533.
- Latourelle, J., Fabry, B., and Fredberg, J. J. (2002). Dynamic equilibration of airway smooth muscle contraction during physiological loading. *J Appl Physiol* 92, 771-779.
- Lazarus, R., Colditz, G., Berkey, C. S., and Speizer, F. E. (1997). Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children. *Pediatric pulmonology* 24, 187-194.

- Leung, T. F., Li, C. Y., Lam, C. W., Au, C. S., Yung, E., Chan, I. H., Wong, G. W., and Fok, T. F. (2004). The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* *15*, 344-350.
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., and Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* *444*, 1022-1023.
- Li, A. M., Chan, D., Wong, E., Yin, J., Nelson, E. A., and Fok, T. F. (2003). The effects of obesity on pulmonary function. *Archives of disease in childhood* *88*, 361-363.
- Litonjua, A. A., Sparrow, D., Celedon, J. C., DeMolles, D., and Weiss, S. T. (2002). Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* *57*, 581-585.
- Loffreda, S., Yang, S. Q., Lin, H. Z., Karp, C. L., Brengman, M. L., Wang, D. J., Klein, A. S., Bulkley, G. B., Bao, C., Noble, P. W., *et al.* (1998). Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* *12*, 57-65.
- Lotz, M., Gutle, D., Walther, S., Menard, S., Bogdan, C., and Hornef, M. W. (2006). Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells. *The Journal of experimental medicine* *203*, 973-984.
- Lovett, C. J., Whitehead, B. F., and Gibson, P. G. (2007). Eosinophilic airway inflammation and the prognosis of childhood asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* *37*, 1594-1601.
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., and Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation* *117*, 175-184.
- Ly, N. P., Litonjua, A., Gold, D. R., and Celedon, J. C. (2011). Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *The Journal of allergy and clinical immunology* *127*, 1087-1094; quiz 1095-1086.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., Ranganathan, S., and *et al.* (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine* *1*, 1155-1161.
- Mai, X. M., Bottcher, M. F., and Leijon, I. (2004). Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* *15*, 523-530.

- Mai, X. M., Nilsson, L., Axelson, O., Braback, L., Sandin, A., Kjellman, N. I., and Bjorksten, B. (2003). High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase II. *Acta Paediatr* 92, 1144-1148.
- Mandhane, P. J., Greene, J. M., Cowan, J. O., Taylor, D. R., and Sears, M. R. (2005). Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *American journal of respiratory and critical care medicine* 172, 45-54.
- Matricardi, P. M., Gruber, C., Wahn, U., and Lau, S. (2007). The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 37, 476-484.
- Meirhaeghe, A., Helbecque, N., Cottel, D., and Amouyel, P. (1999). Beta2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. *Lancet* 353, 896.
- Melen, E., Himes, B. E., Brehm, J. M., Boutaoui, N., Klanderman, B. J., Sylvia, J. S., and Lasky-Su, J. (2010). Analyses of shared genetic factors between asthma and obesity in children. *The Journal of allergy and clinical immunology* 126, 631-637 e631-638.
- Michelson, P. H., Williams, L. W., Benjamin, D. K., and Barnato, A. E. (2009). Obesity, inflammation, and asthma severity in childhood: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 103, 381-385.
- Montuschi, P., Corradi, M., Ciabattini, G., Nightingale, J., Kharitonov, S. A., and Barnes, P. J. (1999). Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 160, 216-220.
- Morgan, D. A., Anderson, E. A., and Mark, A. L. (1995). Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats. *Hypertension* 25, 834-838.
- Murphy, A., Tantisira, K. G., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Klanderman, B. J., Lake, S., Weiss, S. T., and Celedon, J. C. (2009). PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma. *American journal of human genetics* 85, 87-96.
- Nascimento, H., Rocha, S., Rego, C., Mansilha, H. F., Quintanilha, A., Santos-Silva, A., and Belo, L. (2010). Leukocyte Count versus C-Reactive Protein Levels in Obese Portuguese Patients Aged 6-12 Years Old. *The open biochemistry journal* 4, 72-76.

- Ogden, C. L., Carroll, M. D., Kit, B. K., and Flegal, K. M. (2012). Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 307, 483-490.
- Ogden, C. L., Flegal, K. M., Carroll, M. D., and Johnson, C. L. (2002). Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 288, 1728-1732.
- Peckham, C., and Butler, N. (1978). A national study of asthma in childhood. *Journal of epidemiology and community health* 32, 79-85.
- Penders, J., Thijs, C., van den Brandt, P. A., Kummeling, I., Snijders, B., Stelma, F., Adams, H., van Ree, R., and Stobberingh, E. E. (2007). Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 56, 661-667.
- Peters-Golden, M., Swern, A., Bird, S. S., Hustad, C. M., Grant, E., and Edelman, J. M. (2006). Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 27, 495-503.
- Peters, J. I., McKinney, J. M., Smith, B., Wood, P., Forkner, E., and Galbreath, A. D. (2011). Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 106, 30-35.
- Pianos, P. T., and Davis, H. S. (2004). Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics* 113, e225-229.
- Quinto, K. B., Zuraw, B. L., Poon, K. Y., Chen, W., Schatz, M., and Christiansen, S. C. (2011). The association of obesity and asthma severity and control in children. *The Journal of allergy and clinical immunology* 128, 964-969.
- Ravelli, G. P., Stein, Z. A., and Susser, M. W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *The New England journal of medicine* 295, 349-353.
- Reinehr, T., Stoffel-Wagner, B., Roth, C. L., and Andler, W. (2005). High-sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, and cardiovascular risk factors before and after weight loss in obese children. *Metabolism: clinical and experimental* 54, 1155-1161.
- Robinson, D. S. (2009). Regulatory T cells and asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 39, 1314-1323.

- Roseboom, T., de Rooij, S., and Painter, R. (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early human development* 82, 485-491.
- Rosmond, R., Chagnon, Y. C., Holm, G., Chagnon, M., Perusse, L., Lindell, K., Carlsson, B., Bouchard, C., and Bjorntorp, P. (2000). A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obesity research* 8, 211-218.
- Sbarbati, A., Osculati, F., Silvagni, D., Benati, D., Galie, M., Camoglio, F. S., Rigotti, G., and Maffei, C. (2006). Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. *Pediatrics* 117, 220-223.
- Schachter, L. M., Salome, C. M., Peat, J. K., and Woolcock, A. J. (2001). Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 56, 4-8.
- Schwarzenberg, S. J., and Sinaiko, A. R. (2006). Obesity and inflammation in children. *Paediatric respiratory reviews* 7, 239-246.
- Shin, J. H., Kim, J. H., Lee, W. Y., and Shim, J. Y. (2008a). The expression of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells. *Yonsei medical journal* 49, 804-810.
- Shin, J. Y., Kim, S. Y., Jeung, M. J., Eun, S. H., Woo, C. W., Yoon, S. Y., and Lee, K. H. (2008b). Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 21, 23-29.
- Shore, S. A. (2008). Obesity and asthma: possible mechanisms. *The Journal of allergy and clinical immunology* 121, 1087-1093; quiz 1094-1085.
- Shore, S. A. (2010). Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol* 108, 735-743.
- Shore, S. A., and Johnston, R. A. (2006). Obesity and asthma. *Pharmacology & therapeutics* 110, 83-102.
- Shore, S. A., Rivera-Sanchez, Y. M., Schwartzman, I. N., and Johnston, R. A. (2003). Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol* 95, 938-945.
- Shore, S. A., Schwartzman, I. N., Mellema, M. S., Flynt, L., Imrich, A., and Johnston, R. A. (2005). Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *The Journal of allergy and clinical immunology* 115, 103-109.
- Shore, S. A., Terry, R. D., Flynt, L., Xu, A., and Hug, C. (2006). Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *The Journal of allergy and clinical immunology* 118, 389-395.

- Soferman, R., Glatstein, M., Sivan, Y., and Weisman, Y. (2008). HsCRP levels: measurement of airway inflammation in asthmatic children. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 50, 12-16.
- Somerville, S. M., Rona, R. J., and Chinn, S. (1984). Obesity and respiratory symptoms in primary school. *Archives of disease in childhood* 59, 940-944.
- Sood, A., Ford, E. S., and Camargo, C. A., Jr. (2006). Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 61, 300-305.
- Spathopoulos, D., Paraskakis, E., Trypsianis, G., Tsalkidis, A., Arvanitidou, V., Emporiadou, M., Bouros, D., and Chatzimichael, A. (2009). The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece. *Pediatric pulmonology* 44, 273-280.
- Sudo, N., Yu, X. N., Aiba, Y., Oyama, N., Sonoda, J., Koga, Y., and Kubo, C. (2002). An oral introduction of intestinal bacteria prevents the development of a long-term Th2-skewed immunological memory induced by neonatal antibiotic treatment in mice. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 32, 1112-1116.
- Szczepankiewicz, A., Breborowicz, A., Sobkowiak, P., and Popiel, A. (2009). Are genes associated with energy metabolism important in asthma and BMI? *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 46, 53-58.
- Tankersley, C. G., O'Donnell, C., Daood, M. J., Watchko, J. F., Mitzner, W., Schwartz, A., and Smith, P. (1998). Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol* 85, 2261-2269.
- Tantisira, K. G., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., and Fuhlbrigge, A. L. (2003). Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 58, 1036-1041.
- Tantisira, K. G., and Weiss, S. T. (2001). Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 56 *Suppl* 2, ii64-73.
- Thurlbeck, W. M. (1982). Postnatal human lung growth. *Thorax* 37, 564-571.
- To, T., Guan, J., Wang, C., Radhakrishnan, D., McLimont, S., Latycheva, O., and Gershon, A. S. (2012). Is large birth weight associated with asthma risk in early childhood? *Archives of disease in childhood* 97, 169-171.
- Torday, J. S., Sun, H., Wang, L., Torres, E., Sunday, M. E., and Rubin, L. P. (2002). Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 282, L405-410.

- Tsuchiya, T., Shimizu, H., Horie, T., and Mori, M. (1999). Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor. *European journal of pharmacology* 365, 273-279.
- Valle, M., Martos, R., Gascon, F., Canete, R., Zafra, M. A., and Morales, R. (2005). Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes & metabolism* 31, 55-62.
- van Gent, R., van der Ent, C. K., Rovers, M. M., Kimpen, J. L., van Essen-Zandvliet, L. E., and de Meer, G. (2007). Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 119, 591-596.
- Vargas, P. A., Perry, T. T., Robles, E., Jo, C. H., Simpson, P. M., Magee, J. M., Feild, C. R., Hakkak, R., Carroll, P. A., and Jones, S. M. (2007). Relationship of body mass index with asthma indicators in head start children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 99, 22-28.
- Verhulst, S. L., Vael, C., Beunckens, C., Nelen, V., Goossens, H., and Desager, K. (2008). A longitudinal analysis on the association between antibiotic use, intestinal microflora, and wheezing during the first year of life. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 45, 828-832.
- Vicente PM, R. T., Silva AM, Tzer TS, Barros H (1995). Prevalência de asma em estudantes das escolas secundárias portuguesas. *Arquivos de Medicina* 9.
- Wang, T. N., Lin, M. C., Wu, C. C., Huang, M. S., Leung, S. Y., Huang, C. C., Ho, P. S., and Ko, Y. C. (2011). Role of gender disparity of circulating high-sensitivity C-reactive protein concentrations and obesity on asthma in Taiwan. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 41, 72-77.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., and Ferrante, A. W., Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 112, 1796-1808.
- Weiss, S. T. (2005). Obesity: insight into the origins of asthma. *Nature immunology* 6, 537-539.
- Weiss, S. T., and Shore, S. (2004). Obesity and asthma: directions for research. *American journal of respiratory and critical care medicine* 169, 963-968.

- Xuan, W., Marks, G. B., Toelle, B. G., Belousova, E., Peat, J. K., Berry, G., and Woolcock, A. J. (2002). Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. *Thorax* 57, 104-109.
- Yu, S., Bruce, D., Froicu, M., Weaver, V., and Cantorna, M. T. (2008). Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8alphaalpha intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 20834-20839.
- Zeyda, M., Farmer, D., Todoric, J., Aszmann, O., Speiser, M., Gyori, G., Zlabinger, G. J., and Stulnig, T. M. (2007). Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)* 31, 1420-1428.
- Zhao, Y., Wang, S. F., Mu, M., and Sheng, J. (2012). Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. *European journal of pediatrics*.