



Carga respiratória em obesos e jovens asmáticos: um estudo da cinética diafragmática

Luís Henrique Sarmiento Tenório¹ , Fabiana Cavalcanti Vieira¹ ,
Helga Cecília Muniz de Souza² , Armele de Fátima Dornelas de Andrade² ,
Virgínia Maria Barros de Lorena³ , Décio Medeiros^{1,4,5} ,
José Ângelo Rizzo^{1,5,6} , Georgia Veras de Araújo Gueiros Lira^{1,5,6} ,
Marco Aurélio de Valois Correia Junior^{5,7} ,
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho^{1,4,5}

1. Programa de Pós-Graduação em Criança e Saúde do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
2. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
3. Departamento de Imunologia, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, Brasil.
4. Departamento Materno-Infantil, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
5. Centro de Pesquisa em Alergia e Imunologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
6. Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
7. Pós-graduação em Hebiatria e Educação Física, Universidade de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

Recebido: 23 abril 2021.

Aprovado: 28 julho 2021.

Trabalho realizado no Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a cinética diafragmática, a função respiratória e a dosagem sérica de leptina e citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF- α) em três grupos clínicos: obeso, asmático e saudável. **Métodos:** Estudo clínico-exploratório realizado com 73 jovens (12-24 anos, sendo 42,5% do sexo masculino) alocados em três grupos: obesidade (GO, n = 33), índice de massa corporal (IMC z-score) $\geq + 2$ e asmáticos leves controlados (GA, n = 26), classificados pela GINA, e grupo controle saudável (GC, n = 14). Os participantes foram submetidos à ultrassonografia diafragmática, espirometria, pressão respiratória máxima, níveis séricos de leptina e níveis de IL-6 e TNF- α em hemocultura total. **Resultados:** A espessura do diafragma foi maior no GO em comparação ao GA e GC ($2,0 \pm 0,4$ vs $1,7 \pm 0,5$ e $1,6 \pm 0,2$, respectivamente, com $p < 0,05$). A ventilação voluntária máxima (VVM) foi significativamente menor no GO e GA em relação ao GC ($82,8 \pm 21,4$ e $72,5 \pm 21,2$ vs $102,8 \pm 27,3$, respectivamente, com $p < 0,05$). O GO tem a maior taxa de leptina entre todos os grupos (com os outros dois grupos, $p < 0,05$). Os três grupos tinham níveis semelhantes de TNF- α e IL-6.

Conclusão: A hipertrofia muscular encontrada no diafragma de indivíduos obesos pode ser justificada pelo aumento do trabalho respiratório imposto pela condição crônica da doença. Esse aumento de espessura não ocorreu em asmáticos leves controlados. Os marcadores IL-6 e TNF- α não detectaram evidências de inflamação muscular, embora fosse esperado que a leptina estivesse alterada em indivíduos obesos. Pacientes obesos e asmáticos apresentaram menor resistência pulmonar do que os saudáveis.

Descritores: Obesidade; Asma; Excursão do diafragma; Espessura do diafragma; Adipocinas.

INTRODUÇÃO

Na última década, relatou-se que a obesidade infantil e a asma podem levar a mecanismos imunometabólicos que causam impacto negativo no sistema respiratório.⁽¹⁾ Embora seja bem conhecido que a obesidade e a asma podem alterar a mecânica torácica, reduzir os volumes e capacidades pulmonares e aumentar a resistência das vias aéreas, as alterações na excursão e espessura do diafragma nessa população específica ainda não foram estudadas.^(2,3) Adipocinas (leptina sérica, IL-6) e outras citocinas inflamatórias podem modificar a função do diafragma em indivíduos observados ao longo da vida.⁽⁴⁻⁷⁾

A avaliação ultrassonográfica da cinética diafragmática pode contribuir para a identificação precoce de alterações estruturais induzidas pela maior demanda respiratória vivenciada por indivíduos obesos ao longo da vida,

bem como em períodos intercrises de asmáticos.^(8,9) A hipótese é que jovens obesos ou asmáticos podem ter o diafragma comprometido e as adipocinas alteradas, causando impacto negativo na função pulmonar e na força ou resistência dos músculos respiratórios. O objetivo deste estudo foi avaliar a cinética diafragmática, a função respiratória e a dosagem sérica de leptina e citocinas inflamatórias em hemoculturas (IL-6 e TNF- α) nos três grupos clínicos: obesos, asmáticos e jovens saudáveis.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico-exploratório realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife, Pernambuco. Registro de ensaio clínico: endofenótipo de obesidade-asma e mobilidade

Endereço para correspondência:

Marco Aurélio de Valois Correia Junior. Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Prédio das Pós-Graduações do CCS, 1º andar, Cidade Universitária, CEP 50670-420, Recife, PE, Brasil.

Tel.: 55 81 2126-8514. E-mail: marcovalois@gmail.com

Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil, sob código de financiamento 001.

do diafragma na adolescência, NCT03029936.⁽¹⁰⁾ Todos os participantes e seus responsáveis foram informados sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Participaram do estudo 73 jovens dos sexos masculino e feminino, com idades entre 12 e 24 anos, alocados em três grupos: grupo obesidade (GO), grupo asmático (GA) e grupo comparativo (GC). O GO incluiu 33 indivíduos com diagnóstico de obesidade (índice de massa corporal - IMC-escore $\geq + 2$).⁽¹¹⁾ O GA foi composto por 26 indivíduos com diagnóstico de asma leve persistente controlada, de acordo com os critérios da GINA,⁽¹²⁾ com uma pontuação z do IMC $< + 2$. Por fim, o GC foi formado por 14 indivíduos sem doenças respiratórias ou neurológicas. A Figura 1 mostra o fluxograma de desenho do estudo.

Considerando a demanda espontânea do serviço, todos os pacientes dos ambulatórios de pediatria do hospital foram selecionados. O grupo saudável foi composto pelos familiares saudáveis dos pacientes e da equipe. Aplicaram-se os seguintes critérios de exclusão: indivíduos com doenças congênitas, neurológicas ou genéticas e pacientes que não respondiam aos comandos do procedimento.

Inicialmente, avaliaram-se os dados antropométricos e clínicos de todos os pacientes participantes. Todas as medidas foram coletadas no ambulatório pela manhã, em jejum de pelo menos 4 horas, para avaliar os níveis de adipocina. Posteriormente, realizou-se uma ultrassonografia diafragmática para avaliar a excursão, a espessura, a espirometria e as pressões respiratórias máximas.

Mensuraram-se o peso corporal e a estatura em balança digital com precisão de 0,01 kg (Balança digital, Indústrias Filizola S.A., São Paulo, São Paulo, Brasil) e estadiômetro portátil de 2 m de graduação de 0,1 cm (Estadiômetro Sanny®, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil), respectivamente. O cálculo do índice de massa corporal (IMC) seguiu o programa AnthroPlus da Organização Mundial da Saúde (OMS) (AnthroPlus, OMS, Genebra, Suíça) e categorizado de acordo com o escore z do IMC.⁽¹¹⁾

Avaliou-se a composição corporal por meio da mensuração das sete dobras cutâneas (subescapular, axilar média, tríceps braquial, coxa, suprailíaca, abdome e tórax) com um plicômetro digital (Plicômetro digital DGI, Prime Med, Curitiba, Paraná, Brasil). Realizaram-se três medidas, seguidas do cálculo da média aritmética entre elas.⁽¹³⁾

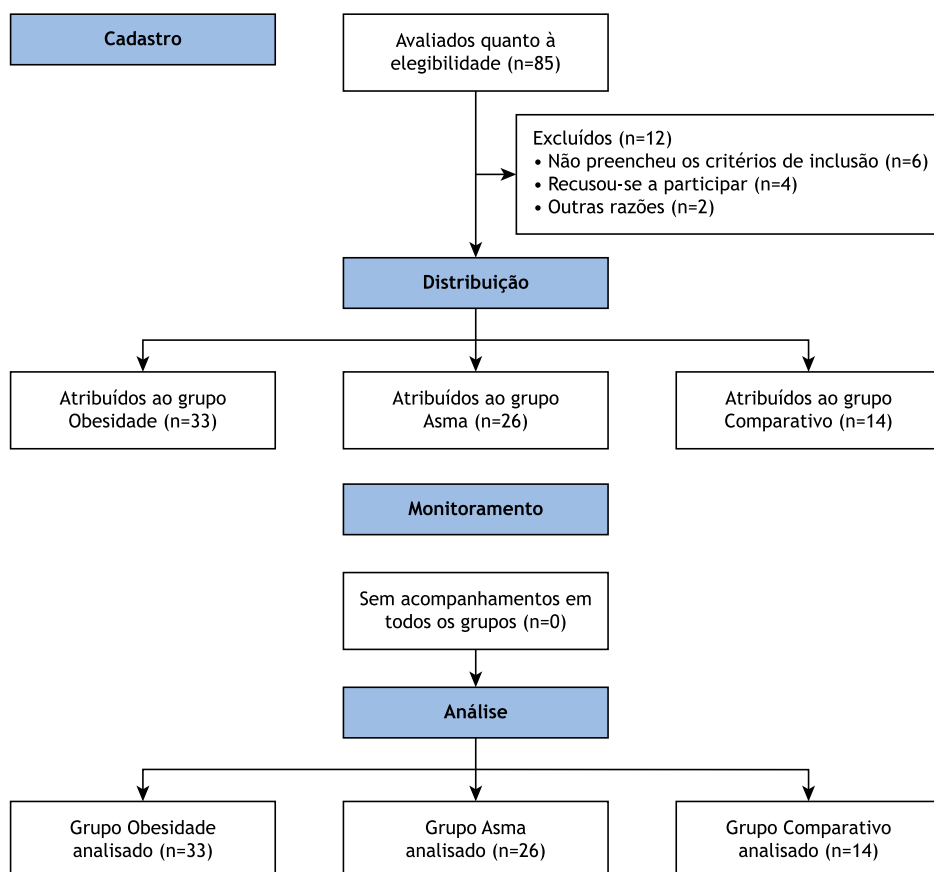


Figura 1. Fluxograma de projeto do estudo.

Mediu-se a excursão diafragmática em indivíduos deitados com o tórax apoiado em uma inclinação de 45°, realizando um ultrassom (Sistema de ultrassom Sono Ace R3, Samsung Company, Seul, Coreia do Sul) no modo M, com um transdutor convexo (3,5 MHz) posicionado em linha axilar média direita.^(14,15) Os participantes foram instruídos a respirar profunda e rapidamente no nível da capacidade pulmonar total (CPT), o que foi repetido várias vezes. O registro das excursões diafragmáticas craniocaudais durante a respiração em repouso e a respiração até a CPT mostrou curvas sinusoidais.^(14,15) A excursão diafragmática apareceu na trajetória obtida entre a linha de base antes do início da inspiração e o platô no final da CPT. Obteve-se a média de cinco medidas com diferença inferior a 10% entre elas.

Avaliou-se a espessura do diafragma por meio de um ultrassom (Sistema de ultrassom Sono Ace R3, Samsung Company, Seul, Coreia do Sul) no modo B. Posicionaram-se o participante em decúbito lateral esquerdo^(9,14,15) e um transdutor linear de alta resolução e baixa penetração (7,5 MHz) perpendicularmente à cavidade torácica entre o oitavo e o nono espaço intercostal, entre as linhas axilares.⁽¹⁶⁾ Identificou-se o diafragma por duas linhas brilhantes paralelas que representam a membrana pleural e peritoneal. Mediu-se a espessura diafragmática do meio da linha pleural até o meio da linha peritoneal. Realizaram-se duas medidas de espessura entre 0,5 e 2 cm da visualização do seio costofrênico em cada imagem ultrassonográfica e utilizou-se do valor médio dessas duas medidas como medida final.⁽¹⁵⁾ Obteve-se a média das três medidas finais da espessura da zona de aposição diafragmática durante a capacidade residual funcional (espessura do diafragma relaxado - T_{fr}) e ao final da CPT (espessura do diafragma contraído - T_{tlc}). Também se calculou a fração de espessamento (FE) como o espessamento proporcional do diafragma da capacidade residual funcional (CRF) para a CPT. A FE representa um índice de espessamento diafragmático, conforme definido pela seguinte Equação 1:

$$FE = \left[\frac{(T_{tlc} - T_{fr})}{T_{fr}} \right] \times 100 \quad (1)$$

em que: T_{fr} é a espessura do diafragma, medida no final de uma expiração silenciosa (na CRF); e T_{tlc} é a espessura máxima do diafragma, medida no final de uma respiração profunda (na CPT).

Utilizou-se de um espirômetro portátil multifuncional (Spirobank G USB - MIR, Roma, Itália) para a realização da espirometria de acordo com os padrões recomendados.⁽¹⁷⁾ Para avaliar a ventilação voluntária máxima (VVM), solicitou-se ao paciente que respirasse o mais rápido e profundamente possível por 12 a 15 s. O volume mobilizado nesse período de tempo foi então extrapolado para o tempo de 1 min. Todas as equações utilizadas para os cálculos foram estimadas por Pereira et al.⁽¹⁸⁾

Avaliaram-se as forças musculares inspiratória e expiratória indiretamente por meio da mensuração das pressões inspiratória e expiratória máximas (P_{Imáx} e P_{Emáx}, respectivamente) por meio de um manovacuômetro digital (MVD-300, GlobalMed, Rio Grande do Sul, Brasil). Para a obtenção da P_{Imáx}, solicitou-se ao paciente que realizasse uma expiração até o volume residual, seguida de uma inspiração máxima com a via aérea ocluída por um clipe nasal. Para a P_{Emáx}, solicitou-se ao paciente que inspirasse até a CPT e, em seguida, fizesse uma expiração forçada. Realizaram-se três manobras com o paciente sentado e considerou-se o maior valor para avaliação, com base nos valores normais para as pressões respiratórias máximas em jovens.⁽¹⁹⁾

Coletaram-se 10 mm de sangue em tubos contendo heparina sódica para a cultura de células. Realizou-se a análise da leptina de acordo com as recomendações do fabricante usando o *kit* comercial Human Leptin Elisa (Kit Leptin ELISA, Millipore Corporation, St. Charles, Missouri, Estados Unidos). Quantificaram-se os níveis de citocinas das amostras séricas por meio do sistema Cytometric Bead Array (CBA), seguindo a metodologia sugerida pelo fabricante. Em primeiro lugar, transferiram-se 50 µl da mistura de grânulos de captura marcada com anticorpos monoclonais (anti-IL-2, anti-IL-4, anti-IL-6, anti-IL-10, anti-IFNγ e anti-TNF-α) com diferentes intensidades de fluorescência (FL3) para tubos para testar as amostras e o controle negativo. Adquiriram-se os dados usando o citômetro de fluxo FACScalibur e realizaram-se as análises no *software* BD CBA (BD CBA, Becton, Dickinson and Company, San Jose, Estados Unidos).

Cultivaram-se as células do sangue periférico para uma padronização do segundo dia, realizada por Lorena et al.⁽²⁰⁾ Estimularam-se culturas de *Dermatophagoides pteronyssinus* (DPT) e *Fito-hemaglutinina* (PHA) (5 µg/mL) e usaram-se culturas sem estímulo como controle negativo. O sangue foi cultivado em tubos específicos para cultura em uma proporção de 1 mL de sangue total para 1 mL de meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino a 37°C a 5% de CO₂.

Realizou-se o teste estatístico em um *software* estatístico (SPSS, 20.0, Chicago, Illinois, Estados Unidos) e construíram-se as figuras no GraphPad InStat (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, Estados Unidos). O teste de Shapiro-Wilk verificou a suposição de normalidade e homogeneidade das variáveis quantitativas envolvidas no estudo. A ANOVA unilateral com teste de comparação múltipla de Tukey comparou as variáveis quantitativas e normais entre os três grupos. No caso de variáveis quantitativas não normais, aplicou-se um teste de Kruskal-Wallis com comparação múltipla de Dunn. Todas as correlações usaram o coeficiente de Spearman. Apresentaram-se as variáveis numéricas como medidas de tendência central e dispersão. Todas as conclusões resultaram de um nível de significância de 5%.

Calculou-se a amostra no programa G* power-3.1.9.4 por post-hoc power com base nos dados de espessura do diafragma dos três grupos analisados. Os valores considerados foram: $\alpha = 0,05$; tamanho total da amostra = 73; número de grupos no teste ANOVA de uma via = 3; e tamanho do efeito $f = 0,4260637$. Calculou-se o tamanho do efeito com base na média, tamanho da amostra e raiz quadrada da variância combinada para os três grupos analisados. Esses dados geraram um power ($1-\beta$ err prob) de 90%.

RESULTADOS

Do total de 73 indivíduos participantes (42,5% homens), alocaram-se 14 (42,8% homens) no GC, 33 (39,4% homens) no GO e 26 (46,1% homens) no GA.

Como esperado, não se encontrou diferença entre os grupos para idade ou altura, enquanto o GO apresentou níveis mais elevados de peso total, escore z de IMC, massa corporal magra, massa gorda, percentual de gordura e circunferência abdominal do que o GA e o GC (Tabela 1).

Excursão do diafragma, espessura e fração de espessamento

A Figura 2 mostra as comparações da excursão e espessura diafragmática entre os grupos. Em relação à cinética do diafragma, o GO apresentou maior espessura na CRF do que o GA e o GC. Não se indicou diferença entre a mediana (intervalo interquartil) e a FE entre obesos, asmáticos e indivíduos saudáveis: respectivamente, 158 (79,5) vs 157,5 (133) vs 161 (109,9), $p > 0,05$ (dados não paramétricos - teste de Kruskal-Wallis). Além disso, correlacionaram-se positivamente as FEs com a massa gorda e o percentual de gordura corporal ($r = 0,431$, $p = 0,012$; $r = 0,425$, $p = 0,014$, respectivamente).

Teste de função pulmonar e pressões respiratórias máximas

Todos os três grupos de estudo apresentaram variáveis espirométricas, incluindo capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), dentro da normalidade (Tabela 2).

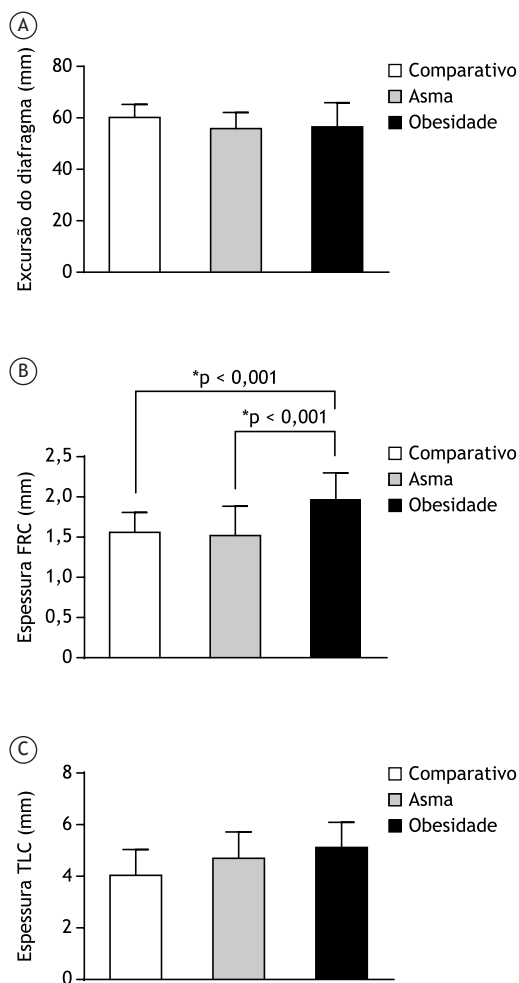


Figura 2. Comparação da excursão do diafragma (A), espessura do diafragma na capacidade residual funcional - FRC (B) e espessura do diafragma na capacidade pulmonar total - TLC (C) entre o grupo obeso, o grupo asma e o grupo comparativo ($59,6 \pm 9,8$ vs $54,1 \pm 13,9$ vs $53,7 \pm 16,3$; $p = 0,4223$, $1,6 \pm 0,2$ vs $1,7 \pm 0,5$ vs $2,0 \pm 0,4$; $p = 0,001$, $4,3 \pm 1,2$ vs $4,8 \pm 1,3$ vs $5,2 \pm 1,2$; $p = 0,0735$, respectivamente). * = ANOVA unilateral com teste de comparação múltipla de Tukey.

Tabela 1. Características dos 73 adolescentes.

Parâmetros	Obesidade (n = 33)	Asma (n = 26)	Comparativo (n = 14)	p*
Idade (y)	14(3,5)	14(3)	17,5(5,3)	>0,050
Peso total	83,30±17,8	47,20±10,4 ^a	54,10±5,6 ^a	< 0,001
Altura	159±7,4	156±10,03	164±5,77	>0,050
Pontuação IMCz	2,7(0,8)	0,52(0,1) ^a	-0,6(-0,8)	< 0,001
Massa corporal enxuta (Kg)	55,5±9,5	44,1±13,7 ^a	44,9±4,5 ^a	< 0,001
Massa gorda (Kg)	25,8±10,3	7,8±5,0 ^a	8,5±4,3 ^a	< 0,001
Gordura corporal (%)	30,8±7	14,6±8 ^a	15,6±7,1 ^a	< 0,001
Circunferência abdominal (cm)	99,9±12,8	68,6±13,6 ^a	73±4,3 ^a	< 0,001

Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil ou média ± desvio padrão, quando aplicável. Pontuação IMCz: índice de massa corporal; ^adiferenças com o grupo de obesidade; *ANOVA unilateral com teste de comparação múltipla de Tukey. ou teste de Kruskal-Wallis com comparação múltipla de Dunn

Tabela 2. Parâmetros espirométricos dos adolescentes.

Parâmetros	Obesidade (n = 33)	Asma (n = 26)	Comparativo (n = 14)	p*
CVF (%)	99,3±15,5	99,6±19,5	96,1±9,8	0,234
VEF1 (%)	96,3±15,2	91,6±18,2	95,1±9,7	0,497
VEF1/FVC	97,0±15,3	92,0±18,8	99,0±9,7	0,3309
VVM (%)	82,8±21,4 ^a	72,5±21,2 ^a	102,8±27,3	<0,001
PI _{máx} (cmH ₂ O)	-76,2±25,7	-78,1±21	-72,2±20,5	0,745
PE _{máx} (cmH ₂ O)	86,2±24,5	80,3±27,2	79,9±25,2	0,601

CVF: porcentagem da capacidade vital forçada prevista; VEF₁: porcentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo; VVM%: porcentagem da ventilação voluntária máxima prevista; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima; PE_{máx}: pressão expiratória máxima. As equações utilizadas para calcular as porcentagens previstas foram estimadas por Pereira et al.⁽¹⁸⁾. ^adiferença com o grupo comparativo. *ANOVA unilateral com teste de comparação múltipla de Tukey.

Tanto o GO quanto o GA apresentaram média de VVM% significativamente menor do que os indivíduos saudáveis (Tabela 2). Todos os grupos tiveram pressões respiratórias máximas semelhantes.

Níveis sistêmicos de leptina e cultura de células de adipocinas

O GO apresentou níveis séricos de leptina mais elevados do que o GA e o GC: respectivamente, 48,1 (35,2) vs 10,1 (16,9) vs 8,7 (15,5), $p < 0,001$. A cultura de células de sangue total não mostrou diferenças significativas nas respostas de TNF- α e IL-6 a DPT e PHA entre os três grupos (Figura 3).

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que aborda a avaliação da excursão e espessura do diafragma em uma amostra de jovens obesos e asmáticos com todas as medidas destinadas a investigar as relações com os níveis sistêmicos de adipocinas (leptina e IL-6) e TNF- α , variáveis espirométricas e pressões respiratórias máximas, principalmente na cinética do diafragma. Observou-se que a obesidade levou ao aumento da espessura do diafragma na CRF, mas a excursão do diafragma permaneceu inalterada. Tal hipertrofia pode ser justificada pelo aumento do trabalho respiratório imposto pela condição crônica da doença. Na asma controlada, crises ocasionais de asma não causaram aumento na massa muscular, embora os GA e o GO tenham apresentado menor resistência respiratória do que o GC. Nem os marcadores IL-6 nem TNF- α apontaram para qualquer evidência de inflamação muscular; já a leptina alterada era esperada em indivíduos obesos.

Realizaram-se diferentes avaliações da cinética do diafragma em jovens. Até onde se sabe, apenas um estudo anterior⁽²¹⁾ avaliou medidas ultrassonográficas da excursão e espessura diafragmática em lactentes e crianças saudáveis, propondo valores normais para essa faixa etária. No entanto, este estudo avaliou a excursão e a espessura do diafragma na CRF, não conseguindo demonstrar a dinâmica do diafragma.

Boussuges et al.⁽⁹⁾ e Ueki et al.⁽¹⁶⁾ afirmam a importância de avaliar a excursão e a espessura do diafragma na CPT. Até o momento, nenhum estudo anterior avaliou as medidas ultrassonográficas da excursão e espessura do diafragma em jovens obesos. Apesar da dificuldade relatada na avaliação da excursão e da espessura diafragmática em indivíduos obesos,⁽⁹⁾ este estudo não encontrou dificuldades na avaliação da cinética diafragmática em jovens obesos.

O espessamento do diafragma em sua zona de aposição pode impulsionar a excursão diafragmática diante de um aumento da carga fisiológica (inspiração máxima) ou patológica (dispneia) em um paciente bem acordado.⁽²²⁾ Ainda assim, também se encontrou correlação positiva entre a massa gorda e o percentual de gordura corporal com as FEs no GO, permitindo conjecturar que indivíduos com maiores graus de obesidade podem comprometer a função do diafragma. Pelo que se entende, muito ainda precisa ser esclarecido sobre o comportamento da excursão, espessura e FE do diafragma no contexto da obesidade, principalmente no que diz respeito ao seu impacto na função pulmonar.

Alguns estudos^(23,24) abordaram a avaliação da cinética diafragmática com patologias associadas. Em unidades de terapia intensiva, a FE tornou-se um novo índice para prever a disfunção diafragmática.⁽²⁵⁾ Ela reflete o trabalho respiratório estabelecido pelo diafragma em resposta a determinada carga e pode replicar a força intrínseca do diafragma, mas também é influenciada pelo grau de carga imposto ao sistema respiratório.⁽²⁶⁾ Uma FE mais alta pode refletir um aumento do trabalho respiratório em resposta à maior carga cardiorrespiratória imposta ao músculo diafragmático quando avaliado em condições de respiração espontânea, mas não são conhecidos limites superiores para indivíduos jovens.⁽²⁷⁾

A função pulmonar tem sido amplamente estudada no âmbito da obesidade e asma.⁽²⁷⁾ Neste estudo, verificou-se que tanto os jovens obesos quanto os asmáticos apresentaram função pulmonar normal, mas diminuição da resistência respiratória (VVM), e valores normais para as pressões respiratórias máximas. Recentemente, o tecido adiposo branco tem demonstrado controlar o metabolismo muscular

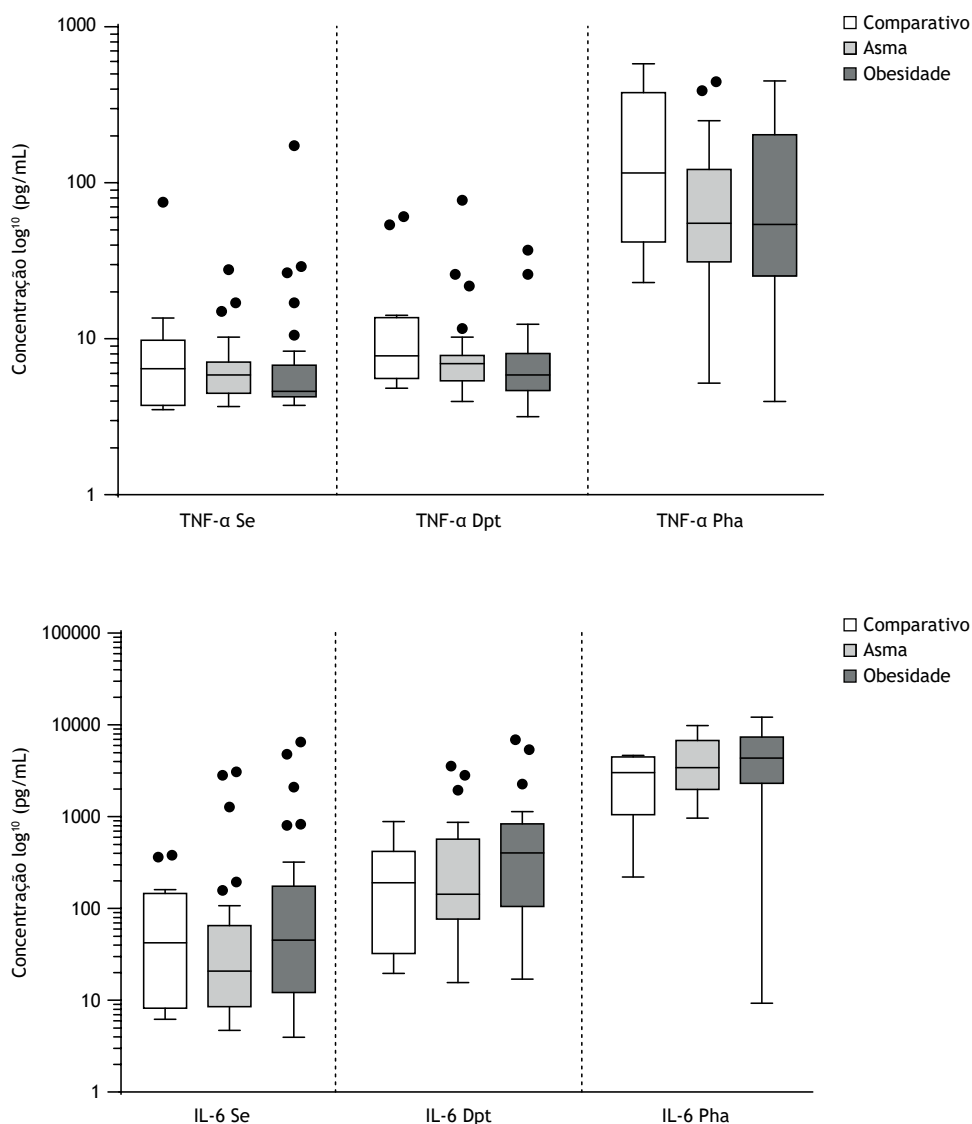


Figura 3. Comparação dos níveis de IL-6 e TNF- α nos grupos obesidade, asma e comparativo. IL = interleucina; Se = sem estímulo; Dpt = *Dermatophagoides pteronyssinus*; Pha = fito-hemaglutinina.

e também contribuir para o acúmulo de adipócitos intramusculares, além de aumentar a resistência à insulina.⁽²⁸⁾ Esse depósito de gordura intramuscular pode ser prejudicial à função muscular associada à liberação de fatores pró-inflamatórios, como leptina, IL-6 e TNF- α , que são prejudiciais ao metabolismo muscular.⁽⁶⁾

Obesidade e asma têm respostas diferentes para Th1 e Th2, influenciadas pelo antígeno estimulante e presença de citocinas no meio ambiente.⁽⁷⁾ No contexto da obesidade, o TNF- α está entre as citocinas pró-inflamatórias mais estudadas.⁽²⁹⁾ Pode estar aumentado, mas não necessariamente implicado em patologias ou processos inflamatórios. Nesta pesquisa, o GO e o GA não apresentaram resposta significativa aos níveis de TNF- α em relação ao GC, mesmo com o estímulo DPT. Esse achado é consistente

com outros estudos.^(4,30) As concentrações séricas de IL-6, conhecidas como marcadores inflamatórios crônicos de baixo grau, estão associadas à obesidade e à resistência à insulina em adultos e crianças.^(4,29) Smargiassi et al.⁽⁵⁾ relataram uma associação de peptídeos pró-inflamatórios circulantes, incluindo PCR e IL-6, com adiposidade abdominal, fatores de risco cardiometabólico e resistência à insulina em crianças na pré-puberdade. Nos achados deste trabalho, o GO não apresentou resposta significativa aos níveis de IL-6 em nenhum dos três estímulos em relação aos outros grupos, pois é possível que o tamanho da amostra nessas variáveis tenha se limitado a identificar a diferença entre os grupos.

Dessa forma, baseou-se a hipótese no fato de que níveis elevados de leptina sérica em obesos poderiam estar associados a alterações na espessura diafragmática,

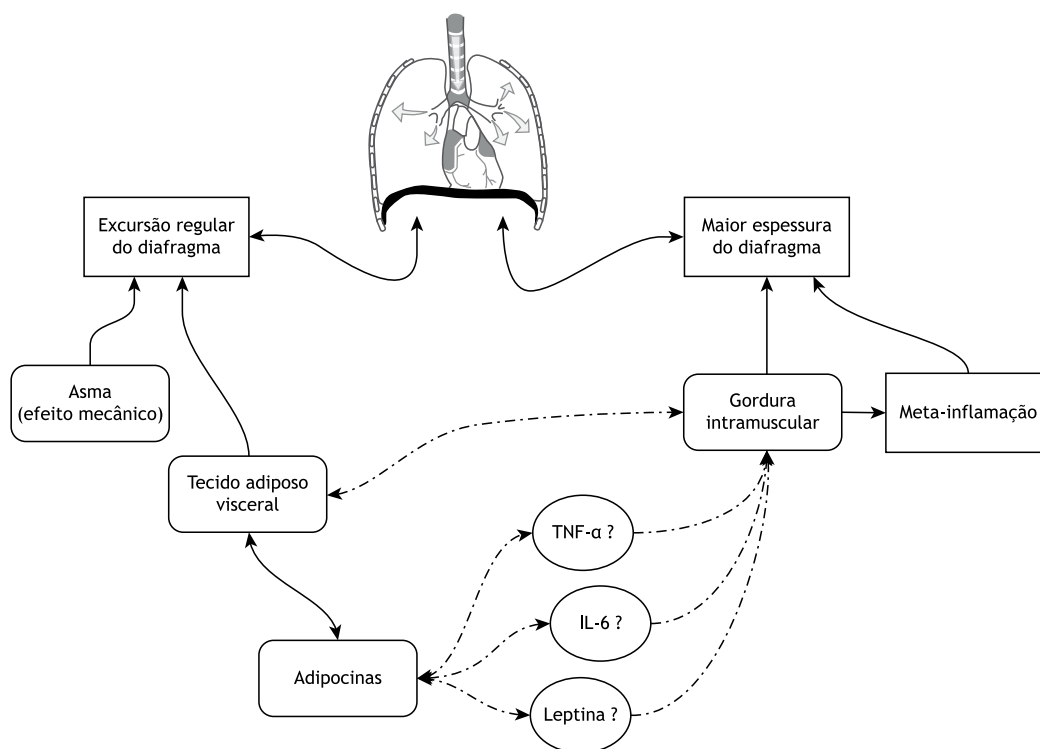


Figura 4. Modelo conceitual de obesidade e influência da asma na função do diafragma. Nota: IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; ? = possível influência.

conforme demonstrado em populações idosas, nas quais os níveis de leptina estão associados a baixo desempenho físico e diminuição da força e massa muscular.⁽⁶⁾ Encontraram-se diferenças significativas nos níveis séricos de leptina no GO, enquanto a leptina no GA foi semelhante ao GC. No entanto, os resultados mostraram indivíduos obesos com maiores valores de espessura diafragmática na CRF do que o GA e o GC. Uma possível explicação para esses achados seria o acúmulo de adipócitos intramusculares, embora o treinamento muscular inspiratório indireto promovido pela obesidade não deva ser descartado.⁽³¹⁾

Os pacientes eram asmáticos leves com função pulmonar normal nas crises de asma, portanto nenhuma diferença na função pulmonar estava presente. Esta pesquisa se baseou em um modelo hipotético em que um espessamento do diafragma e a alteração na função pulmonar derivariam do acúmulo de gordura no fígado resultante de inflamação subclínica crônica. No entanto, a cultura de células não conseguiu demonstrar que essas citocinas aumentam na inflamação muscular sob estímulo alérgico de DPT com aumento significativo de IL-6 e TNF- α . O pequeno tamanho da amostra pode ter sido a ressonância para tal resultado (Figura 4).

Algumas limitações estiveram envolvidas neste estudo. Primeiramente, avaliaram-se a excursão e a espessura do diafragma apenas do lado direito, embora a literatura recomende como área adequada para ser facilmente visualizada. Além disso, já se demonstrou que essa avaliação leva a uma alta reprodutibilidade.⁽⁹⁾ Em segundo lugar, reconhece-se que a obesidade tem múltiplos

fatores de risco adicionais que podem afetar a função do diafragma (inflamação sistêmica, neuropatias, hipóxia e drogas potencialmente envolvidas com miopatia). Em terceiro lugar, a influência hormonal das vias aéreas, o desenvolvimento muscular e a maturação pulmonar são fatores de confusão em relação ao sexo e podem afetar os resultados. Buscando minimizar a influência dessas variáveis, decidiu-se que seria benéfico atingir um equilíbrio na distribuição de meninos e meninas nos grupos. Além disso, embora pareça que a idade no GC seja mais avançada, todos os adolescentes já haviam ultrapassado a primeira fase da puberdade e, ao comparar os valores medianos entre os grupos, não se encontrou diferença significativa.

Em conclusão, jovens obesos apresentam maior espessura na CRF, mas não alterações na excursão diafragmática. Embora nem a IL-6 nem o TNF- α tenham aumentado, não se deve relativizar o papel da leptina como uma importante adipocina pró-inflamatória capaz de causar maiores repercussões na cinética diafragmática, diferentemente de asmáticos e saudáveis. Por tanto, esta pesquisa apresenta novas possibilidades para os pesquisadores verificarem os efeitos de outras adipocinas e seu papel no metabolismo do músculo esquelético em jovens obesos ou asmáticos, ou em ambos.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil, sob código de financiamento 001.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Os drs. LHST, JAR e ESCS conceituaram e delinearão o estudo, redigiram o manuscrito inicial e revisaram o manuscrito. A dra. FCV e a MSc HCMS elaboraram os instrumentos de coleta de dados, coletaram os dados, realizaram as análises iniciais e revisaram o

manuscrito. Os drs. AFDA, VMBL, MAVCJ, GVAGL e DM conceituaram e delinearão o estudo, coordenaram e supervisionaram a coleta de dados e revisaram criticamente o manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante. Todos os autores aprovaram o manuscrito final conforme submetido e são os responsáveis por todos os aspectos do trabalho.

REFERÊNCIAS

- Apostolopoulos V, de Courten MPJ, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):43-57. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201500272>. PMID:26331761.
- Rastogi D, Fraser S, Oh J, Huber AM, Schulman Y, Bhagiani RH, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(2):149-60. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201409-1587OC>. PMID:25457349.
- Brashier B, Salvi S. Obesity and asthma: physiological perspective. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013(18):198068. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/198068>. PMID:23970905.
- Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(5):438-46. <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000254>. PMID:28225860.
- Smargiassi A, Inchingolo R, Tagliaboschi L, Di Marco Berardino A, Valente S, Corbo GM. Ultrasonographic assessment of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease patients: relationships with pulmonary function and the influence of body composition - a pilot study. *Respiration*. 2014;87(5):364-71. <http://dx.doi.org/10.1159/000358564>. PMID:24732295.
- Dong Y, Silva KAS, Dong Y, Zhang L. Glucocorticoids increase adipocytes in muscle by affecting IL-4 regulated FAP activity. *FASEB J*. 2014;28(9):4123-32. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.14-254011>. PMID:24948596.
- DeKruyff RH, Yu S, Kim HY, Umetsu DT. Innate immunity in the lung regulates the development of asthma. *Immunol Rev*. 2014;260(1):235-48. <http://dx.doi.org/10.1111/immr.12187>. PMID:24942693.
- Nason LK, Walker CM, McNeelley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the Diaphragm: anatomy and Function. *Radiographics*. 2012;32(2):E51-70. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.322115127>. PMID:22411950.
- Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1541>. PMID:19017880.
- ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Obesity-asthma Endophenotype and Diaphragm Mobility in Adolescence. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03029936; 2021 [updated 2021 July 30; cited 2021 Aug 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03029936>.
- World Health Organization – WHO. Child Growth Standards: methods and development. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: WHO; 2006.
- Global Initiative for Asthma – GINA. GINA 2019. Glob Strateg Asthma Manag Prevencion. USA: Global Initiative for Asthma; 2019;
- Lohman TG, Roche AFMR, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1998.
- Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-Mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):44-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004>. PMID:21144957.
- Souza H, Rocha T, Pessoa M, Rattes C, Brandao D, Fregonezi G, et al. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(12):1545-53. <http://dx.doi.org/10.1093/geron/glu182>. PMID:25395284.
- Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50(11):1157-61. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.11.1157>. PMID:8553271.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.
- Pereira C. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(suppl 3):S1-82.
- Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax*. 1984;39(7):535-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.39.7.535>. PMID:6463933.
- Lorena VMB, Lorena IMB, Braz SCM, Melo AS, Melo MFAD, Melo MGAC, et al. Cytokine levels in serious cardiopathy of chagas disease after in vitro stimulation with recombinant antigens from *Trypanosoma cruzi*. *Scand J Immunol*. 2010;72(6):529-39. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02462.x>. PMID:21044127.
- El-Halaby H, Abdel-Hady H, Alsawah G, Abdelrahman A, El-Tahan H. Sonographic evaluation of diaphragmatic excursion and thickness in healthy infants and children. *J Ultrasound Med*. 2016;35(11):167-75. <http://dx.doi.org/10.7863/ultra.15.01082>. PMID:26679203.
- Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest*. 2014;146(3):680-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2306>. PMID:24700122.
- Zanforlin A, Smargiassi A, Inchingolo R, di Marco Berardino A, Valente S, Ramazzina E. Ultrasound Analysis of Diaphragm Kinetics and the Diagnosis of Airway Obstruction: The Role of the M-Mode Index of Obstruction1. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(6):1065-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.009>. PMID:24486237.
- Kang HW, Kim TO, Lee BR, Yu JY, Chi SY, Ban HJ, et al. Influence of diaphragmatic mobility on hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1209-13. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2011.26.9.1209>. PMID:21935278.
- Daniel Martin A, Smith BK, Gabrielli A. Mechanical ventilation, diaphragm weakness and weaning: a rehabilitation perspective. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):377-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.012>. PMID:23692928.
- Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*. 2015;19(1):161. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0894-9>. PMID:25886857.
- Hellebrandová L, Chlumský J, Vostatek P, Novák D, Ryznarová Z, Bunc V. Airflow Limitation Is Accompanied by Diaphragm Dysfunction. *Physiol Res*. 2016;65(3):469-79. <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933064>. PMID:27070746.
- Zarrati M, Salehi E, Razmpoosh E, Shoormasti RS, Hosseinzadeh-attar MJ, Shidfar F. Relationship between leptin concentration and body fat with peripheral blood mononuclear cells cytokines among obese and overweight adults. *Ir J Med Sci*. 2017;186(1):133-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-016-1454-2>. PMID:27085343.
- Xu L, Shi C, Xu G, Chen L, Zhu L, Zhu L, et al. TNF- α , IL-6, and leptin increase the expression of miR-378, an adipogenesis-related microRNA in human adipocytes. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(2):771-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s12013-014-9980-x>. PMID:24771406.
- Shi C, Zhu L, Chen X, Gu N, Chen L, Zhu L, et al. IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(5):342-8. <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2013.0078>. PMID:24428800.
- Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Phys Ther*. 2006;86(3):345-54. <http://dx.doi.org/10.1093/ptj/86.3.345>. PMID:16506871.