

Obesidade e Asma - um capítulo à parte

Obesity and Asthma - a separate chapter.

Resumo



Renato Azambuja

Médico pneumologista; Mestre em ciências médicas pela UERJ; Professor de pneumologia na Faculdade Mar Atlântico

E-mail: renatoazambuja@gmail.com

Asma e obesidade são duas condições crônicas inflamatórias altamente prevalentes que frequentemente coexistem, com indivíduos obesos apresentando incidência significativamente maior de asma comparada aos eutróficos. Essa associação é bidirecional e demonstra dimorfismo sexual, com mulheres obesas apresentando maiores taxas de asma que homens obesos. A fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos sobrepostos, incluindo inflamação sistêmica crônica de baixo grau mediada por adipocinas e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , leptina), vias inflamatórias T2 mediadas e fatores mecânicos relacionados à redução da capacidade residual funcional. Asmáticos obesos apresentam manifestações clínicas mais graves, incluindo menor função pulmonar basal, taxas aumentadas de exacerbações (50% maior que pacientes eutróficos), maiores taxas de hospitalização (2 a 4 vezes maior) e maior suscetibilidade a infecções respiratórias. Adicionalmente, exibem resposta reduzida aos tratamentos padrão da asma, incluindo beta-agonistas de curta duração, corticoides inalados e possivelmente terapias biológicas. O manejo desses pacientes requer abordagem multifatorial englobando perda ponderal (redução de apenas 5% melhora o controle da asma), atividade física aeróbica com efeitos anti-inflamatórios independentes da perda de peso, intervenções dietéticas ricas em frutas e vegetais, e opções farmacológicas. Notavelmente, os agonistas do receptor de GLP-1 emergiram como agentes terapêuticos promissores, demonstrando benefícios no controle da asma e redução de peso em pacientes asmáticos obesos diabéticos e não diabéticos, através de mecanismos que podem se estender além da perda de peso isoladamente. A cirurgia bariátrica representa uma opção para pacientes que falham em intervenções de estilo de vida e medicamentosas, mostrando redução significativa de exacerbações de asma. Essas abordagens terapêuticas emergentes oferecem novas perspectivas para melhor controle clínico nessa população de pacientes desafiadora.

Palavras-chave: Obesidade; Agonistas do receptor de GLP-1; Inflamação T2; Adipocinas; Função pulmonar; Intervenções para perda de peso.

Abstract

Asthma and obesity are two highly prevalent chronic inflammatory conditions that frequently coexist, with obese individuals presenting a significantly higher incidence of asthma compared to eutrophic counterparts. This association is bidirectional and demonstrates sexual dimorphism, with obese women showing higher asthma rates than obese men. The pathophysiology involves multiple overlapping mechanisms, including chronic systemic low-grade inflammation mediated by adipokines and pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , leptin), T2-mediated inflammatory pathways, and mechanical factors related to reduced functional residual capacity. Obese asthmatics present more severe clinical manifestations, including lower baseline pulmonary function, increased exacerbation rates (50% higher than eutrophic patients), higher hospitalization rates (2-4 times greater), and greater susceptibility to respiratory infections. Additionally, they exhibit reduced responsiveness to standard asthma treatments, including short-acting beta-agonists, inhaled corticosteroids, and possibly biological therapies. Management of these patients requires a multifaceted approach encompassing weight loss (even 5% reduction improves asthma control), aerobic physical activity with anti-inflammatory effects independent of weight loss, dietary interventions rich in fruits and vegetables, and pharmacological options. Notably, GLP-1 receptor agonists have emerged as promising therapeutic agents, demonstrating benefits in asthma control and weight reduction in both diabetic and non-diabetic obese asthmatic patients, through mechanisms that may extend beyond weight loss alone. Bariatric surgery represents an option for patients failing lifestyle and medical interventions, showing significant reduction in asthma exacerbations. These emerging therapeutic approaches offer new perspectives for improved clinical control in this challenging patient population.

Keywords: Obesity; GLP-1 receptor agonists; T2 inflammation; Adipokines; Pulmonary function; Weight loss interventions.



Introdução

A asma é uma doença de elevada prevalência, estando estimados cerca de 300 milhões de indivíduos asmáticos no mundo¹. Ao mesmo tempo, vivemos em uma era em que a obesidade, e suas condições associadas, se manifesta como grande causa global de morbidade. Ter sobrepeso ou obesidade constitui o quinto maior fator de risco mundial para mortalidade^{2,3}. No Brasil, a obesidade, cuja definição clássica se baseia em um índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, está presente em 40% dos adultos e 21% das crianças e adolescentes. É classificado como tendo sobrepeso os indivíduos que tem IMC entre 25 e 29,9.

Em 1999, Camargo e colaboradores demonstraram, numa coorte de enfermeiras americanas, que aquelas que se apresentam com obesidade tinham um risco 3 vezes maior de desenvolver asma quando comparado às eutróficas, durante um acompanhamento de 4 anos⁴. Esses achados foram corroborados numa grande meta-análise que sugeriu uma incidência 50% maior de asma em indivíduos com sobrepeso e obesidade comparativamente a controles eutróficos⁵.

A relação entre obesidade e asma é bidirecional: a obesidade pode desencadear a asma, e a asma pode contribuir para o ganho de peso. Além disso, há diferenças significativas entre os sexos—mulheres obesas têm taxas de asma mais altas (14,6%) do que homens obesos (7,1%)⁶.

Fisiopatologia

Tanto asma quanto obesidade podem ser definidas como doenças inflamatórias. Do ponto de vista evolutivo, o envolvimento de células adiposas na resposta inflamatória já estava presente em animais invertebrados. Nos insetos, a resposta imunológica inata é mediada em grande parte por um órgão denominado corpo gorduroso⁷. Suas células adiposas apresentam receptores para constituintes das paredes celulares de fungos e de bactérias. Ao entrarem em contato com os mesmos, tais receptores promovem o início de uma cascata de sinalização regida pelo fator nuclear κB (NF- κB) levando à secreção de peptídeos bactericidas além da ativação de outros mecanismos de defesa⁸. Nos seres humanos, a secreção de moléculas de fase aguda é



exercida principalmente pelos hepatócitos, todavia, os adipócitos também tem o seu papel nesta função. Foi demonstrado que os adipócitos humanos respondem a estímulos infecciosos e inflamatórios induzindo à expressão e secreção de diversas moléculas de fase aguda, incluindo TNF- α , inibidor da ativação de plasminogênio (PAI-1), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-15, haptoglobina, prostaglandina E2 entre outros, além de moduladores inflamatórios potenciais como leptina, adiponectina e resistina⁹.

A obesidade também está envolvida em estados inflamatórios fora de circunstâncias infecciosas. Particularmente a obesidade visceral, resulta em um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo grau, caracterizado por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no sangue, como interleucina IL-6, a IL-1, o fator de necrose tumoral- α e a leptina¹⁰. O aumento dos níveis de IL-6 no sangue, por sua vez, está associado a formas mais graves de asma, incluindo menor função pulmonar, piores sintomas e maior taxa de exacerbações^{9,10}. Pacientes com altos níveis de IL-6 também apresentam características da disfunção metabólica, como hipertensão, diabetes e IMC elevado¹⁰. A partir daí surge outro mecanismo de agravamento da asma, a disfunção metabólica associada.

As vias inflamatórias mediadas pelos linfócitos T2 são bem conhecidas na asma. Fisiologicamente essas vias inflamatórias tem um importante papel no controle de infestação por helmintos e também desempenham um papel de regulação metabólica. A IL-33, por exemplo, é um forte indutor de inflamação T2. Esta citocina foi encontrada originalmente no epitélio brônquico¹¹ e é encontrada em níveis aumentados quando os brônquios estão inflamados¹². A IL33 também estimula linfócitos T2 presentes dos tecidos adiposos a secretar IL-5, promovendo a maior concentração de eosinófilos e de macrófagos com ativação alternativa (macrófagos M2) nesses tecidos^{13,14}. Esses macrófagos de fenótipo alternativo, cuja ativação se da na presença de citocinas T2 (como a IL-4 e a IL-13), tem uma função distinta daqueles com ativação clássica. Em vez de participarem no reconhecimento e eliminação de bactérias, passam a atuar no combate a parasitas e também na manutenção da homeostase do tecido adiposo visceral, mediando mecanismo como lipólise, sensibilidade à insulina e termogênese^{13,15,16}. De certa forma, esses mecanismos sugerem que a resposta inflamatória T2 pode ter um papel protetor no desenvolvimento da obesidade.

O conhecimento a respeito de outros efeitos metabólicos da IL-33 sugeriu a possibilidade de que sua redução em pacientes asmáticos, como resultado do tratamento anti-inflamatório com corticoesteroides ou medicações biológicas que redução a inflamação T2, pode estar relacionada a certos elementos presentes na síndrome metabólica. A IL-33 atua no sentido de estimular a termogênese, podendo contribuir como mecanismo de proteção para a obesidade. Neste sentido, o tratamento da asma pode piorar a obesidade e a síndrome metabólica. E isto não apenas pelos conhecidos efeitos metabólicos dos corticoesteroides no acúmulo de lipídeos nos tecidos adiposos, mas também através na inibição da IL-33. Tal efeito poderia se dar não apenas com o uso de corticoesteroides sistêmicos, mas também com corticoterapia inalatória e com uso de terapia biológica.

Além das vias inflamatórias T2, asma e obesidade também se relacionam através de mecanismos mecânicos, nutricionais e comportamentais. Do ponto de vista farmacológico, obesos asmáticos tem pior resposta aos corticoides inalados em função de uma depuração mais rápida e pior absorção da medicação^{17,18}. Também é possível que a inflamação T1, sabidamente aumentada nos obesos^{19,20}, também possa contribuir como um mecanismo inflamatório adicional para piorar a inflamação brônquica nos obesos asmáticos. Porém os mecanismos associados a esta associação são menos conhecidos. Uma hipótese é que os efeitos metabólicos da obesidade na imunidade e o aumento da inflamação T1 possam exercer uma disfunção imunológica nas vias aéreas, através da disfunção dos linfócitos T citotóxicos (tanto linfócitos T CD8 como natural killers). Essa hipótese ganhou força com a constatação de que os obesos apresentam maior risco de desenvolver formas graves de infecções respiratórias virais, como por exemplo pelo COVID-19 e influenza^{21,22}. Como também foi demonstrado que a obesidade e a síndrome metabólica aumentam o risco de exacerbações em asma^{23,24}, é possível que essa maior suscetibilidade às infecções virais seja responsável pela maior incidência de exacerbações.

Finalmente, existem aspectos não inflamatórios que também são relevantes na associação asma e obesidade. A carga de tecido adiposo acumulado no abdome e na cavidade torácica diminuem a capacidade residual funcional. Em função de um fenômeno fisiológico denominado interdependência, quando os volumes pulmonares estão reduzidos, o mesmo acontece com o diâmetro das vias aéreas²⁵. E sabemos, pela

lei de Poiseuille, que qualquer redução no raio de um brônquio eleva sua resistência a quarta potência²⁵. Assim, respirar em volumes pulmonares diminuídos aumenta o trabalho respiratório.

Manifestações clínicas e comorbidades

Comparativamente a seus pares eutróficos, os asmáticos obesos tem algumas características de maior gravidade. Apresentam, por exemplo, uma menor função pulmonar basal²⁶, o que lhes deixa mais suscetíveis a exacerbações, pois tem uma menor reserva funcional, de maneira que os impactos de perdas agudas de função pulmonar (em infecções respiratórias, por exemplo) são mais significativos. O risco de exacerbações, de fato, é 50% maior que nos eutróficos²⁷ e a incidência de hospitalizações é 2 a 4 vezes maior^{28,29}. Entre os hospitalizados, o risco de necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internação são maiores nos obesos³⁰. Os pacientes de maior IMC também tem um pior controle de sintomas e uso de medicação de resgate³¹. Embora, nesse caso, possa ser difícil identificar se os sintomas de limitação funcional são realmente causados pela asma, havendo a possibilidade de que, ao menos em parte, esses pacientes recorram a medicação de resgate sem que seja a asma a principal responsável pela limitação funcional naquele momento.

Obesos asmáticos tem maior risco de infecções respiratórias³², havendo, por exemplo, maior incidência de infecção por influenza, e maior risco de influenza grave³³. Em crianças asmáticas, a obesidade se mostrou um fator de risco para menor função pulmonar após a infecção pelo COVID19³⁴.

Pacientes obesos com asma têm um maior número de comorbidades relacionadas à obesidade em comparação com pacientes magros, algumas das quais podem impactar significativamente a asma. As comorbidades relevantes incluem gastroesofágica refluxo, apneia obstrutiva do sono e depressão. O refluxo gastroesofágico (DRGE) pode contribuir para uma asma mal controlada em alguns pacientes, mas não há dados convincentes de que este seja o caso em pacientes obesos com asma. Um estudo com pacientes asmáticos-obesos, sem sintomas de DRGE, a constatação de refluxo ácido por pHmetria não teve associação com pior controle da asma de maneira que não se deve realizar tratamentos empíricos para DRGE em obesos-

asmáticos sem sintomas desta comorbidade³⁵. A apneia obstrutiva do sono é mais prevalente em obesidade e pode estar associada a um controle deficiente da asma e piores desfechos clínicos³⁶. A depressão é outra comorbidade aumentada em obesos com possível efeito de pior controle na asma³⁷. Em geral, pacientes obesos com asma também têm comorbidades encontradas em pacientes com asma magros, como a rinite alérgica e polipose nasal, embora não tenhamos evidências de que a obesidade piores essas condições, em particular.

Considerações relativas a tratamentos

Em ambas as trilhas de tratamento propostas pelo GINA³⁸, o uso da medicação de resgate constitui um importante pilar no plano de tratamento de qualquer indivíduo asmático. No entanto, os pacientes obesos respondem pior aos broncodilatadores, sendo constatado um menor incremento de VEF₁ após o uso de beta agonistas de curta duração comparativamente aos pacientes eutróficos³⁹. Muitos estudos também demonstraram uma menor resposta aos corticoides inalados (CIs), seja isoladamente, seja em associação a um beta agonista de longa duração (LABAs)^{40,41,42}. A resposta a antimuscarínicos de longa duração (LAMA), entretanto, parece ser similar a dos pacientes eutróficos, ao menos no que diz respeito a ganho de função pulmonar⁴³. Curiosamente, obesos asmáticos em uso de xantinas tiveram uma maior taxa de exacerbações comparativamente ao grupo placebo⁴⁰.

Foram aventadas diferentes explicações para essa menor resposta aos tratamentos tradicionais pelos obesos-asmáticos. Possíveis mecanismos incluem menor fenótipo T2 nesses indivíduos^{41,44}, diferentes padrões ventilatórios nos obesos levando a mudanças farmacocinéticas que reduzem o depósito da medicação inalada na via aérea⁴² e mudanças bioquímicas que diminuem os efeitos anti-inflamatórios dos corticoides⁴⁵.

Em relação ao tratamento biológico, não foram realizados estudos prospectivos randomizados específicos para a poluição obesa-asmática. Dados de estudos retrospectivos sugerem que os obesos com asma grave e fenótipo T2 também se beneficiam de terapias com drogas anti IL5/IL5R, anti-IgE e anti IL4R, embora seja possível que haja uma menor magnitude de resposta seja em controle de sintomas seja em redução de exacerbações^{46,47,48}. Um desses estudos demonstrou redução do percentual

de eosinófilos no escarro induzido, apenas no grupo de pacientes não obesos, indicando um possível pior efeito em controle da inflamação T2 de via aérea nos obesos asmáticos⁴⁶. Também houve um estudo em que não se demonstrou benefício com uso de omalizumab em pacientes com obesidade e asma grave alérgica⁴⁹.

Uma das dificuldades na avaliação T2 nos obesos-asmáticos reside no fato de que a própria obesidade interfere nos biomarcadores utilizados em sua avaliação. Assim sendo, mudanças metabólicas existentes no obeso podem modificar o nível sérico de eosinófilos^{14,50,51}. A fração exalada de óxido nítrico (FENO) também está alterada em pessoas obesas⁵².

Existe um efeito adverso potencial nas terapias anti-inflamação T2 em se agravar a obesidade. Foi demonstrado em modelos murinos que as citocinas envolvidas na resposta T2 podem prevenir a obesidade, e que o seu bloqueio farmacológico poderia levar a aumento de peso^{14,53}. Por outro lado, o uso de corticoides sistêmicos claramente aumenta a obesidade. Ao prevenir exacerbações e reduzir a necessidade de corticoide sistêmico oral de manutenção, as terapias biológicas também podem contribuir para a melhora do peso corporal nos asmáticos graves, ao reduzir a carga de corticoide sistêmico a qual eles são submetidos.

Uma perda ponderal de 5% em obesos asmáticos já é suficiente para se alcançar alguma melhora no controle da asma⁵⁴ além de auxiliar no controle de possíveis comorbidades (sejam elas relacionadas ou não à asma). Entretanto, se obter uma perda ponderal significativa - e manter essa perda ao longo do tempo - configura um desafio para qualquer pessoa acima do peso, para os asmáticos em especial, existe a dificuldade adicional da limitação que sua doença respiratória pode eventualmente impor na prática de exercícios físicos. As vezes esses pacientes não conseguem sustentar um exercício aeróbico até o limiar anaeróbico - estado metabólico onde o gasto energético é mais intenso, levando a uma melhor contribuição para o déficit calórico necessário para se perder peso⁵⁵. Essa dificuldade é ainda maior nos pacientes que apresentam acentuação da obstrução brônquica induzida pelo exercício. Ainda assim, em todos os pacientes (mesmo nos eutróficos) a prática regular de atividade física aeróbica deve ser recomendada, havendo inclusive evidências de que essa modalidade de atividade física alcança efeitos anti-inflamatórios nas vias aéreas independentemente de haver perda ponderal^{56,57}.

Os aspectos dietéticos no tratamento do obeso-asmático também não podem ser negligenciados. A obesidade, frequentemente é associada a uma dieta de baixa qualidade, que inclui grande quantidade de açúcar e alimentos processados, e poucas frutas, fibras e vegetais folhosos. Alguns estudos sugerem um possível benefício de algumas intervenções alimentares em desfechos ligados a asma, também independentes em relação a perda de peso⁵⁸. Uma dieta de má qualidade pode promover inflamação brônquica e reduzir a resposta a broncodilatadores⁵⁹, e uma dieta rica em frutas e vegetais pode reduzir a incidência de exacerbações⁶⁰. É possível que essas intervenções dietéticas consigam alterar outras variáveis metabólicas que tem impacto na asma, além da obesidade em si. Há indícios, por exemplo, que um aumento da resistência a insulina (avaliada pelo índice HOMA) pode resultar em queda do VEF₁⁶¹. Posteriormente foi verificado que a resistência a insulina é comum na asma e acarreta em piora do VEF₁ e pior resposta a broncodilatadores e esteroides.

Não se sabe se intervenções farmacológicas que interfiram na resistência insulina interferem na asma. De fato, redução de inflamação brônquica ou ganho de função pulmonar não são desfechos comumente usados em ensaios clínicos de drogas hipoglicemiantes. Alguns estudos pequenos, no entanto, apontaram certas tendências. Foi demonstrado, por exemplo, que em pacientes com asma e diabetes tipo 2 (DM2), o uso de metformina reduziu exacerbações, visitas ao pronto-socorro por eventos ligados à asma e hospitalizações causadas pela asma^{62,63,64}. Com as tiazolidinedionas, os resultados em melhora de desfecho de asma são controversos e há preocupações com efeitos adversos como ganho ponderal e tumor de bexiga^{65,66,67}. Um estudo observacional retrospectivo sugeriu uma modesta redução na incidência de asma em obesos com DM2 tratados com sulfoniluréias, mas hipoglicemia severa e efeitos adversos cardiovasculares constituem limitadores no seu uso⁶⁸. Estudos com inibidores da DPP-4 falharam em demonstrar benefícios no controle da asma em obesos-asmáticos diabéticos^{69,70}.

O uso crescente dos análogos de GLP-1, seja no tratamento da diabetes ou na obesidade, tem se mostrado promissor no controle de diversas comorbidades associadas à síndrome metabólica, obtendo sucesso em controlar glicemia, reduzir risco cardiovascular e promover perda ponderal⁷¹. O peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1 (GLP-1) estimula a secreção de insulina pelas células do pâncreas em estados de

hiperglicemia. Os análogos do GLP-1 promovem proliferação de células beta pancreáticas, estimulam a secreção de insulina e inibem a secreção de glucagon⁷². Além disso, contribuem para perda de peso ao induzir saciedade e lentificar o esvaziamento gástrico, o que leva a redução do aporte calórico dietético. Os análogos do GLP-1 tem potencial para atuar em muitas vias inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da asma comórbida aos obesos⁷³. Em modelos murinos, a administração desses medicamentos promoveu redução da IL-33, controle de inflamação eosinofílica e neutrofílica nas vias aéreas, redução de diversas citocinas relacionadas à inflamação T2, redução da produção de muco e menor hiper-reatividade de vias aéreas após estímulo com alérgenos fúngicos e antígenos virais^{74,75,76}.

Muitos estudos mostraram melhora em desfechos relacionados à asma em pacientes com DM2 e asma comórbida tratados com análogos de GLP-1. Um primeiro e pequeno estudo não controlado mostrou que após um ano de tratamento com liraglutida, os pacientes que perderam mais peso tiveram melhora dos sintomas da asma e menor taxa de exacerbações⁷⁷. Posteriormente, uma coorte retrospectiva que incluiu 5940 pacientes, mostrou que os pacientes com DM2 não controlado que iniciaram uso de análogo de GLP-1 tiveram menos exacerbações de asma em 6 meses do que os que acrescentaram ao seu tratamento uma sulfonilureia, inibidor de DPP-4, inibidor de SGLT-2 ou insulina⁷⁸. Albogami e colaboradores demonstraram numa coorte que incluiu cerca de 13.000 paciente diabéticos com doença pulmonar obstrutiva (essa série incluiu asmáticos e pacientes com DPOC) que o acréscimo de análogos de GLP-1 diminuiu a taxa de hospitalização por exacerbação da doença obstrutiva comparativamente ao início de inibidor de DPP-4⁷⁹. Os estudos citados até aqui foram realizados em pacientes com DM2, não sendo necessariamente obesos. Mas e quanto ao benefício dos análogos de GLP-1 em pacientes asmáticos obesos sem DM2? Também há indícios de benefício. Uma coorte retrospectiva que incluiu 10.111 obesos asmáticos tratados com análogos de GLP-1 apresentou melhor controle da asma e mais perda ponderal comparativamente a 50.555 obesos asmáticos do grupo controle (que não usou análogo de GLP-1). Aquele grupo apresentou também maior perda ponderal em relação a este⁸⁰.

Uma área de incerteza no que tange aos análogos de GLP-1 é o questionamento se os seus efeitos na asma se dão de forma independente da perda ponderal. De fato, os

pulmões apresentam a maior quantidade de receptores de GLP-1 de todo o organismo⁸¹ e as taxas de GLP-1 são maiores no lavado broncoalveolar do que no sangue^{82,83}. Embora este hormônio tenha sido descrito originalmente como oriundo das células neuroendócrinas intestinais, estes dados tornam plausível pensar que também pode ser produzido pelas células neuroendócrino pulmonares. O GLP-1 é uma molécula com capacidade anti-inflamatória. É sabido que o efeito anti-inflamatório dos corticosteroides na via aérea se da, em parte, através da transcrição gênica induzida pelo fator nuclear kappa B (NF-κB). Os análogos de GLP-1 reduzem os níveis séricos de TNF-alfa, proteína C reativa e de NF-κB⁸⁴. Interessante também notar que os eosinófilos de pacientes com asma alérgica expressam uma quantidade menor de receptores de GLP-1 do que os eosinófilos de não asmáticos⁸⁵. Estes dados sugerem que o efeito desses medicamentos na melhora da asma pode acontecer além da perda ponderal.

Nos pacientes que falham em perder peso a partir de mudanças de estilo de vida e terapias medicamentosas, as cirurgias bariátricas, em suas diferentes modalidades, podem constituir uma opção. De fato, assim como foi visto em outras comorbidades frequentemente associadas à obesidade, a cirurgia bariátrica consegue melhor o controle dos pacientes obesos-asmáticos^{86,87,88}. Em um estudo, houve redução significativa na incidência de exacerbações de asma nos dois anos que se seguiram à cirurgia bariátrica, comparativamente a dois anos prévios a ela⁸⁸.

Conclusões

Na asma associada a obesidade, existe um desafio terapêutico adicional, em função da pior resposta destes pacientes ao tratamento padrão da asma. A perda ponderal é um aspecto fundamental no tratamento mas que também envolve suas próprias dificuldades, uma vez que a obesidade é considerada uma doença crônica, progressiva e recidivante. Felizmente, novas opções de tratamento clínico, sobretudo com os análogos de GLP-1, tem trazido novas perspectivas para os pacientes obesos, com controle de muitas comorbidades ligadas à doença. Há sinais de que também a asma se beneficia dessas inovações terapêuticas, abrindo as portas do controle clínico para pacientes que até então não conseguiam chegar nesse patamar.

Referências

1. Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Bousquet JB, Canonica GW, Cruz AA, Kaliner M et al. State of World Allergy Report 2008: allergy and chronic respiratory diseases. WAO Journal 2008; Suppl 1:S4-17.
2. World Health Organization. Global Health Risks. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/.
- 3- Sung H, Siegel R.L, Torre L.A, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. CA Cancer J Clin. 2019;69(2):88–112.
4. Camargo C.A, Weiss S.T, Zhang S, Willett W.C, Speizer F.E. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med. 1999;159(21):2582–2588.
5. Beuther D.A, Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(7):661–666.
6. Contreras Z.A, Chen Z, Roumeliotaki T, et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. Eur Respir J. 2018;52(3).
7. Johnston R.A, Zhu M, Rivera-Sanchez Y.M, et al. Allergic airway responses in obese mice. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(7):650–658.
8. Jones R.L, Nzekwu M.-M.U. The effects of body mass index on lung volumes. Chest. 2006;130(3):827–833.
9. Lumeng C.N, Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2011;121(6):2111–2117.
10. Peters M.C, McGrath K.W, Hawkins G.A, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. Lancet Respir Med. 2016;4(7):574–584.
11. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. Journal of Inflammation 2011, 8-22
12. Haraldsen G, Balegh J, Pallheimer J et al. Interleukin-33 - cytokine of dual function or novel alarmin? Trends Immunol 2009, 30:227-233.
13. Wu D, Molofsky A.B, Liang H.-E, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. Science. 2011;332(6026):243–247.
14. Molofsky A.B, Nussbaum J.C, Liang H.-E, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. J Exp Med. 2013;210(3):535–549.
15. Cautivo K.M, Molofsky A.B. The skinny: pancreatic ILC2s promote insulin secretion. Immunity. 2017;47(5):812–814.
16. Peters M.C, Fahy J.V. Type 2 immune responses in obese individuals with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):633–634.

17. Goleva E, Covar R, Martin RJ, Leung DY. Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):357-60.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.013>.
18. Forno E, Lescher R, Strunk R, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):741-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.010>.
19. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions*. 2005;33(5):1078-1081.20-Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;71(1):92-100.
21. Morgan O.W, Bramley A, Fowlkes A, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*. 2010;5(3):e9694.
22. Guan W.-J, Ni Z.-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *N Engl J Med*. 2020.
23. Tang M, Henderson R.J, Holbrook J.T, et al. Does obesity increase respiratory tract infections in patients with asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):954-961 e6.
24. Wong-McGrath K, Denlinger L.C, Bleecker E.R, et al. Internet-based monitoring in the severe asthma research program identifies a subgroup of patients with labile asthma control. *Chest*. 2018;153(2):378-386.
25. West JB. *Fisiologia Respiratória - 6a edição*. Manole Ltda, 2002. Capítulo7, pág 98.
26. Peters U, Subramanian M, Chapman D.G, et al. BMI but not central obesity predisposes to airway closure during bronchoconstriction. *Respirology*. 2019;24(6):543-550.
27. Schatz M, Zeiger R.S, Zhang F, Chen W, Yang S.-J, Camargo C.A. Overweight/obesity and risk of seasonal asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):618-622.
28. Mosen D.M, Schatz M, Magid D.J, Camargo C.A. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):507-511.e6.
29. Holguin F, Bleecker E.R, Busse W.W, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1486-1493.e2.
30. Luthe S.K, Hirayama A, Goto T, Faridi M.K, Camargo C.A, Hasegawa K. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1936-1941.e4.
31. Quinto K.B, Zuraw B.L, Poon K.-Y.T, Chen W, Schatz M, Christiansen S.C. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):964-969.
32. Ubags N.D.J, Stapleton R.D, Vernooy J.H.J, et al. Hyperleptinemia is associated with impaired pulmonary host defense. *JCI Insight*. 2016;1(8).

33. Paich H.A, Sheridan P.A, Handy J, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 influenza A virus. *Obesity*. 2013;21(11):2377–2386.
34. Aytekin E, Sahiner U, Dal S, et al. Obesity is a risk factor for decrease in lung function after COVID-19 infection in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2022. Jul;57(7):1668-1676. doi: 10.1002/ppul.25949.
35. Dixon A.E, Clerisme-Beaty E.M, Sugar E.A, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma*. 2011;48(7):707–713.
36. Becerra M.B, Becerra B.J, Teodorescu M. Healthcare burden of obstructive sleep apnea and obesity among asthma hospitalizations: results from the U.S.-based Nationwide Inpatient Sample. *Respir Med*. 2016;117:230–236.
37. Kapadia S.G, Wei C, Bartlett S.J, et al. Obesity and symptoms of depression contribute independently to the poor asthma control of obesity. *Respir Med*. 2014;108(8):1100–1107.
38. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025. www.ginasthma.org.
39. Fingleton J, Travers J, Williams M, et al. Treatment responsiveness of phenotypes of symptomatic airways obstruction in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):601–609.
40. Dixon A.E, Shade D.M, Cohen R.I, et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma*. 2006;43(7):553–558.
41. Peters M.C, Kerr S, Dunican E.M, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):104–113 e14.
42. Goleva E, Covar R, Martin R.J, Leung D.Y.M. Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):357–360.e2.
43. Peters-Golden M, Swern A, Bird S.S, Hustad C.M, Grant E, Edelman J.M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27(3):495–503.
44. Moore W.C, Meyers D.A, Wenzel S.E, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323.
45. Sutherland E.R, Goleva E, Strand M, Beuther D.A, Leung D.Y.M. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):682–687.
46. Vanetti M, Ardesi F, Grossi S. Effects of biologics in obese severe asthmatic patients. *Eur Respir J* 2024; 64: Suppl. 68, PA4482
47. Brousse N. Biological therapy in severe asthma in obese patients: a comparative study with a non obese population. *Human health and pathology*. 2024. ffdumas-04614370f

48. Foer D, Seger D, Fiskio J. Asthma Biologics Utilization in Patients With Obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 ; 211:A5 259.
49. Sposato B, Scalese M, Milanese M, et al. Factors reducing omalizumab response in severe asthma. *Eur J Intern Med*. 2018;52:78–85.
50. Acland J.D, Gould A.H. Normal variation in the count of circulating eosinophils in man. *J Physiol (Lond)*. 1956;133(2):456–466.
51. Molofsky A.B, Liang H.-E, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243–247.
52. Holguin F, Comhair S.A.A, Hazen S.L, et al. An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):153–159.
53. Cautivo K.M, Molofsky A.B. The skinny: pancreatic ILC2s promote insulin secretion. *Immunity*. 2017;47(5):812–814.
54. Ma J, Strub P, Xiao L, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):1–11.
55. Gerow M, Bruner PJ. Exercise induced asthma. Statpearls. Treasure island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC. (2022).
56. Hansen ESH, Pitzner-Fabrizius A, Toennesen LL, Rasmussen HK, Hostrup M, Hellsten Y, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. (2020) 56(1):1–12. doi: 10.1183/13993003.00146-2020
57. Kuder MM, Clark M, Cooley C, Prieto-Centurion V, Danley A, Riley I, et al. A systematic review of the effect of physical activity on asthma outcomes. *J Allerg and Clin Immunol in Pract*. (2021) 9(9):3407–21.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.048
58. Freitas P.D, Ferreira P.G, Silva A.G, et al. The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):32–42.
59. Wood L.G, Garg M.L, Smart J.M, Scott H.A, Barker D, Gibson P.G. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):534–543.
60. Wood L.G, Garg M.L, Gibson P.G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1133–1140.
61. McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A. Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2005;161:546–556.
62. Li CY, Erickson SR, Wu CH. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. *Respirology*. 2016;21(7):1210–8. <https://doi.org/10.1111/resp.12818>.

63. Wu TD, Keet CA, Fawzy A, Segal JB, Brigham EP, McCormack MC. Association of metformin initiation and risk of asthma exacerbation. A claims-based cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(12):1527–33. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201812-897OC>.
64. Wu TD, Fawzy A, Akenroye A, Keet C, Hansel NN, McCormack MC. Metformin use and risk of asthma exacerbation among asthma patients with glycemic dysfunction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):4014-20.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.007>.
65. Rinne ST, Feemster LC, Collins BF, et al. Thiazolidinediones and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes: a cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):34. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-34>.
66. Dixon AE, Subramanian M, DeSarno M, Black K, Lane L, Holguin F. A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity. *Respir Res*. 2015;16:143. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0303-6>.
67. Kaler M, Barochia AV, Weir NA, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, crossover trial of pioglitazone for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1716 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.033>.
68. Rayner LH, McGovern A, Sherlock J, et al. The impact of therapy on the risk of asthma in type 2 diabetes. *Clin Respir J*. 2019;13(5):299–305. <https://doi.org/10.1111/crj.13011>.
69. Colice G, Price D, Gerhardsson de Verdier M, et al. The effect of DPP-4 inhibitors on asthma control: an administrative database study to evaluate a potential pathophysiological relationship. *Pragmat Obs.Res.* 2017;8:231–40. <https://doi.org/10.2147/POR.S144018>.
70. Wang A, Tang H, Zhang N, Feng X. Association between novel glucose-lowering drugs and risk of asthma: a network meta-analysis of cardiorenal outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109080. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109080>.
71. Vaduganathan M, Patel RB, Singh A, et al. Prescription of glucagon-like peptide-1 receptor agonists by cardiologists. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1596–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.029>.
72. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
73. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 receptor agonists. *Pharmacol Res*. 2022;182:106320. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106320>.
74. Toki S, Goleniewska K, Reiss S, et al. Glucagon-like peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33 release and reduces group 2 innate lymphoid cell cytokine production in vivo. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1515-28.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.043>.
75. Bloodworth MH, Rusznak M, Pfister CC, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type 2 responses and

immunopathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):683-7.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.053>.

76. Toki S, Newcomb DC, Printz RL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits aeroallergen-induced activation of ILC2 and neutrophilic airway inflammation in obese mice. *Allergy.* 2021;76(11):3433–45. <https://doi.org/10.1111/all.14879>.

77. Khan F, Mat A, Hogan AE, et al. Preliminary asthma-related outcomes following glucagon-like peptide 1 agonist therapy. *QJM.* 2017;110(12):853–4. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx125>.

78. Foer D, Beeler PE, Cui J, Karlson EW, Bates DW, Cahill KN. Asthma exacerbations in patients with type 2 diabetes and asthma on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):831–40. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0993OC>.

79. Albogami Y, Cusi K, Daniels MJ, Wei YJ, Winterstein AG. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and chronic lower respiratory disease exacerbations among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1344–52. <https://doi.org/10.2337/dc20-1794>.

80. Kaplan A, Heatley H, Townend J et al. The Real-World Impact of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Asthma Control in People with High-Risk Asthma and Obesity. *Adv Ther* (2025) 42:2950–2956.

81. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med.* 2007;48(5):736–743. doi: 10.2967/jnumed.106.038679.

82. Nguyen DV, Linderholm A, Haczku A, et al. Glucagon-like peptide 1: a potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma. *Pharmacol Ther.* 2017;180:139–143. doi: 10.1016/j-pharmthera.2017.06.012.

83. McCravy M, Ingram JL, Que LG. Dysregulated metabolism in the pathophysiology of non-allergic obese asthma. *J Asthma Allergy.* 2021;14:179–186. doi: 10.2147/JAA.S282284.

84. Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation. *Clin Mech Allergic Dis.* 2016;47:331–338. doi: 10.1111/cea.12860.

85. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Liu Y, Zhang Y. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol.* 2021;12:721135.

86. Dixon A.E, Pratley R.E, Forgione P.M, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):508–515 e1-2.

87. van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax.* 2015;70(7):659–667.

88. Hasegawa K, Tsugawa Y, Chang Y, Camargo C.A. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):288–294 e8.