



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
ESCOLA DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SEGURANÇA ALIMENTAR E
NUTRICIONAL

ISABELLE CRISTINE LÔPO DOS SANTOS

CONSUMO ALIMENTAR, PERFIL IMUNE E GRAVIDADE DA ASMA ALÉRGICA
EM ADULTOS

RIO DE JANEIRO

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
ESCOLA DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SEGURANÇA ALIMENTAR E
NUTRICIONAL

ISABELLE CRISTINE LÔPO DOS SANTOS

CONSUMO ALIMENTAR, PERFIL IMUNE E GRAVIDADE DA ASMA ALÉRGICA
EM ADULTOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional.

Orientadora: Profa. Dra. Fabricia Junqueira das Neves
Coorientadora: Profa. Dra. Cleonice Alves de Melo Bento

RIO DE JANEIRO
2025

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

S237 Santos, Isabelle Cristine Lôpo dos
Consumo alimentar, perfil imune e gravidade da asma
alérgica / Isabelle Cristine Lôpo dos Santos. -- Rio de
Janeiro : UNIRIO, 2025.
88 f.

Orientadora: Fabricia Junqueira das Neves.
Coorientadora: Cleonice Alves de Melo Bento.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado
do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Segurança
Alimentar e Nutricional, 2025.

1. Consumo Alimentar. 2. Perfil Imune. 3. Asma alérgica.
I. Junqueira das Neves, Fabricia, orient. II. Alves de
Melo Bento, Cleonice, coorient. III. Título.

ISABELLE CRISTINE LÔPO DOS SANTOS

**CONSUMO ALIMENTAR, PERFIL IMUNE E GRAVIDADE DA ASMA
ALÉRGICA EM ADULTOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Segurança Alimentar e Nutricional (PPGSAN) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional.

Aprovado em: 12/03/2025

Banca examinadora:

Profa. Dra. Fabricia Junqueira das Neves (Orientadora)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Alessandra da Silva Pereira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Joana Hygino da Silva Machado
Universidade Estácio de Sá

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus pelo seu amor e sua bondade que me fizeram chegar até aqui. Não existe nada nessa vida que eu possa conquistar sem lhe atribuir primeiro a honra. Muito obrigada, Senhor!

Aos meus pais pelo apoio incondicional de sempre. Obrigada por tudo que fizeram e fazem por mim. É uma honra para mim retribuir todo esforço que fizeram para que eu alcançasse aquilo que, pelas circunstâncias da vida, vocês não puderam conquistar. Todos os títulos que tenho até hoje são por vocês.

À minha orientadora Fabricia, obrigada por todo suporte e apoio acadêmico e emocional nesses dois anos. Admiro sua força, dedicação, competência e leveza em conduzir cada processo. Durante toda minha trajetória, desde a graduação, aprendi muito com você e sempre serei grata por isso. Com certeza, não chegaria até o final sem você! Muito obrigada mesmo, com todo carinho da sua primeira aluna de IC.

À minha coorientadora Cleonice, obrigada pelo incentivo para iniciar esse mestrado, pela confiança e por estimular o meu potencial. Muito obrigada por acreditar em mim, quando eu mesma duvidei por muitas vezes.

Às queridas Marcella Guedes e Thais Ferreira pela ajuda com a avaliação do consumo alimentar. Sempre serei extremamente grata pela contribuição de vocês nesse trabalho.

Aos pesquisadores e colegas do LIILiT que contribuíram com a coleta de dados e análises laboratoriais para que este estudo fosse realizado. Muito obrigada! Em especial, à Mariana (aluna de IC) pela parceria no banco de dados do QFA.

Às minhas colegas de trabalho que me ajudaram com as trocas de plantões para que eu conseguisse conciliar trabalho e mestrado. Sem vocês, não seria possível. Obrigada!

Aos participantes que aceitaram o convite e tornaram possível a realização desse estudo. Obrigada por confiar em nosso trabalho.

RESUMO

A asma é uma das doenças respiratórias crônicas mais comuns em diferentes países, incluindo o Brasil. A descoberta do envolvimento de novos endótipos da doença torna emergente o interesse em compreender as influências que alguns fatores podem desempenhar no perfil imune e na gravidade da asma. O presente estudo teve como objetivo avaliar se o consumo alimentar pode estar diretamente correlacionado aos níveis plasmáticos de citocinas e ao perfil fenotípico das células T CD4⁺ efetoras e reguladoras em indivíduos com asma alérgica (AA), conforme a gravidade. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, com coleta de dados de 42 indivíduos com AA leve (n=15), moderada (n=15) e grave (n=12) acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG-Unirio/Ebserh). Participaram do estudo indivíduos maiores de 19 anos, de ambos os sexos que foram submetidos à avaliação antropométrica e responderam ao Questionário de Frequência Alimentar (QFA) para avaliar o consumo habitual de energia, macro e micronutrientes. Para determinar o perfil fenotípico, células mononucleares do sangue periférico (CMSP) foram obtidas, estimuladas e submetidas a marcação com diferentes anticorpos monoclonais e, posteriormente, foram adquiridas em citômetros de fluxo e analisadas. Os níveis circulantes no plasma de citocinas pró e anti-inflamatórias foram determinados por método ELISA. As correlações entre as variáveis paramétricas e não paramétricas foram investigadas utilizando as correlações de *Pearson* e *Spearman*, respectivamente. A significância em todas as análises foi de $p < 0,05$. **Resultados:** O maior consumo de calorias, carboidratos, proteínas, lipídios, ácidos graxos saturados (AGS), poli-insaturados (AGP) e monoinsaturados (AGM), ômega-6 (ω -6), colesterol total, magnésio, cálcio, sódio e fibra foram correlacionados positivamente com a produção de citocinas pró-inflamatórias (r variando entre 0,5168 e 0,8629) e/ou com a frequência de células T CD4⁺ efetoras (r variando entre 0,3095 e 0,7813) associadas com a gravidade da AA. Ademais, o consumo de energia e de alguns nutrientes (carboidratos, proteína, lipídios, AGS, AGP, AGM, colesterol, ω -6 e sódio) destacaram-se por apresentarem também correlações negativas com diferentes subtipos de células TCD4⁺ reguladoras (r variando entre -0,8855 e -0,3789). O percentual de gordura corporal (%GC) correlacionou-se positivamente com a maior frequência de células Th17 ($r = 0,4756$) e negativamente com todos os subtipos de células TCD4⁺ reguladoras (r variando entre -0,7095 e -0,4742). Além disso, quando realizado o ajuste do consumo alimentar para 1000 quilocalorias dos indivíduos estratificados segundo gravidade da asma, não houve diferença, estatisticamente, significativa entre os grupos. **Conclusões:** Os dados apresentados sugerem que o consumo alimentar e o %GC apresentam correlações positivas e negativas com diferentes fenótipos de células T CD4⁺ efetoras e reguladoras envolvidos no contexto da gravidade da asma. Esses achados reforçam o papel imunomodulador dos nutrientes, bem como, da composição corporal e apoiam que intervenções nutricionais são promissoras no contexto da asma.

Palavras-chave: Asma Alérgica; Severidade; Consumo Alimentar; Estado Nutricional; Perfil Imune.

ABSTRACT

Asthma is one of the most common chronic respiratory diseases in different countries, including Brazil. The discovery of the involvement of new endotypes of the disease gives rise to interest in understanding the influences that some factors may have on the immune profile and severity of asthma. The present study aimed to determine whether food consumption can be directly correlated with plasma levels of cytokines and the phenotypic profile of effector and regulatory CD4⁺ T cells in individuals with allergic asthma (AA), according to the severity. **Methods:** Observational, cross-sectional study, collecting data from 42 individuals with mild (n=15), moderate (n=15) and severe AA (n=12) followed at the Gaffrée e Guinle University Hospital of the Federal University of the State of Rio de Janeiro (HUGG-Unirio/Ebserh). The study included individuals over 19 years of age, who signed the Informed Consent Form (ICF), of both sexes, who underwent anthropometric assessment and responded to the Food Frequency Questionnaire (FFQ) to assess the usual consumption of energy, macro and micronutrients. To determine the phenotypic profile, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were obtained, stimulated and submitted to labeling with different monoclonal antibodies and were subsequently acquired in flow cytometers and analyzed. Circulating plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines were determined by ELISA method. Correlations between parametric and non-parametric variables were investigated using Pearson and Spearman correlations, respectively. Significance in all analyzes was $p < 0.05$. **Results:** Higher consumption of calories, carbohydrates, proteins, lipids, saturated fatty acids (SFA), polyunsaturated fatty acids (AGP) and monounsaturated fatty acids (AGM), ω -6, total cholesterol, magnesium, calcium, sodium and fiber were positively correlated with the production of pro-inflammatory cytokines (r ranging from 0.5168 e 0.8629) and/or with the frequency of effector CD4⁺ T cells (r ranging from 0.3095 to 0.7813) associated with the AA severity. Furthermore, the consumption of energy and some nutrients (protein, carbohydrates, lipids, AGS, AGP, AGM, cholesterol, ω -6 and sodium) also showed a negative correlation with different regulatory CD4⁺ T cell subsets (r ranging from -0.8855 to -0.3789). The percentage of body fat correlated positively with the highest frequency of Th17 cells ($r = 0.4756$) and negatively with all regulatory CD4⁺ T cell subtypes (r ranging from -0.7095 to -0.4742). Additionally, when food consumption was adjusted to 1000 kilocalories for individuals stratified according to asthma severity, there was no statistically significant difference between the groups. **Conclusions:** The data presented suggest that food consumption and body fat showed positive and negative correlations with different phenotypes of effector and regulatory CD4⁺ T cells involved in the context of asthma severity. These findings reinforce the immunomodulatory role of nutrients, as well as body composition, and support that nutritional interventions are promising in the context of asthma.

Keywords: Allergic Asthma; Severity; Food Consumption; Nutritional Status; Immune Profile.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%GC	Percentual de gordura corporal
ω -3	Ômega 3
ω -6	Ômega 6
AA	Asma alérgica
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AGM	Ácidos graxos monoinsaturados
AGP	Ácidos graxos poli-insaturados
AGS	Ácidos graxos saturados
AI	<i>Adequate Intake</i>
AMDR	<i>Acceptable Macronutrients of Distribution Ranges</i>
BIA	Bioimpedância
Br	B reguladoras
CI	Corticoides inalatórios
CMSP	Células mononucleares do sangue periférico
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DHA	Ácido docosahexaenoico
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
EPA	Ácido eicosapentaenoico
FAP	Fator ativador de plaquetas
GC	Gordura corporal
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IAN	Insegurança alimentar e nutricional
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular-1
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
ILC	Células linfoides inatas
IMC	Índice de massa corporal
LOSAN	Lei Orgânica de Alimentação e Nutrição

LT	Leucotrienos
MCP-1	Proteína quimiotática de macrófagos 1
mAbs	Anticorpos monoclonais murinos
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PNAN	Política Nacional de Alimentação e Nutrição
PNPS	Política Nacional de Promoção da Saúde
QFA	Questionário de frequência alimentar
RA	Rinite alérgica
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SAN	Segurança Alimentar e Nutricional
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
Th	<i>T helper</i>
TMB	Tetrametil-benzidina
TNF	Fator de necrose tumoral
TNSS	<i>Total Nasal Symptom Score</i>
Treg	T reguladoras
TSLP	Proteína de linfopietina estromal tímica
VET	Valor energético total

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Dosagem de citocinas plasmáticas em indivíduos com asma alérgica estratificados segundo gravidade.....	37
Figura 2. Avaliação de diferentes subtipos de células T CD4 ⁺ efectoras em indivíduos com asma alérgica estratificados segundo gravidade.....	38
Figura 3. Frequência de células T CD4 ⁺ reguladoras em indivíduos com asma alérgica estratificados segundo gravidade.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Cálculo de frequência diária do consumo alimentar.....	32
Tabela 2. Características dos indivíduos com asma alérgica estratificados segundo gravidade	36
Tabela 3. Dados de consumo alimentar e percentual de variação das recomendações nutricionais dos indivíduos estratificados segundo gravidade da asma.....	41
Tabela 4. Correlação entre os níveis plasmáticos de citocinas, composição corporal e consumo alimentar.....	43
Tabela 5. Correlação entre os fenótipos de células T CD4 ⁺ efectoras, composição corporal e consumo alimentar	45
Tabela 6. Correlação entre os fenótipos de células T CD4 ⁺ reguladoras, composição corporal e consumo alimentar.....	47

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1. Asma	16
2.1.1. Epidemiologia da asma.....	17
2.1.2. Diagnóstico e classificação da asma.....	18
2.1.3. Sintomas da asma	20
2.1.4. Tratamento da asma	20
2.2. Consumo alimentar e asma.....	22
2.3. Composição corporal e asma.....	24
2.4. Insegurança alimentar e nutricional na asma.....	26
3. JUSTIFICATIVA	27
4. OBJETIVOS	29
4.1. Geral	29
4.2. Específicos.....	29
5. MÉTODOS	30
5.1. Delineamento e local do estudo.....	30
5.2. Coleta de sangue.....	30
5.3. Quantificação de citocinas.....	31
5.4. Análise de citometria de fluxo.....	31
5.5. Avaliação do consumo alimentar	32
5.6. Avaliação da composição corporal.....	33
5.7. Análises estatísticas	34
5.8. Produto técnico	34
6. RESULTADOS	36
6.1. Características dos indivíduos com asma alérgica e análise <i>in vivo</i> de citocinas.....	36
6.2. Avaliação de células T CD4 ⁺ efectoras em função da gravidade da AA.....	36
6.3. Avaliação de células T CD4 ⁺ reguladoras em função da gravidade da AA.....	39
6.4. Avaliação do consumo alimentar em função da gravidade da asma	40
6.5. Correlação entre os parâmetros imunológicos, composição corporal e consumo alimentar	42
6.6. Cartilha “Como transformar seu estilo de vida em tratamento para asma”.....	49
7. DISCUSSÃO	50

8. CONCLUSÃO	58
9. REFERÊNCIAS	59
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética.....	77
ANEXO B – Questionário de frequência alimentar.....	79
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	83
APÊNDICE B - Cartilha "Como transformar seu estilo de vida em tratamento para asma".....	84

1. INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças respiratórias crônicas mais comuns e afeta 1 a 18% da população em diferentes países. No Brasil, estima-se que 4,6% da população adulta tenha asma (Asher *et al.*, 2021; Forno *et al.*, 2022; Mortimer *et al.*, 2022). A persistência e a gravidade da asma parecem envolver uma progressão da inflamação das vias aéreas inferiores, resultando em remodelação e eventual obstrução irreversível das mesmas. Essa condição clínica, que pode ser classificada como alérgica e não alérgica, é capaz de reduzir significativamente a qualidade de vida de seus portadores, além de seu tratamento representar um alto custo para os sistemas de saúde (Parker, 2011; Cardoso *et al.*, 2017; Hossny *et al.*, 2017; Kuruvilla; Lee; Lee, 2019).

Classicamente a asma é uma doença crônica que cursa com episódios agudos. Dependendo do número de exacerbações e do tratamento necessário para controle, a asma persistente pode ser classificada em leve, moderada ou grave, sendo esta última potencialmente fatal devido à irreversibilidade da hiper-responsividade brônquica, mesmo com o tratamento padrão com administração de beta 2 agonistas de longa duração (broncodilatadores) e corticoides orais (Hirose *et al.*, 2017).

A asma é uma doença complexa envolvendo diferentes mecanismos imunológicos e apresentações clínicas variáveis. Tradicionalmente, a asma alérgica (AA) é um endótipo desencadeado por alérgenos e envolve a ativação de células T helper (Th) 2 e a produção de imunoglobulina (Ig) E (Deckers *et al.*, 2017; GINA, 2023). Neste endótipo, os sintomas são resultados de ações biológicas de leucotrienos (LTs) C4, D4 e E4 e do fator ativador de plaquetas (FAP), produzidos principalmente por eosinófilos ativados (Kubo, 2017).

No entanto, como mencionado, a patogênese da asma é ainda mais complexa, e alguns indivíduos, principalmente aqueles com resistência aos corticoides inalatórios (CI), apresentam um endótipo não-Th2 da doença caracterizado por intensa infiltração de neutrófilos nas vias respiratórias durante a exacerbação (Hirose *et al.*, 2017; Chang *et al.*, 2017; Kuruvilla; Lee; Lee, 2019), sugerindo o envolvimento de células Th17 em formas graves de asma (Al-Ramli *et al.*, 2009). Além da expansão de fenótipos pró-inflamatórios das células T CD4⁺, a gravidade da asma também tem sido associada ao comprometimento funcional das células T reguladoras (Noh *et al.*, 2010; Noh; Lee, 2011; Zhao; Wang, 2018).

A descoberta do envolvimento de novos endótipos da doença com diferentes respostas ao tratamento torna emergente o interesse em compreender os fatores que podem ou não

estar associados a essas novas condições. Nesse cenário, o consumo alimentar e a composição corporal representam um vasto campo a ser cada vez mais estudado, uma vez que, evidências demonstram a importância que estes fatores potenciais parecem exercer no curso da asma e de outras doenças crônicas e/ou alérgicas (Tricon *et al.*, 2006; Nurmatov; Devereux; Sheikh, 2011; Neerven; Savelkoul, 2017).

Dentro deste contexto e no decorrer dos últimos anos, as mudanças do sistema alimentar global e as flutuações e crises econômicas proporcionaram maior acessibilidade e disponibilidade de alimentos ultraprocessados contribuindo, significativamente, para o aumento do consumo desses alimentos em detrimento dos alimentos *in natura* (Swinburn *et al.*, 2011; Mozaffarian *et al.*, 2011). Ainda, uma alimentação inadequada representa fator de risco significativo para o ganho de peso e desenvolvimento e/ou piora de diversas condições inflamatórias crônicas (Murray, 2022).

Diante do exposto, a alimentação adequada e saudável, bem como, a manutenção do peso corporal adequado no que tange a prevenção, enfrentamento e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são uma preocupação e base para diversas políticas públicas centradas no respeito, na proteção e na promoção dos direitos humanos à saúde e à alimentação. No Brasil, são exemplos de estratégias relacionadas a saúde e alimentação a Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), a Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS) e a Lei Orgânica de Segurança Alimentar e Nutricional (LOSAN) (Brasil, 2006, 2013, 2017).

Neste cenário, vale ressaltar que o conceito de segurança alimentar e nutricional (SAN), em toda sua abrangência e complexidade, tem como base práticas alimentares promotoras de saúde. Sendo assim, revela a importância de investigar as influências que a qualidade do consumo alimentar pode desempenhar no perfil imune e na gravidade da AA. O estudo dessas interações pode contribuir na redução dos episódios de exacerbações e hospitalizações, com conseqüente melhora da qualidade de vida e prognóstico mais favorável para população com AA. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo determinar se o consumo alimentar pode estar diretamente correlacionado ao perfil fenotípico das células T CD4⁺ efectoras e reguladores em indivíduos com AA conforme a sua gravidade.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Asma

A asma é uma doença respiratória crônica caracterizada por obstrução variável do fluxo aéreo e hiper-responsividade das vias aéreas inferiores. Os episódios agudos são causados por broncoconstrições, geralmente reversíveis, em resposta exacerbada a possíveis e diversos fatores extrínsecos (alérgenos) e intrínsecos (infecção pulmonar, resfriado, estresse, excesso de peso, etc.) (Kuruvilla; Lee; Lee, 2019). Além disso, determinantes sociais, tais como, baixa renda, moradias precárias com exposição a pragas e fungos, poluição, disparidades nos cuidados de saúde, menor acesso a alimentos saudáveis e minorias raciais e étnicas, têm sido descritos em revisões literárias como fatores que também exercem impacto sobre a asma (Grant; Croce; Matsui, 2022; Espaillat; Hernandez; Burbank, 2023).

Atualmente, a asma não é mais considerada uma entidade uniforme, visto que, em sua complexidade e heterogeneidade estão envolvidos diferentes mecanismos imunológicos (endótipos) e apresentações clínicas diversas (fenótipos). Baseado nisso, a asma é classificada como não alérgica e alérgica, sendo esta última a mais comum (Kuruvilla; Lee; Lee, 2019; Habib; Pasha; Tang, 2022). Classicamente, a AA é um endótipo desencadeado por alérgenos (principalmente, ácaros da poeira domiciliar, fungos, pólen e alérgenos liberados de animais e envolve a ativação de células Th2 com a produção de elevados níveis de interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 (Schatz; Rosenwasser, 2014; Deckers *et al.*, 2017; Mangaraviti *et al.*, 2021; GINA, 2023). As IL-5 e IL-13 também produzidas por células linfoides inatas (ILC) do grupo 2 (ILC-2) em resposta à IL-25, IL-33 e proteína de linfopoiétina estromal tímica (TSLP) produzidas por células epiteliais anatomicamente associadas à exposição aos alérgenos, amplificam a AA mediada por células Th2 (Deckers *et al.*, 2017; Maazi; Akbari, 2017).

As IL-4 e IL-13 conduzem a mudança de isótipo em células B produtoras de IgE, enquanto a IL-5 está envolvida na ativação de eosinófilos no trato respiratório. Tal como a IgE, os eosinófilos favorecem a ativação de mastócitos no trato respiratório após exposição ao alérgeno. Uma vez ativados, os mastócitos liberam mediadores como LTs, histamina e citocinas responsáveis pelos sintomas apresentados pelos indivíduos com AA. Além disso,

os nervos colinérgicos liberam acetilcolina em resposta aos alérgenos nas vias aéreas também induzindo a broncoconstrição (Pelaia *et al.*, 2019; Brusselle; Koppelman, 2022; Habib; Pasha; Tang, 2022).

Entretanto, a patogênese da asma tornou-se ainda mais complexa com a descoberta de que alguns indivíduos com asma grave e resistentes ao tratamento padrão apresentam um endótipo não-Th2 da doença, caracterizado pela presença de intensa infiltração de neutrófilos nas vias respiratórias durante a exacerbação, sugerindo a participação de células Th17 (Al-Ramli *et al.*, 2009; Hirose *et al.*, 2017; Chang *et al.*, 2017; Kuruvilla; Lee; Lee, 2019). Níveis aumentados de IL-17 e IL-23 têm sido encontrados no soro e pulmões de indivíduos com asma grave reforçando o envolvimento de células Th17 (Barczyk; Pierzchala; Sozańska, 2003; Al-Ramli *et al.*, 2009; Agache *et al.*, 2010; Chien *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2020). Outro endótipo, conhecido como granulocítico misto, é marcado pela presença de eosinófilos e neutrófilos em lavados brônquio-alveolares (Kermani *et al.*, 2024), e parece ser induzido pelas células T CD4⁺ secretoras de IL-17 e IL-4 em alguns indivíduos com asma grave (Wang *et al.*, 2010; Irvin *et al.*, 2014). Estes achados sugerem que a expressão de IL-17 parece estar associada à pior desfecho da AA, e um dos motivos seja a conhecida capacidade de células IL-17⁺ em reduzir a função de diferentes subtipos de células T CD4⁺ reguladoras (Diller *et al.*, 2016), subtipos de linfócitos responsáveis pelo controle das exacerbações das repostas imunes (Noh *et al.*, 2010; Noh; Lee, 2011; Zhao; Wang, 2018).

2.1.1. Epidemiologia da asma

A asma é uma das doenças respiratórias crônicas mais comuns e uma das principais causas de incapacidade, afetando 1% a 18% da população em diferentes países (Asher *et al.*, 2021; Forno *et al.*, 2022; Mortimer *et al.*, 2022). A AA pode representar até 80% de todos os casos de asma e, independente da sua classificação como alérgica e não alérgica, a asma afetou cerca de 262 milhões de pessoas e causou 455.000 mortes em 2019 (Maslan; Mims, 2014; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

A asma é uma condição crônica que reduz significativamente a qualidade de vida e produtividade do trabalho, bem como é capaz de gerar altos custos sociais e grandes impactos econômicos nos sistemas de saúde. Estima-se que, no Brasil, 4,6% da população adulta e 12,1% das crianças tenham asma (Asher *et al.*, 2021; Forno *et al.*, 2022; Mortimer

et al., 2022). No Brasil, somente no período de 2016 a 2020, foram gastos mais de 230 milhões com internações por asma (Cardoso *et al.*, 2017; Hossny *et al.*, 2017; Marques *et al.*, 2022).

De modo geral, o controle da asma é insatisfatório e a morbidade é elevada, independentemente do país avaliado (Maspero *et al.*, 2013; Nathan *et al.*, 2015). No Brasil, de acordo com um inquérito realizado, apenas 12,3% dos indivíduos com asma estão controlados e 32% aderem adequadamente ao tratamento prescrito (Cançado *et al.*, 2019). Os custos com o tratamento da asma aumentam conforme a gravidade da doença. Neste contexto, estima-se que indivíduos portadores da asma em sua forma mais grave, entre os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), comprometam mais de um quarto da renda familiar e apresentam maior procura das unidades de emergência, bem como, são mais hospitalizados do que os portadores de asma leve/moderada (Serra-Batlles *et al.*, 1998; Costa *et al.*, 2018; Cançado *et al.*, 2019).

Ocorrem, aproximadamente, 250.000 mortes/ano no mundo decorrentes da asma. Muitas dessas mortes poderiam ser evitadas se houvessem cuidados médicos suficientes a longo prazo e/ou não houvesse atraso na obtenção de ajuda durante a crise (Asher; Pearce, 2014). No período de 2016 a 2020, ocorreram 403.135 internações por asma no Brasil, com uma queda significativa de 2019 a 2020, o que pode estar relacionado ao impacto da pandemia da COVID-19. Quanto aos óbitos por asma no Brasil, durante o período de 2008 a 2013, foram registrados 5 óbitos por dia, enquanto um aumento para 6,15 óbitos por dia foi encontrado no período de 2016 a 2020 (Cardoso *et al.*, 2017; Marques *et al.*, 2022).

Visando promover melhorias no diagnóstico da doença e manejo dos pacientes, diversas políticas em saúde foram criadas para diminuir a incidência e prevalência de asma no Brasil (Marques *et al.*, 2022). Entretanto, a prevalência da asma tem crescido globalmente e diversos fatores estão sendo apontados na contribuição desse aumento, tais como, um estilo de vida mais ocidental, a urbanização com mudanças no ambiente, maior exposição a alérgenos, maior permanência em locais fechados, bem como, hábitos alimentares não saudáveis (Varraso, 2012; Lundbäck *et al.*, 2016; Backman *et al.*, 2017).

2.1.2. Diagnóstico e classificação da asma

O diagnóstico da asma é realizado, inicialmente, pela história clínica do indivíduo em busca de detalhes quanto ao histórico familiar, medicações de uso regular, comorbidades,

padrões dos sintomas e seus fatores desencadeantes, entre outros (Irwin; Curley; French, 1990). Os broncoespasmos podem ser induzidos por diferentes fatores, tais como, a fumaça do cigarro, compostos químicos irritantes, aspirina, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, betabloqueadores e hormônios, o que pode dificultar a precisão do diagnóstico (Al-Alawi; Hassan; Chotirmall, 2014).

Além disso, outras condições clínicas apresentam sobreposições de sintomas com a asma, tais como, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, apneia do sono, sinusite crônica, sarcoidose e ansiedade. Diante disso, os sintomas podem variar em características, frequência e intensidade entre os indivíduos, sendo necessários exames complementares para definição do diagnóstico (Slaughter, 2007; Nyenhuis *et al.*, 2010).

O exame físico inclui avaliação completa de cabeça e pescoço, sinais de atopia, pólipos nasais e ausculta pulmonar criteriosa em busca de sibilância que pode indicar obstrução das vias aéreas. Ademais, podem ser realizados exames de função pulmonar (espirometria), testes de provocação brônquica, endoscopia nasal e laringoscopia (Parker, 2011; Reisacher, 2014; GINA, 2023). Esses achados contribuem para o diagnóstico da asma, bem como para a classificação do grau de gravidade dela em: intermitente ou persistente (leve, moderada ou grave).

Dependendo do nível de controle da asma, os medicamentos são ajustados até que um bom controle da asma seja alcançado com a menor dosagem possível de medicamentos. As diferentes etapas envolvidas no tratamento são descritas no tópico tratamento da asma mas cabe destacar que a classificação da asma leva em conta estas diferentes etapas. Dessa forma, a asma persistente é classificada como leve em indivíduos que são controlados com as etapas I e II do tratamento e apresentam sintomas mais de duas vezes por semana, mas não diariamente. A asma é moderada quando causa sintomas diários e o controle da doença requer medicamentos da etapa III e IV, em geral com doses baixas de CI associados a beta-agonistas de longa duração. Ainda, a asma é grave quando os indivíduos apresentam sintomas diários ou contínuos e requerem medicamentos da etapa V, ou seja, necessitam de dose média/alta de CI e beta-agonistas de longa duração associadas a outros medicamentos para atingir o controle ou porque ocorre piora quando se reduz esse tratamento (Lommatzsch; Buhl; Korn, 2020; Papi *et al.*, 2020; GINA, 2023).

2.1.3. Sintomas da asma

Na AA os sintomas são, particularmente, resultado de ações biológicas de LTC₄, LTD₄ e LTE₄ e do FAP, produzidos principalmente por eosinófilos ativados após exposição a alérgenos. Esses lipídios pró-inflamatórios desempenham um papel fundamental na patogênese das crises agudas devido à sua capacidade de provocar vasodilatação local, formação de edema, estimulação neurogênica local, contração do músculo liso e hipersecreção de muco (Busse, 1996; Kubo, 2017).

Os sintomas da AA são bem característicos, entretanto alguns deles podem ser confundidos com outras doenças respiratórias. Indivíduos com AA, classicamente, apresentam tosse seca ou produtiva, chiado e aperto no peito, dificuldade para respirar, respiração rápida e curta e desconforto torácico que, frequentemente, pioram à noite e no início da manhã (Parker, 2011). Os sintomas agudos da asma, geralmente, são decorrentes do broncoespasmo e torna necessário o uso de broncodilatadores de forma urgente. Além disso, sibilos agudos e generalizados também são característicos da asma, entretanto não são específicos e muitas vezes estão ausentes entre as exacerbações da doença (Cohn; Elias; Chupp, 2004).

Na AA os sintomas são esporádicos e, geralmente, resolvem-se de forma espontânea com a remoção do gatilho ou com a administração de medicamentos. Além disso, indivíduos com AA também podem permanecer assintomáticos por longos períodos. Entretanto, a asma persistente grave é potencialmente fatal devido à irreversibilidade da hiper-responsividade brônquica mesmo com tratamento medicamentoso (Hirose *et al.*, 2017). Sendo assim, torna-se crucial a avaliação adequada da gravidade e frequência dos sintomas, bem como do aporte terapêutico necessário para efetivo controle das manifestações clínicas da AA (Parker, 2011).

2.1.4. Tratamento da asma

O tratamento da AA consiste na combinação de medidas medicamentosas e não medicamentosas e tem por finalidade melhorar a qualidade de vida dos indivíduos por meio do controle dos sintomas e melhora da função pulmonar. Dessa forma, é possível evitar hospitalizações por exacerbações da doença e reduzir a mortalidade (Kwah; Peters, 2019; GINA, 2023).

Os principais tratamentos medicamentosos envolvem o uso de agonistas beta 2 de curta e longa duração (broncodilatadores), CI e imunoterapia específica para alérgenos de forma individualizada conforme a gravidade da AA. O tratamento medicamentoso da asma compreende cinco etapas. A etapa I corresponde ao uso de CI para o alívio rápido dos sintomas da asma conforme necessário, opção esta que deve ser reservada para indivíduos com sintomas diurnos ocasionais e de curta duração, sem despertar noturno e com função pulmonar normal. Em casos de sintomas moderados, as etapas II e III são indicadas com o uso de CI em baixas doses mais beta-agonistas de curta e/ou longa duração, enquanto a etapa IV utiliza doses médias de CI (GINA, 2023).

Em sua forma mais grave, a asma é tratada conforme a etapa V que envolve altas doses de CI combinadas com beta-agonistas de curta e/ou longa duração, além de tratamentos complementares, tais como, tiotrópio adicional (antagonista muscarínico de ação prolongada), anti-IgE, anti-IL-5, escarro induzido e termoplastia brônquica (GINA, 2023). Esses fármacos são capazes de reduzir a inflamação e promover alívio rápido dos sintomas e manutenção do controle da crise (Kwah; Peters, 2019). Entretanto, vale ressaltar que as terapias medicamentosas atuais tratam somente os sintomas da asma e não a causa da doença. Sendo assim, indivíduos com asma severa permanecem sintomáticos, apesar do uso de medicamentos, o que torna necessária uma abordagem de tratamento mais ampla (Chung; Bel; Wenzel, 2011).

No que concerne ao tratamento não medicamentoso, geralmente, evitar a exposição aos alérgenos e agravantes como tabagismo é o primeiro passo para reduzir sintomas e agravamento da asma. Além disso, a dieta exerce um papel crucial na homeostase do sistema imunológico. A ingestão excessiva de calorias ou deficiência de fibras e micronutrientes parecem estar relacionadas a alterações na produção de metabólitos secundários, excesso de peso e inflamação (Julia; Macia; Dombrowicz, 2015).

Ainda, é necessário considerar outras condições clínicas concomitantes que podem desencadear a asma e/ou tosse, tal como, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (Ahn *et al.*, 2023). A modificação do estilo de vida com perda de peso, dieta hipolipídica, redução do consumo de cafeína e álcool, elevação da cabeceira após refeições, juntamente com a farmacoterapia, pode ser benéfica em indivíduos com DRGE e difícil manejo clínico da asma (Kwah; Peters, 2019).

Em adição, estudos epidemiológicos identificaram que a incidência de asma aumenta em 50% em indivíduos com excesso de peso (Beuther; Sutherland, 2007). E, segundo os

achados de Wood e colaboradores (2011), uma dieta hiperlipídica é capaz de aumentar a neutrofilia das vias aéreas e prejudicar a recuperação broncodilatadora em indivíduos obesos com asma.

Desta forma, mudanças do estilo de vida e a promoção de práticas alimentares saudáveis também são importantes no contexto da asma tratando ou evitando o excesso de peso, bem como reduzindo os desequilíbrios sistêmicos decorrentes do consumo alimentar inadequado (Sideleva; Dixon, 2014). Sendo assim, a alimentação saudável com maior consumo de frutas e vegetais é recomendado pela *Global Initiative for Asthma* (GINA) como uma intervenção não farmacológica importante no controle da asma (GINA, 2023).

Diante disso, promover a educação nutricional com o estabelecimento de práticas alimentares saudáveis, bem como, intervenções dietéticas adequadas representam uma abordagem válida que pode contribuir com segurança para a prevenção e/ou alívio dos sintomas decorrentes de doenças alérgicas como a asma (Julia; Macia; Dombrowicz, 2015).

2.2. Consumo alimentar e asma

Evidências demonstram que a alimentação desempenha um papel importante no desenvolvimento de doenças pulmonares obstrutivas como a asma, portanto ter um conhecimento mais amplo dos hábitos alimentares dessa população é de suma relevância. (Al Meslamani, 2024). Além disso, para propor orientações nutricionais específicas e individualizadas é necessário compreender os mecanismos regulatórios pelos quais os nutrientes podem promover ou desacelerar o agravamento da AA (Willett, 2012; Guilleminault *et al.*, 2017). Nesse sentido, o papel imunomodulador dos nutrientes em doenças pulmonares tem sido mais explorado, tornando a dieta e a nutrição reconhecidas como contribuintes modificáveis para a saúde pulmonar (Gozzi-Silva *et al.*, 2021).

O consumo excessivo de energia e carboidratos está intimamente associado ao desenvolvimento de obesidade que, por sua vez, agrava a asma com exacerbação dos sintomas (Boulet, 2013). Estudos revelaram que uma dieta com restrição no consumo de energia e carboidratos pode ser capaz de favorecer o controle da asma (Scott *et al.*, 2013; Özbey; Uçar; Çaliş, 2019). Já a relação entre a ingestão de proteínas e os sintomas de asma não é evidente. Em um estudo comparando a ingestão alimentar de indivíduos com asma e grupo controle, demonstrou que a ingestão de proteínas era menor no grupo de indivíduos com asma (Jain; Kant; Mishra, 2017), embora outros estudos comparando a ingestão de

proteínas e asma não tenham encontrado tal relação (Berthon *et al.*, 2013; Zhuang *et al.*, 2024).

Já foi demonstrado que dietas ricas em gorduras saturadas e gorduras trans podem favorecer um estado de inflamação sistêmico de baixo grau, caracterizado pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (Wood *et al.*, 2015). Em contrapartida, a dieta mediterrânea, rica em ácidos graxos ômega-3 (ω -3), polifenóis e antioxidantes, demonstrou efeitos anti-inflamatórios com reduções significativas nos níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR), produção de IL-6 e molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1) (Schwingshackl; Hoffmann, 2014).

No contexto da homeostase pulmonar, as vitaminas consideradas mais importantes são as vitaminas A, C e D, principalmente por suas ações anti-inflamatórias (Gozzi-Silva *et al.*, 2021). Em modelos experimentais de AA, a suplementação com a principal forma ativa da vitamina A (ácido retinóico) foi capaz de aumentar a frequência de células T reguladoras (Treg) e promover a regulação negativa dos fatores de transcrição GATA3 e ROR γ t, ambas proteína envolvidos na diferenciação das células T CD4⁺ nos fenótipos efetores Th2 e Th17 (Goswami *et al.*, 2009; Niu *et al.*, 2016). Por sua vez, devido ao seu potencial antioxidante, a vitamina C é capaz de reduzir a biodisponibilidade de radicais livres liberados, principalmente, por células imunes inatas em resposta ao estresse oxidativo que acompanha a inflamação, ajudando a explicar como a suplementação com vitamina C parece atenuar o número e a gravidade de episódios agudos de asma, assim como a necessidade de CI (Fogarty *et al.*, 2006; Hemilä, 2014).

Sobre a vitamina D, evidências sugerem seu papel na inflamação regulando a proliferação, migração e liberação de citocinas de várias células imunes, incluindo mastócitos, neutrófilos e eosinófilos. Foi demonstrado que a vitamina D induz uma diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , e um aumento na secreção da citocina anti-inflamatória IL-10 (Colotta; Jansson; Bonelli, 2017; Mathyssen *et al.*, 2017; Salmanpour *et al.*, 2022). Além disso, a vitamina D também demonstrou desempenhar um papel na remodelação das vias aéreas na asma (Salameh *et al.*, 2023).

Quanto aos minerais, destacam-se o magnésio, selênio e zinco. O magnésio, em função do bloqueio dos canais de cálcio, é capaz de modular as contrações do músculo liso, sendo assim, seu efeito broncodilatador em exacerbações de doenças respiratórias tem sido estudado (Lin *et al.*, 2024), ademais, a ingestão regular de magnésio pode influenciar

positivamente a função pulmonar (Tan *et al.*, 2024). Por sua vez, o selênio, sendo um componente essencial da enzima glutatona peroxidase, pode proteger as vias aéreas de danos oxidativos (Avery; Hoffmann, 2018). Além disso, estudos relataram uma correlação negativa entre os níveis séricos de selênio e a asma em comparação ao grupo controle (Ariaee *et al.*, 2016; Chen; Sun; Wu, 2020). Sobre o zinco, este mineral parece desempenhar um papel importante em modular o *status* funcional das células T desde que a deficiência deste mineral já foi associada a uma expansão de células Th2 (George *et al.*, 2016). Além disso, o zinco parece favorecer o desenvolvimento das células Treg em detrimento a uma redução na proporção de células Th17 (Wessels; Maywald; Rink, 2017).

Evidências sugerem que os flavonoides também podem melhorar o processo inflamatório característico da asma para além de sua ação antioxidante. Esses componentes bioativos foram associados à diminuição da liberação de mediadores inflamatórios relacionados à resposta Th17 e, conseqüentemente, supressão da hiper-responsividade das vias aéreas em doenças pulmonares (Gong *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2017). Alguns flavonoides também exercem efeitos anti-inflamatórios ao bloquear o inflamossoma NLRP3 e ao inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias em células da imunidade inata (Comalada *et al.*, 2006; Hu *et al.*, 2012; Yi, 2018).

Outros componentes dietéticos importantes na modulação da resposta imune são os ácidos graxos poli-insaturados, uma vez que, a maioria dos mediadores lipídicos que regulam a inflamação são metabólitos dos ácidos graxos ω -3 ou ômega-6 (ω -6) (Dyall *et al.*, 2022). Mudanças nos hábitos alimentares que resultam em uma menor proporção de ácidos graxos ω -3: ω -6, podem contribuir para a exacerbação da asma e doenças alérgicas (DiNicolantonio; O'Keefe, 2021; Oliver *et al.*, 2021). De modo geral, o ω -6 mais abundante na dieta ocidental, o ácido linoleico, é convertido em ácido araquidônico, um precursor da prostaglandina E2 e do leucotrieno B4. Esses mediadores, produzidos por mastócitos e eosinófilos, são broncoconstritores com propriedades pró-inflamatórias na asma (Innes; Calder, 2018). Em contraste, o ácido alfa-linolênico, um ω -3, é convertido em ácido eicosapentaenoico (EPA), que inibe o ácido araquidônico e, portanto, suprime a produção dos mediadores inflamatórios derivados do ω -6 (Brannan *et al.*, 2015; Diamant *et al.*, 2019). Estudos descrevem que indivíduos com maior ingestão de ω -6 apresentam piores desfechos clínicos e maior prevalência de asma em comparação àqueles que consomem menores quantidades de ω -6 e com maior ingestão de ω -3, destacando a importância do equilíbrio do consumo de entre eles (Adams *et al.*, 2019; Kim; Ju, 2019).

Apesar da vasta literatura sobre os efeitos diretos de alimentos funcionais no sistema de defesa humano, um importante interlocutor das ações imunomoduladoras dos nutrientes envolve o ecossistema da microbiota intestinal (Dang; Marsland, 2019). Evidências apontam que mudanças na composição da microbiota intestinal, influenciada pelo consumo alimentar, impactam no desenvolvimento e gravidade de doenças pulmonares (Hufnagl *et al.*, 2020). Nesse contexto, por exemplo, enquanto o consumo de fibras alimentares, os ácidos graxos de cadeia curta e prebióticos são relevantes para manutenção da homeostase intestinal e imune, quadros de disbiose intestinal com comprometimento na diversidade do ecossistema local tem sido associados a uma dieta hipercalórica rica em gordura, sódio e açúcar na asma (Hufnagl *et al.*, 2020). De forma interessante, alguns pesquisadores demonstraram uma relação entre redução na variedade microbiana no intestino durante a infância com o aumento no risco de desenvolver asma, evidenciando que alterações na microbiota intestinal podem estar associadas a maior suscetibilidade no desenvolvimento de alergias das vias aéreas (Davis, 2015; Fujimura *et al.*, 2016). Provavelmente, por alterar o balanço entre diferentes espécies microbianas, hábitos alimentares não saudáveis devem também impactar no risco e gravidade de asma no adulto por interromper o delicado equilíbrio local necessário para garantir uma resposta imune adequada envolvendo produção de IgA e de citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-10 e o fator de crescimento transformador beta (TFG- β), e pró-inflamatórias, particularmente a expressão regulada de interferon (IFN)- γ , IL-17, IL-6 e IL-12 (Souza *et al.*, 2004; Maslowski *et al.*, 2009; Ruane *et al.*, 2015; Theiler *et al.*, 2019; Vieira *et al.*, 2019).

Coletivamente, os achados apresentados aqui apontam em direção ao papel promissor de intervenções dietéticas como possível abordagem adjuvante no controle da asma. No entanto, as interações entre nutrientes e resposta imune são complexas e ainda pouco exploradas em estudos humanos, particularmente no contexto atual da biologia dos endotipos da asma.

2.3. Composição corporal e asma

A existência de novos endótipos da asma com diferentes respostas à terapia e o rápido aumento da prevalência da doença pode estar associado a uma relação complexa e pouco compreendida entre fatores genéticos e ambientais, como o excesso de peso. Estudos indicam que indivíduos com excesso de peso apresentam a forma mais grave da doença e

resistência às terapias quando comparados a indivíduos eutróficos. Entretanto, os mecanismos subjacentes a esta observação precisam ser mais elucidados (Hersoug; Linneberg, 2007; Wenzel, 2012; Fahy, 2015).

O excesso de peso é caracterizado por um estado de inflamação crônica de baixo grau com níveis circulantes de citocinas e adipocinas capazes de modular a resposta imune em doenças alérgicas como a asma. Marcadores inflamatórios como IL-6, TNF α , proteína C reativa e leptina se encontram elevados na obesidade direcionando a um perfil imune pró-inflamatório (Bantulà *et al.*, 2021; Khanna *et al.*, 2022).

Quanto à assinatura imune associada à obesidade e gênese das reações de hipersensibilidade, acredita-se que a produção de elevados níveis de citocinas inflamatórias (TNF α , IL-1 β , IL-6 e IL-5) crie um ambiente favorável à inibição de células T reguladoras e aumento de células Th2 e Th17 patogênicas (Weiss, 2005; Vollmer *et al.*, 2022). Quanto ao perfil imunoendócrino associado à obesidade, os níveis séricos de leptina estão significativamente elevados, enquanto os níveis de adiponectina estão reduzidos. Estudos demonstram que hiperleptinemia se associa positivamente com a porcentagem das células Th17 e do fenótipo híbrido Th2/Th17, enquanto reduz a capacidade funcional das células T CD4⁺ reguladoras (De Rosa *et al.*, 2007; Vollmer *et al.*, 2022). De modo contrário, a adiponectina aumenta a produção de IL-10 por macrófagos (Ramos-Ramírez *et al.*, 2021). Sendo assim, considerando que o excesso de peso além de ser um fator de risco para o desenvolvimento da asma como também pode agravá-la, torna-se de suma importância a investigação dos mecanismos envolvidos e suas implicações na coexistência dessas duas condições crônicas.

2.4. Insegurança alimentar e nutricional na asma

Considerando que a alimentação e a composição corporal exercem um papel importante no desenvolvimento de DCNT, como a asma, vale destacar o conceito de SAN nesse contexto. No Brasil, a LOSAN, publicada em Diário Oficial de 15 de setembro de 2006, apresenta o conceito de SAN como:

A realização do direito de todos ao acesso regular e permanente a alimentos de qualidade, em quantidade suficiente, sem comprometer o acesso a outras necessidades essenciais, tendo como base práticas alimentares promotoras de saúde que respeitem a diversidade cultural e que sejam ambiental, cultural, econômica e socialmente sustentáveis (Brasil, 2006, cap. I; art. 3).

Nesse sentido, a insegurança alimentar e nutricional (IAN) representa preocupação, medo, incerteza e privação no acesso a alimentos de qualidade e em quantidade suficientes para sobrevivência (Kepple; Segall-Corrêa, 2011).

Os determinantes sociais como condições sociodemográficas e ambientais, principalmente, a baixa renda, contribuem para IAN afetando a disponibilidade alimentar, acesso e utilização dos alimentos. A disponibilidade de alimentos é necessária, mas não suficiente para o acesso, e o acesso é necessário, mas não suficiente para a utilização (Craveiro; Alves, 2016). Em situação de IAN, a privação e a limitação de acesso a alimentos saudáveis contribuem para o menor consumo de frutas e vegetais e para o aumento do consumo de alimentos processados e ultraprocessados por serem de menor custo (Aiyer *et al.*, 2019; Nkambule *et al.*, 2021).

A alimentação adequada e saudável é um direito humano básico e está vinculada à melhoria da saúde e qualidade de vida, ao menor risco de DCNT e à longevidade (Organização das Nações Unidas, 2002; Brasil, 2022). Dessa forma, a má alimentação e alterações na composição corporal por IAN representam fatores de risco significativos para diversas condições crônicas e tornam-se aspectos essenciais de serem abordados também no contexto da asma. De fato, estudos revelam que a IAN está associada a asma como um marcador de vulnerabilidade aos sintomas, episódios agudos e visitas a emergência destacando que a sua importância não pode ser desconsiderada nessa população (Ribeiro-Silva *et al.*, 2014; Ni; Wan; Zheng, 2023).

Nesse contexto, são necessárias intervenções públicas e uma agenda forte de combate à IAN aliada com práticas promotoras de saúde. Para essa finalidade, as abordagens voltadas para a redução do consumo de alimentos não saudáveis visando melhorar a nutrição e composição corporal estão sendo cada vez mais inseridas nos sistemas de saúde e políticas públicas (Castro, 2015; Pereira *et al.*, 2022). Diante disso, a SAN tem sido amplamente discutida, uma vez que, a segurança alimentar é excepcionalmente necessária, porém não suficiente, para a segurança nutricional, o que exige mais atenção quanto aos alimentos que promovem a saúde, previnam e façam parte do tratamento de doenças crônicas (Mozaffarian *et al.*, 2011; Thorndike *et al.*, 2022).

3. JUSTIFICATIVA

A patogenia da AA é complexa e envolve fenótipos de células T CD4⁺ para além do

fenótipo Th2 clássico (Kuruvilla; Lee; Lee, 2019). Endótipos que envolvem a infiltração de neutrófilos, com ou sem eosinófilos, são mais difíceis de controlar e acometem principalmente adultos, particularmente com sobrepeso. Portanto, o cenário atual de elevada prevalência de obesidade impacta no aumento de casos de AA grave, impactando significativamente na qualidade de vida dos pacientes e nos custos para os sistemas de saúde.

Portanto, a identificação dos fatores nutricionais que correlacionem com aspectos imunológicos dessa doença tão complexa é de suma importância. Nesse sentido, um conjunto de dados publicados pelo grupo conseguiu mapear comportamento de células T CD4⁺ associadas a pior desfecho da AA em pacientes alérgicos atendidos no Hospital Gaffrée e Guinle entre os anos de 2017 e 2022 (Dias *et al.*, 2019; Vollmer *et al.*, 2022 e 2023). De forma resumida, o grupo demonstrou uma correlação direta e significativa entre aumento na expansão de células Th17 e do fenótipo híbrido Th17/Th2 com a gravidade da AA. Ainda, danos nos compartimentos de células T CD4⁺ reguladoras foram observados em pacientes com AA grave, particularmente entre os obesos. Ainda, os autores demonstram que muitas das correlações adversas entre gravidade da AA e fenótipo imune foram diretamente associadas aos efeitos diretos da leptina em culturas de células T CD4⁺ (Vollmer *et al.*, 2022 e 2023). Estes estudos foram muito importantes por trazer novos conhecimentos da base celular relacionada à AA.

Entretanto, uma avaliação, mesmo que em nível indireto, entre perfil imune associada à AA com o consumo alimentar é original e relevante, particularmente no contexto da complexa biologia celular dos endótipos de asma. Dessa forma, o presente estudo, pode elucidar informações importantes sobre como a nutrição pode impactar na gravidade da AA e, conseqüentemente, auxiliar no seu manejo clínico, contribuindo para o direito humano à alimentação adequada e saudável, SAN e melhor qualidade de vida de indivíduos diagnosticados com essa condição crônica.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

Avaliar a correlação entre o consumo alimentar e perfil fenotípico das células T CD4⁺ efetoras e reguladoras em indivíduos com AA conforme a gravidade.

4.2. Específicos

- Analisar o perfil de citocinas plasmáticas em indivíduos com AA conforme a gravidade;
- Avaliar a frequência de diferentes subtipos de células T CD4⁺ efetoras e reguladoras de indivíduos com AA conforme a gravidade;
- Caracterizar o consumo alimentar e a composição corporal de indivíduos com AA;
- Avaliar possíveis associações entre consumo alimentar, composição corporal e demais variáveis imunes estudadas em indivíduos com AA conforme a gravidade;
- Elaborar um material didático educativo visando esclarecer para a população diagnosticada com AA, a importância da alimentação saudável e manutenção do peso adequado para melhor qualidade de vida.

5. MÉTODOS

5.1. Delineamento e local do estudo

Esse trabalho consiste em um recorte de um projeto realizado com indivíduos com asma acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG-Unirio/Ebserh), aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HUGG-Unirio/Ebserh (CAAE 44951215.6.0000.5258) (ANEXO A).

Foi realizado um estudo observacional, transversal, com coleta de dados de quarenta e cinco indivíduos com AA diagnosticados por equipe médica, maiores de 19 anos, de ambos os sexos, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). A coleta de dados ocorreu no período de março de 2020 a setembro de 2023. Como critérios de exclusão, considerou-se indivíduos acima de 60 anos, fumantes, com doenças infecciosas, cardíacas e pulmonares crônicas que receberam esteroides orais ou intravenosos, teofilina, beta 2-agonistas de longa ação, antagonistas de leucotrienos ou anti-histamínicos nos dois meses anteriores ao estudo.

Foi considerado o diagnóstico de AA e a gravidade avaliada em leve, moderada ou grave segundo registros em prontuário realizados pela equipe médica. Foram utilizados como base para o diagnóstico os critérios de nível de tratamento utilizado para controlar sintomas e exacerbações estabelecidos pela GINA e *American Thoracic Society* (Holguin *et al.*, 2020; GINA, 2023). Além disso, também foi coletada em prontuário médico, a pontuação total de sintomas nasais (*Total Nasal Symptom Score - TNSS*) que corresponde a soma dos pontos para congestão nasal, espirros, prurido nasal e rinorréia em cada momento, usando uma escala de quatro pontos: onde 0 indica ausência de sintomas, 1-6 para sintomas leves que são facilmente tolerados, 7-9 pontos para consciência de sintomas que são incômodos, mas toleráveis e 10-12 é reservado para sintomas graves que são difíceis de tolerar e interferem nas atividades diárias (Ellis *et al.*, 2015).

5.2. Coleta de sangue

Foi realizada a coleta de cerca de 20 mL de sangue venoso periférico segundo critérios da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 153, de 14 de junho de 2004 (Brasil, 2004). O sangue foi armazenado em tubos *vacutainer* de 10 mL e transportado em temperatura

ambiente de forma segura num recipiente adequado ao Laboratório de Imunofisiologia e Imunopatologia dos Linfócitos T localizado no Instituto Biomédico da UNIRIO. O sangue coletado foi analisado em até 24 horas para quantificação plasmática de citocinas e para obtenção de células para análise citometria de fluxo.

5.3. Quantificação de citocinas

A quantificação plasmática de citocinas foi realizada usando kits OptEIA ELISA (BD, Pharmigen, San Diego, CA), conforme protocolo do fabricante. Em resumo, cada ensaio foi realizado utilizando pares de anticorpos monoclonais murinos (mAbs) direcionados para IL-10, IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-5 e IL-17. A reação foi revelada com estreptavidina peroxidase de rábano, utilizando 3,3',5,5'-tetrametil-benzidina (TMB) como substrato. Para construir as curvas-padrão foram usadas citocinas humanas recombinantes em concentrações variando de 3,5 a 500 pg/mL.

5.4. Análise por citometria de fluxo

Células mononucleares do sangue periférico (CMSP, 1×10^6 /mL), obtidas por centrifugação em gradiente de densidade Ficoll-Hypaque, foram cultivadas em microplacas de fundo plano de 24 poços com 2 mL de meio RPMI 1640 (Sigma, Co.) suplementado 2mM de L-glutamina (GIBCO, Carlsbad, CA, USA), 10% de soro fetal bovino, 20 U/ml de penicilina, 20 μ g/ml de estreptomicina e 20 mM de tampão HEPES. As células foram estimuladas com acetato de forbolmiristato (PMA, 20 ng/mL; Sigma-Aldrich) mais ionomicina (600 ng/mL; SigmaAldrich) por 4 horas na presença de brefeldina A (10 μ g/mL) (BD Biosciences, San Diego, CA, EUA). As culturas de células foram mantidas a 37 °C em uma incubadora com 5% de CO₂ umidificada. Após 4 horas, diferentes subtipos de células T CD4⁺ foram identificados através da marcação das CMSP mAbs dirigidos contra CD4-FITC, CD39-PE-Cy7, IL-4-APC, IL-10-APC, IL-17-PE-Cy7, IFN- γ -PE, FoxP3-PE (San Diego, CA, EUA). As células, depois de marcadas com a combinação de diferentes anticorpos, foram adquiridas em citômetros de fluxo Attune NxT (*Thermo Fisher Corporation*) e analisadas usando FlowJo (*Tree Star, Inc, v.10*).

5.5. Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar habitual foi avaliado pelo questionário de frequência alimentar (QFA) semiquantitativo desenvolvido e validado por Sichieri e Everhart (1998) para a população brasileira (ANEXO B). O QFA é composto por uma lista de 73 itens alimentares, considerando o consumo no período de 12 meses anteriores. No momento do preenchimento do questionário, o participante indicava o número de porções que costumava consumir e com que frequência, sendo as opções de resposta por dia, semana, mês, nunca e quase nunca.

Os dados do QFA foram tabulados em planilha eletrônica Excel com dupla digitação por duas pesquisadoras independentes, visando minimizar erros de digitação. Em seguida, com auxílio da Tabela para Avaliação do Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (Pinheiro *et al.*, 2004), as porções usuais preenchidas foram convertidas em gramas ou mililitros e, posteriormente, foram multiplicadas pelo número de porções sinalizadas. A quantidade de cada alimento então foi multiplicada por uma constante específica da frequência (tabela 1), refletindo assim, o consumo diário. A estimativa da ingestão energética e de nutrientes a partir do consumo diário foi realizada utilizando-se o programa estatístico SAS® versão 8.2 (*Institute, Carolina do Norte, EUA*) com base na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (UNICAMP, 2011) e na Tabela de Composição dos Alimentos Consumido no Brasil (IBGE, 2011).

Tabela 1. Cálculo de frequência diária do consumo alimentar.

Frequência de consumo	Cálculo	Frequência diária
Nunca ou quase nunca	-	0
1-3x / mês	$[(1+3) / 2] / 30$	0,07
1x / semana	$1 / 7$	0,14
2-4x / semana	$[(2+4) / 2] / 7$	0,43
5-6x / semana	$[(5+6) / 2] / 7$	0,79
1x / dia	1×1	1
2-3x / dia	$[(2+3) / 2] \times 1$	2,5
Mais de 3x / dia	4×1	4

Considerando que, os nutrientes estão associados à ingestão total de energia contribuindo diretamente para o valor energético total (VET) ou porque indivíduos que

consomem mais energia também consomem, em média, mais de todos os nutrientes específicos, a comparação do consumo alimentar entre os grupos com AA leve, moderada e grave, foi realizada a partir do método de densidade de nutrientes aplicando-se um ajuste para 1000 quilocalorias (Kcal) visando minimizar fatores de confusão (Willett; Howe; Kushi, 1997).

Para determinar a adequação do consumo de macronutrientes em relação às necessidades considerou-se o AMDR (*Acceptable Macronutrients of Distribution Ranges*), que estabelece como recomendado de 10 a 35% da energia total da dieta proveniente da ingestão proteica; 20 a 35% dos lipídios e 45 a 65% dos carboidratos (IOM, 2005). Quanto aos ácidos graxos, foram consideradas as recomendações das diretrizes de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Simão *et al.*, 2013; Précoma *et al.*, 2019), sendo 10% de ácidos graxos saturados, 15% de monoinsaturado e 7,5% de poli-insaturado em relação ao valor calórico total. Após o cálculo do recomendado para macronutrientes e ácidos graxos calculou-se o percentual de variação em relação ao consumo médio.

Foram excluídos das análises relacionadas ao consumo alimentar 3 participantes que apresentaram ingestão energética implausível (*outliers*), ou seja, aqueles que apresentaram ingestão acima de 5249,3 kcal (valor correspondente ao 4º quartil) (Tukey, 1977).

5.6. Avaliação da composição corporal

A aferição das medidas antropométricas foi realizada seguindo as técnicas preconizadas por Lohman e colaboradores (1988). A mensuração do peso corporal foi realizada em balança digital Plenna® com o indivíduo no centro do equipamento, com o mínimo de roupa possível, descalço, ereto, com os pés juntos e braços estendidos ao longo do corpo. A estatura foi avaliada com estadiômetro Sanny® com o indivíduo na posição ereta, com calcanhares, panturrilha, escápulas e ombros encostados na parede, joelhos esticados, pés juntos, braços estendidos ao longo do corpo, cabeça erguida (fazendo um ângulo de 90º com o solo) e com os olhos mirando um plano horizontal à frente. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela estatura ao quadrado (m²) e a classificação foi realizada segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os indivíduos foram estratificados em eutrofia (18,5 a 24,9 kg/m²), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m²) e obesidade (≥ 30 kg/m²) (WHO, 1995).

O percentual de gordura foi calculado pela análise de bioimpedância (BIA) com aparelho da marca Tanita® (modelo BC-601). Para realização da BIA todos os indivíduos foram orientados quanto a não ingerir grande quantidade de água; não realizar refeições nas duas horas anteriores; não ingerir bebidas alcoólicas e cafeinadas ou realizar exercícios de grande intensidade nas 24 horas anteriores, assim como urinar pelo menos 30 minutos antes do teste. Os indivíduos foram posicionados em decúbito dorsal, trajando apenas roupas leves, livres de qualquer objeto de metal, sendo fixados quatro eletrodos no lado direito nas mãos e pés.

Para a classificação do percentual de gordura corporal (%GC), considerou-se os pontos de corte sugeridos por Lohman (1992): valor desejável para os homens quando %GC \leq 15%, limítrofe de 15,1 a 24,9% e elevado \geq 25% e para as mulheres, desejável \leq 23%, limítrofe de 23,1 a 31,9% e elevado \geq 32%.

5.7. Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas no programa Prisma 9.0 (GraphPad Software). A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste *Kolmogorov-Smirnov*. Variáveis paramétricas foram expressas como média \pm desvio padrão, não paramétricas como mediana (intervalo interquartil) e categóricas como valor absoluto e frequência relativa. Os grupos asma alérgica leve, moderada e grave foram comparados utilizando ANOVA *one-way*, seguido de teste de *Bonferroni* para dados com distribuição normal e, teste de *Kruskal-Wallis* seguido de teste de Dunn para dados sem distribuição normal. A análise das correlações entre os dados de consumo alimentar, composição corporal e imunológicos foi realizada por meio da correlação de *Pearson* ou *Spearman* para os dados com distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$.

5.8. Produto técnico

Os resultados do presente estudo apoiaram a elaboração de um material didático educativo, especificamente, uma cartilha visando esclarecer para a população diagnosticada com AA, a importância da alimentação saudável e manutenção do peso adequado para melhor qualidade de vida. O material foi elaborado de acordo com as seguintes etapas:

Levantamento bibliográfico da temática; Seleção do conteúdo e elaboração de roteiro; Adaptação da linguagem com a simplificação de termos técnicos; Seleção das ilustrações e adequação; Diagramação da cartilha com auxílio da plataforma on-line *Canva*; Revisão; Registro e divulgação da cartilha.

6. RESULTADOS

6.1. Características dos indivíduos com asma alérgica e análise *in vivo* de citocinas

Para o presente estudo, 42 indivíduos adultos com AA, foram alocados de acordo com a gravidade da doença [leve (n=15), moderada (n=15) e grave (n=12)]. Nenhuma diferença foi observada quanto ao sexo nos subgrupos de pacientes, apesar da maioria dos acometidos serem mulheres. Como esperado, a maioria dos indivíduos também sofre de rinite alérgica (RA), sendo a gravidade também relacionada à pior desfecho da AA. Ademais, usando como base o IMC, a maioria dos indivíduos com AA moderada e grave apresentou sobrepeso ou obesidade. Em relação a composição corporal, a maioria dos indivíduos com AA apresentou %GC limítrofe ou elevado.

Tabela 2. Características dos indivíduos com asma alérgica estratificados segundo gravidade.

	Asma Alérgica ^a		
	Leve (15)	Moderada (15)	Grave (12)
Sexo [homens (%)]	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (33,3)
Idade [(anos), média ± dp]	29,1 ± 5,5	31,6 ± 5,4	33,2 ± 6,9
Rinite, gravidade dos sintomas, n (%)^b			
<i>Nada</i>	5 (32)	4 (27)	0
<i>Leve</i>	7 (47)	3 (19)	1(8)
<i>Moderada</i>	3 (20)	4 (27)	3 (25)
<i>Grave</i>	0	4 (27)	8 (67)
Índice de Massa Corporal (n)^c			
<i>Eutrofia</i>	12 (80)	5 (33,3)	2 (16,7)
<i>Sobrepeso</i>	2 (13,3)	6 (40)	6 (50)
<i>Obesidade</i>	1 (6,7)	4 (26,7)	4 (33,3)
Gordura corporal, n (%)^d			
<i>Desejável</i>	4 (26,7)	3 (20)	1 (8,3)
<i>Limítrofe</i>	8 (53,3)	5 (33,3)	6 (50)
<i>Elevado</i>	3 (20)	7 (46,7)	5 (41,7)

^aIndivíduos com asma alérgica leve, moderada e grave segundo os critérios GINA (*Global Initiative for Asthma*). ^bTNSS, *total nasal symptom score* [rinorreia, prurido nasal, obstrução nasal e espirros (pontuação 0 (nada), 3-6 pontos (leve), 7-9 pontos (moderada), e 10-12 pontos (grave)]. ^cÍndice de massa corporal (eutrofia: 18,5-24,9 kg/m², sobrepeso: 25-29,9 kg/m² e obesidade: (≥ 30 kg/m²). ^dPercentual de gordura corporal (homens: valor desejável ≤ 15%, limítrofe de 15,1 a 24,9% e elevado ≥ 25%; mulheres: desejável ≤ 23%, limítrofe de 23,1 a 31,9% e elevado ≥ 32%).

A primeira análise imunológica foi a dosagem de citocinas plasmáticas. Como pode ser observado na Figura 1, os níveis circulantes de citocinas inflamatórias IL-1β, IL-6, IL-4,

IL-5 e IL-17, assim como da citocina anti-inflamatória IL-10, foram significativamente superiores nos pacientes com AA grave quando comparado com o grupo com AA leve, sem diferença quanto ao grupo com AA moderada.

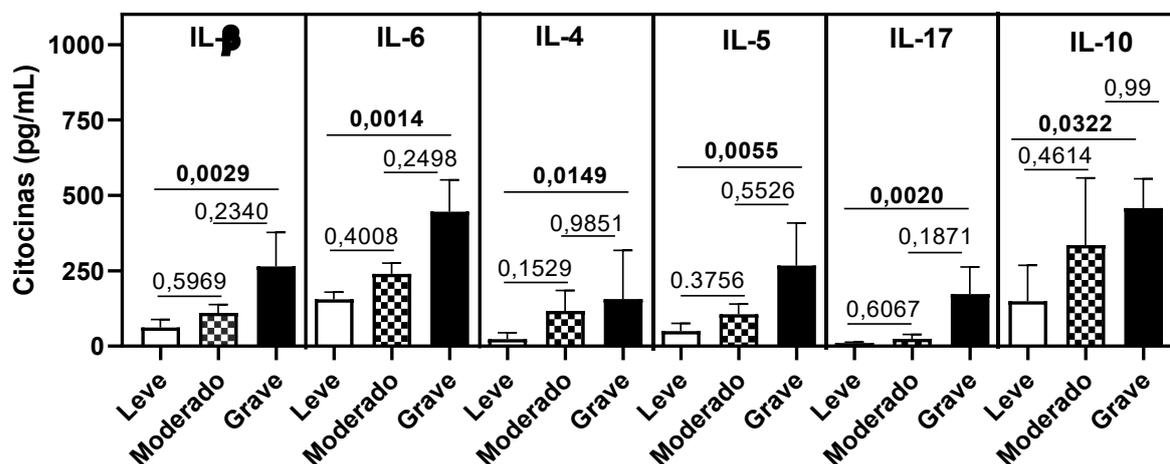


Figura 1. Dosagem de citocinas plasmáticas em indivíduos com asma estratificados segundo gravidade.

A dosagem plasmática de citocinas de indivíduos com AA leve (n=5), moderada (n=4) e grave (n=6) foi conduzida pelo método ELISA. Os valores médios foram comparados usando o teste ANOVA *one-way* e os valores de *p* estão indicados na figura.

6.2. Avaliação de células T CD4⁺ efectoras em função da gravidade da AA

Usando a estratégia de identificação das células T CD4⁺ totais em função da produção de IL-4, IL-17 e IFN- γ (Fig. 2A), foi avaliada a relação entre a gravidade da AA em função da frequência de células Th1 (IL-4⁻IL-17⁻IFN- γ ⁺), Th2 (IL-4⁺IL-17⁻IFN- γ ⁻), Th17 (IL-4⁻IL-17⁺IFN- γ ⁻) clássicas, assim como de variantes desses fenótipos.

Como demonstrado na figura 2B, a porcentagem média de células T CD4⁺ IL-4⁺ foi significativamente maior nas amostras de células obtidas de pacientes com AA grave quando comparado ao grupo com sintomas leves da doença, sem diferença quanto ao grupo com AA moderada. De forma interessante, quando analisada a proporção de linfócitos Th2 clássicos (IL-4⁺IL-17⁻IFN- γ ⁻), a frequência desse subtipo celular foi significativamente menor nos pacientes com AA moderada e, principalmente, grave se comparado aos indivíduos com a forma leve da doença (Fig. 2C). Em contraste, a proporção de células T CD4⁺ híbrida, identificada pela produção simultânea de IL-4 e IL-7 na ausência de IFN- γ (Fig. 2D), assim como as células Th17 clássicas (Fig. 2F), foi significativamente maior no grupo com AA

moderada e grave quando comparado ao grupo com AA leve. A percentagem de células Th1 (IL-4⁻IL-17⁻IFN- γ ⁺), porém, foi menor em função da gravidade da doença (Fig. 2E). Nenhuma diferença significativa foi observada quanto à proporção do subtipo celular T CD4⁺ IFN- γ ⁺IL-17⁺ entre os grupos analisados no presente estudo (Fig. 2G).

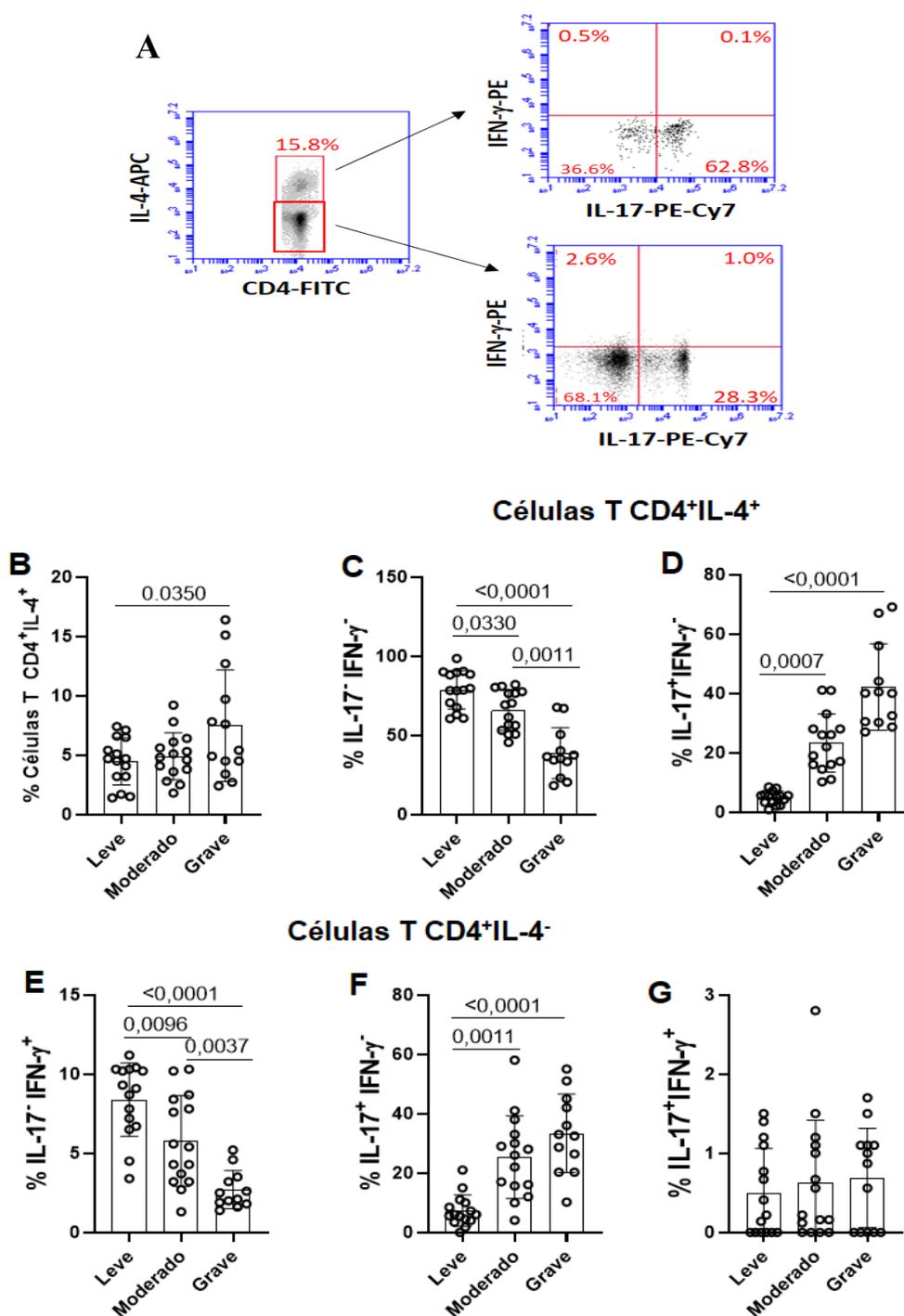


Figura 2. Avaliação de diferentes subtipos de células T CD4⁺ em indivíduos com asma alérgica estratificados segundo a gravidade.

A porcentagem de diferentes subtipos de células T CD4⁺ efetoras produtoras de IL-4, IL-17 e IFN- γ de indivíduos com asma alérgica leve (n=15), moderada (n=15) e grave (n=12) foi determinada através de citometria de fluxo a partir da estratégia demonstrada na figura 2A. Os valores médios foram comparados usando o teste ANOVA *one way* e os valores de *p* estão indicados na figura.

6.3. Avaliação de células T CD4⁺ reguladoras em função da gravidade da AA

Usando a combinação de anticorpos monoclonais dirigidos contra os marcadores FoxP3, IL-10 e CD39, e as estratégias de confinamento demonstrada na figura 3A (células T CD4⁺, CD3⁺CD4⁺), foi avaliado o impacto da gravidade da AA na composição de células Tregs [CD4⁺FoxP3⁺IL-10⁺ (Fig. 3B) e CD4⁺FoxP3⁺CD39⁺ (Fig. 3C)] e Tr-1 (CD4⁺FoxP3⁻IL-10⁺) (Fig. 3B). De maneira geral, a frequência de todos os subtipos de células T reguladoras (Fig. 3B e 3C) foi significativamente menor em indivíduos com AA moderada e grave quando comparado com pacientes com a forma leve da doença.

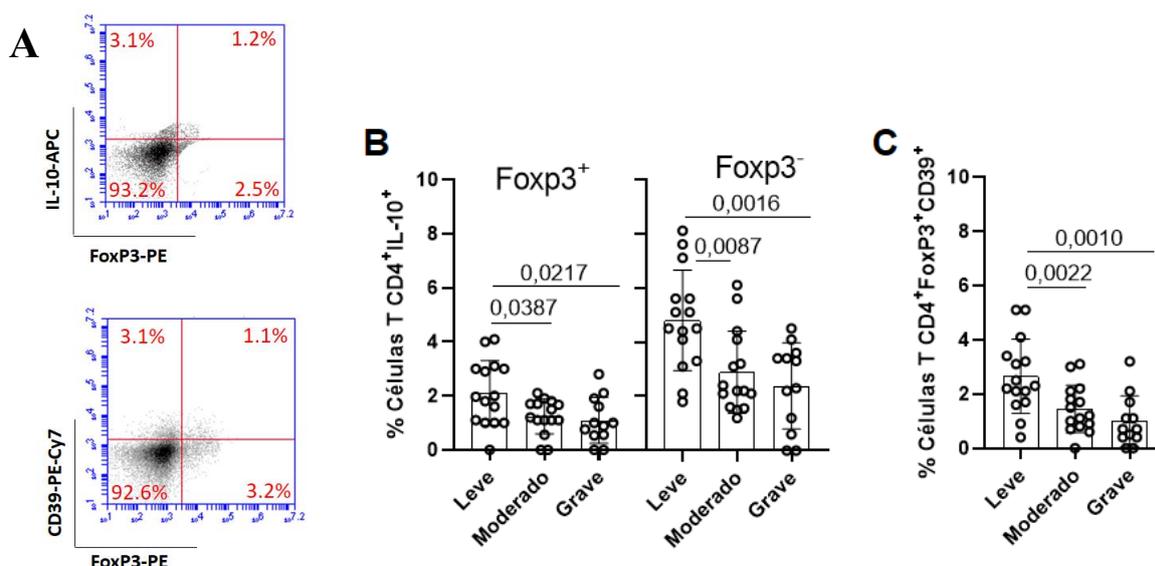


Figura 3. Frequência de células T CD4⁺ reguladoras em indivíduos com asma alérgica estratificados segundo gravidade.

A porcentagem de diferentes subtipos de células T CD4⁺ reguladoras de pacientes com asma alérgica leve (n=15), moderada (n=15) e grave (n=12) foi determinada através de citometria de fluxo a partir da estratégia demonstrada na figura 3A. Os valores médios foram comparados usando o teste ANOVA *one way* e os valores de *p* estão indicados na figura.

6.4. Avaliação do consumo alimentar em função da gravidade da asma.

Quando realizado o ajuste do consumo alimentar para 1000 quilocalorias dos indivíduos estratificados segundo gravidade da AA, não houve diferença, estatisticamente, significativa entre os grupos (Tabela 3).

Em relação ao percentual do VET, os grupos com AA leve, moderada e grave apresentaram consumo médio de proteína ($22,9 \pm 4,9$; $22,5 \pm 5,6$ e $22,4 \pm 3,6$, respectivamente) e lipídios ($31,7 \pm 5,4$; $35,2 \pm 5,1$ e $32,5 \pm 4,1$, respectivamente) dentro do recomendado. Além disso, os grupos com AA leve e grave também apresentaram consumo médio de carboidratos dentro do recomendado ($45,4 \pm 9,4$ e $45,1 \pm 4,2$, respectivamente), no entanto, o grupo com AA moderada apresentou consumo médio abaixo do recomendado ($42,3 \pm 8$).

Quanto à distribuição de ácidos graxos (g/dia) em relação ao percentual do VET, os grupos com AA leve (8,4 (6,5-9,8) e 15,2 (11,5-17,5)), moderada (9,8 (9-15,2) e 26,4 (14,6-35)) e grave (15,9 (11,7-23,3) e 26,7 (21,1-47,5)) apresentaram consumo de AGP e AGM, respectivamente, abaixo do recomendado. De forma contrária, os grupos com AA leve, moderada e grave também apresentaram valores acima do recomendado para o consumo de AGS (18,8 (16,9-21); 32 (19,1-43,4) e 43,3 (25,2-65,3), respectivamente).

Tabela 3 – Dados de consumo alimentar ajustado para 1000 quilocalorias dos indivíduos estratificados segundo gravidade da asma.

Variáveis	Leve (n=15) Consumido ajustado para 1000 kcal	Moderada (n=15) Consumido ajustado para 1000 kcal	Grave (n=12) Consumido ajustado para 1000 kcal	p valor
Proteína (g/dia)	57,2 ± 12,1	56,2 ± 13,9	55,9 ± 9,0	0,951
Carboidratos (g/dia)	113,5 ± 23,4	105,8 ± 20,0	112,8 ± 10,5	0,503
Lipídios (g/dia)	35,3 ± 6,0	39,1 ± 5,6	36,2 ± 4,5	0,146
Cálcio (mg/dia)	306,6 ± 91,9	351,86 ± 61,3	355,7 ± 68,5	0,168
Ferro (g/dia)	4,8 (4,3-5,7)	4,7 (4,4-5,3)	4,9 (4,4-5,3)	0,939
Vitamina A (µg/dia)	450,9 ± 319,7	398,8 ± 225,8	580,4 ± 292,2	0,249
Vitamina C (mg/dia)	47,9 (20,6-122,4)	24,2 (15,5-116,1)	47,4 (9,8-103,0)	0,872
Magnésio (mg/dia)	111,5 (91,1-139,3)	104,7 (91,8-120,0)	126,5 (101,8-141,2)	0,628
Potássio (mg/dia)	1396,7 (1108,9-1490,4)	1239,9 (1052,9-1404,4)	1419,4 (1186,5-1977,8)	0,506
Sódio (mg/dia)	698,7 ± 190,1	736,0 ± 160,3	656,3 ± 72,4	0,416
Zinco (mg/dia)	6,2 ± 1,4	7,3 ± 2,5	6,2 ± 1,5	0,189
AGS (g/dia)	13,1 (11,7-13,7)	14,6 (12,9-17,0)	13,9 (12,5-15,4)	0,211
AGP (g/dia)	5,6 ± 1,4	5,6 ± 1,0	5,3 ± 0,8	0,773
AGM (g/dia)	9,9 ± 2,8	11,2 ± 2,1	9,7 ± 1,3	0,181
Colesterol (mg/dia)	381,2 ± 181,2	363,1 ± 133,7	354,6 ± 114,0	0,891
ω-3 (g/dia)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,286
ω-6 (g/dia)	4,9 ± 1,3	4,9 ± 0,9	4,7 ± 0,7	0,866
Fibra total (g/dia)	9,1 (7,4-13,9)	7,1 (6,2-10,9)	8,8 (5,7-10,2)	0,608

Legenda: Kcal: quilocalorias; AGS: ácido graxo saturado; AGP: ácido graxo poli-insaturado; AGM: ácido graxo monoinsaturado; ω-3: ômega 3; ω-6: ômega 6. Variáveis paramétricas apresentadas como média ± desvio padrão. Variáveis não paramétricas apresentadas como mediana (intervalo interquartil).

6.5. Correlação entre os parâmetros imunológicos, composição corporal e consumo alimentar

A partir da dosagem de citocinas plasmáticas, o %GC correlacionou-se positivamente apenas com os níveis de IL-6. Considerando os macronutrientes, o consumo de proteína estava correlacionado positivamente com as concentrações de IL-1 β , carboidratos com IL-6 e IL-5 e lipídios apenas com IL-4. Ainda sobre a classe de lipídios, o ω -6 correlacionou-se diretamente com concentrações plasmáticas de IL-6 e IL-5, enquanto o colesterol total e os AGS correlacionaram-se positivamente com as citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-5, diferindo apenas quanto as citocinas IL-17 e IL-4, respectivamente. Em contraste, o maior consumo de colesterol total correlacionou-se negativamente com os níveis de IL-10. Quanto aos minerais, o consumo de magnésio foi positivamente correlacionado com as concentrações circulantes das citocinas IL-1 β e IL-6. Já o sódio apresentou correlação positiva com os níveis plasmáticos de IL-1 β , IL-5 e IL-17. (Tabela 4).

Quanto aos fenótipos de células T CD4⁺ efectoras, o consumo de energia, proteína, carboidrato, lipídio, AGS, AGP, AGM, colesterol total, ω -6 e sódio correlacionaram-se positivamente com a frequência de células Th17 clássicas e células Th2/Th17. Em contrapartida, esses mesmos nutrientes, o %GC e o consumo de fibra total foram negativamente correlacionados com a porcentagem de células Th1. Ainda, o %GC e o consumo de cálcio e fibra total também demonstraram uma correlação direta com a porcentagem de células Th17 clássicas. Por outro lado, enquanto o consumo de proteína, lipídio e ω -3 foram negativamente correlacionados com a porcentagem de células Th2 clássicas, o consumo de ω -6 correlacionou-se positivamente com a proporção deste fenótipo de células T CD4⁺ (Tabela 5).

Finalmente, quanto aos diferentes subtipos de linfócitos T CD4⁺ reguladores analisados no presente estudo, tanto o %GC, como o consumo de energia, proteína, carboidrato, lipídio, AGS, AGP, AGM, colesterol, ω -6 e sódio foram negativamente correlacionadas com a frequência de todos os subtipos de células T CD4⁺ reguladoras (Tabela 6).

Tabela 4. Correlação entre os níveis plasmáticos de citocinas, composição corporal e consumo alimentar.

	Citocinas (pg/mL)											
	IL-1 β		IL-6		IL-4		IL-5		IL-17		IL-10	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
GC (%)	0,5110	0,0512	0,6171	0,0076	0,2115	0,4112	0,2451	0,3871	0,3817	0,1671	0,1877	0,5611
Energia (Kcal)	0,3952	0,1449	0,4774	0,0719	0,5061	0,0504	0,4439	0,0974	0,4053	0,1260	0,034	0, 930
Proteína (g)	0,5199	0,0471	0,4893	0,0642	0,0202	0,9188	0,4727	0,0752	0,3813	0,1609	0,1888	0, 5003
Carboidrato (g)	0,033	0,9084	0,5244	0,0322	0,5009	0,0617	0,5711	0,0301	0,3235	0,2396	0,1074	0, 7043
Lipídio (g)	0,4371	0,1032	0,4762	0,0727	0,7068	0,0032	0,4295	0,1101	0,109	0,7231	0,076	0, 7876
AGS (g)	0,5460	0,0364	0,5956	0,0192	0,7804	0,0006	0,5168	0,0485	0,4572	0,0864	0,4175	0, 1216
AGP (g)	0,074	0,987	0,2507	0,3675	0,1243	0,6589	0,2031	0,4678	0,2055	0,4625	0,055	0, 8465
AGM (g)	0,4733	0,0748	0,5111	0,0515	0,5018	0,067	0,4545	0,0887	0,3909	0,1496	0,008	0, 9787
Colesterol total (g)	0,5998	0,0181	0,5775	0,0242	0,2008	0,4729	0,5380	0,0386	0,5375	0,0388	-0,5202	0, 0470
ω -3 (g)	-0,2017	0,5167	-0,3019	0,2871	0,2108	0,4015	0,1287	0,6981	-0,2011	0,5171	0,4451	0,0811
ω -6 (g)	0,2112	0,5160	0,6014	0,0077	0,1561	0,6017	0,6671	0,0012	0,2221	0,4761	0,1561	0,6017
Cálcio (mg)	0,1362	0,6285	0,2131	0,4458	0,5012	0,0501	0,1057	0,7077	0,1880	0,5021	0,1239	0, 6601
Ferro (mg)	-0,054	0,8480	0,054	0,8491	-0,2975	0,2815	0,004	0,9934	0,1011	0,8911	-0,3515	0, 1988
Vitamina A (μ g)	0,1750	0,7655	-0,109	0,7248	0,2062	0,4609	-0,042	0,8820	0,033	0,9249	0,3515	0, 2004
Vitamina C (mg)	0,1586	0,8091	-0,2782	0,3153	0,2871	0,4277	-0,1913	0,4946	-0,2448	0,3793	0,3505	0, 2002
Magnésio (mg)	0,5260	0,0440	0,8102	0,0012	0,076	0,8312	0,1943	0,4877	0,046	0,9012	0,1018	0, 7180

Potássio (mg)	0,089	0,9554	0,075	0,8044	0,5060	0,061	0,06	0,8336	0,083	0,9810	0,1327	0,6373
Sódio (mg)	0,8629	<0,0001	0,2626	0,3443	0,2885	0,2970	0,8518	<0,0001	0,8323	0,0001	-0,4515	0,0860
Zinco (mg)	0,2249	0,4203	0,2343	0,4007	-0,06	0,8369	0,2287	0,4123	0,1158	0,6810	0,08	0,7999
Fibra total (g)	-0,3168	0,2499	-0,3469	0,2052	-0,4561	0,1541	-0,3104	0,2602	0,044	0,8835	0,047	0,8680

Legenda: IL: interleucina; GC: gordura corporal; Kcal: quilocalorias; ω -3: ômega 3; ω -6: ômega 6; AGS: ácido graxo saturado; AGM: ácido graxo monoinsaturado; AGP: ácido graxo poli-insaturado. As correlações (*r*) de *Pearson* ou *Spearman* foram realizadas para os dados com distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$.

Tabela 5. Correlação entre os fenótipos de células T CD4⁺ efectoras, composição corporal e consumo alimentar.

	Células Th1		Células Th2		Células Th17		Células Th2/Th17	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
GC (%)	-0,5111	0,0006	0,1477	0,3511	0,4756	0,0015	0,2922	0,0604
Energia (Kcal)	-0,7011	<0,0001	0,0535	0,7362	0,7813	<0,0001	0,6360	<0,0001
Proteína (g)	-0,6637	<0,0001	-0,3511	0,0210	0,6632	<0,0001	0,5179	0,0008
Carboidrato (g)	-0,7070	<0,0001	0,1902	0,2277	0,6630	<0,0001	0,5610	<0,0001
Lipídio (g)	-0,8722	<0,0001	-0,7994	<0,0001	0,7774	<0,0001	0,5770	<0,0001
AGS (g)	-0,8894	<0,0001	0,0443	0,7205	0,7457	<0,0001	0,5773	<0,0001
AGP (g)	-0,7618	<0,0001	0,1622	0,3046	0,6312	<0,0001	0,5212	0,0004
AGM (g)	-0,8821	<0,0001	0,1161	0,4639	0,7550	<0,0001	0,6075	<0,0001
Colesterol total (g)	-0,7310	<0,0001	0,0265	0,8677	0,6932	<0,0001	0,5051	0,0006
ω-3 (g)	0,1864	0,2371	-0,6490	<0,0001	0,0991	0,5445	-0,2501	0,0844
ω-6 (g)	-0,8014	<0,0001	0,5701	<0,0001	0,5992	<0,0001	0,5988	<0,0001
Cálcio (mg)	-0,1867	0,2091	0,2551	0,1096	0,3095	0,0371	0,2456	0,1417
Ferro (mg)	-0,2724	0,0611	0,0800	0,6297	0,3004	0,0538	0,6241	<0,0001
Vitamina A (μg)	0,2604	0,0997	0,2397	0,1310	-0,2219	0,1098	-0,2771	0,0702
Vitamina C (mg)	-0,2820	0,0642	0,0311	0,8492	0,3011	0,0507	-0,2882	0,0642
Magnésio (mg)	-0,2535	0,1053	-0,2544	0,1041	0,2551	0,1096	0,2991	0,0542
Potássio (mg)	-0,2244	0,0811	-0,1858	0,2388	0,2821	0,0966	0,2842	0,0602

Sódio (mg)	-0,8762	<0,0001	0,0109	0,0500	0,7486	<0,0001	0,6281	<0,0001
Zinco (mg)	-0,2911	0,0509	0,0630	0,6998	0,1879	0,2033	0,2099	0,1811
Fibra total (g)	-0,3055	0,0492	-0,2590	0,0977	0,3965	0,0093	0,2809	0,0716

Legenda: GC: gordura corporal; Kcal: quilocalorias; ω -3: ômega 3; ω -6: ômega 6; AGS: ácido graxo saturado; AGM: ácido graxo monoinsaturado; AGP: ácido graxo poli-insaturado. As correlações (r) de *Pearson* ou *Spearman* foram realizadas para os dados com distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$.

Tabela 6. Correlação entre os fenótipos reguladores, composição corporal e consumo alimentar.

	Células Treg.FoxP3 ⁺ IL-10 ⁺		Células Treg.FoxP3 ⁻ IL-10 ⁺		Células Treg.CD39 ⁺	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
GC (%)	-0,5548	<0,0001	-0,7095	<0,0001	-0,4742	0,0015
Energia (Kcal)	-0,6988	<0,0001	-0,8569	<0,0001	-0,7358	<0,0001
Proteína (g)	-0,4579	0,0020	-0,5621	<0,0001	-0,5288	0,0003
Carboidrato (g)	-0,4761	0,0014	-0,5958	<0,0001	-0,5246	0,0004
Lipídio (g)	-0,7502	<0,0001	-0,0607	0,7030	-0,5186	0,0004
AGS (g)	-0,7207	<0,0001	-0,8808	<0,0001	-0,7507	<0,0001
AGP (g)	-0,4428	0,0033	-0,6402	<0,0001	-0,3789	0,0133
AGM (g)	-0,5715	<0,0001	-0,6520	<0,0001	-0,5794	<0,0001
Colesterol total (g)	-0,6944	<0,0001	-0,8367	<0,0001	-0,6488	<0,0001
ω-3 (g)	-0,1565	0,3223	-0, 0,098	0,5748	-0,095	0,5515
ω-6 (g)	-0,4722	0,0016	-0, 6216	<0,0001	-0,3856	0,0017
Cálcio (mg)	-0,1871	0,1201	-0,1982	0,1871	-0,1098	0,2019
Ferro (mg)	-0,011	0,9441	-0,2899	0,0716	-0,2906	0,0619
Vitamina A (μg)	0,1089	0,2871	0,2817	0,0687	0,2819	0,0616
Vitamina C (mg)	-0,2483	0,1107	-0,2910	0,0615	-0,1896	0,2292
Magnésio (mg)	-0,0711	0,6760	-0,2391	0,1272	-0,2411	0,1277
Potássio (mg)	-0,09	0,6108	-0,2451	0,1177	-0,1934	0,2198

Sódio (mg)	-0,8125	<0,0001	-0,8855	<0,0001	-0,7702	<0,0001
Zinco (mg)	-0,2177	0,1660	-0,3101	0,0505	-0,2902	0,0630
Fibra total (g)	-0,07	0,6675	-0,2803	0,0722	-0,2877	0,0615

Legenda: GC: gordura corporal; Kcal: quilocalorias; ω -3: ômega 3; ω -6: ômega 6; AGS: ácido graxo saturado; AGM: ácido graxo monoinsaturado; AGP: ácido graxo poli-insaturado. As correlações (*r*) de *Pearson* ou *Spearman* foram realizadas para os dados com distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$

6.6 Cartilha “Como transformar seu estilo de vida em tratamento para asma”

Como produto técnico (requisito do Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional) foi desenvolvido um material didático (APÊNDICE B) direcionado ao público com AA para esclarecer possíveis dúvidas sobre estilo de vida, hábitos saudáveis e alimentação, visando auxiliar no tratamento. Vale ressaltar que, esse material deve ser mais uma ferramenta somada ao acompanhamento do profissional nutricionista.

A princípio, a cartilha será disponibilizada eletronicamente no site e *instagram* do PPGSAN. O *QR code* para acesso será fixado nos murais das dependências do HUGG-Unirio/Ebserh, possibilitando assim que, tanto pacientes quanto profissionais nutricionistas tenham acesso ao material.

7. DISCUSSÃO

Como esperado, a maioria dos indivíduos com AA são mulheres (Melgert *et al.*, 2007). Apesar dessa diferença entre homens e mulheres ter sido relacionada a fatores socioeconômicos, acesso à recursos (alimentação, saneamento básico, qualidade do ar, etc.), exposições ambientais, comorbidades e assistência médica em diferentes países, os padrões hormonais associados às características sexuais secundárias parecem exercer um forte papel, tal como produção elevada de estrogênio e obesidade (Chowdhury *et al.*, 2021). De fato, no presente estudo, a maioria dos indivíduos com asma moderada e grave era mulher com sobrepeso ou obesidade. Este é um dado preocupante, visto que a obesidade, por modular o sistema imune, é um fator de risco importante no contexto da imunopatogênese da asma (Miethe *et al.*, 2020). Em 2022, segundo a OMS, 2,5 bilhões de adultos estavam acima do peso e 890 milhões desses adultos viviam com obesidade em todo mundo (WHO, 2024). Por favorecer um endótipo dominado pela infiltração de neutrófilos, o excesso de gordura corporal complica o tratamento conservador da AA com corticoides (Jiang *et al.*, 2019; Hassan *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021; Parasuaraman *et al.*, 2023).

Além da obesidade, a RA também é um fator de risco para exacerbação da asma (Leynaert *et al.*, 2004). Estudos relatam que a RA coexiste na maioria dos indivíduos com asma, assim como, considerável número de indivíduos com RA também apresentam sintomas de asma (Brožek *et al.*, 2017; Samitas *et al.*, 2018). Sendo assim, como demonstrado no presente estudo, a maioria dos indivíduos com AA recrutados para o presente trabalho também sofre de RA. A presença de outras comorbidades, como infecções respiratórias, é associada a piores desfechos da asma afetando a qualidade de vida, aumentando a frequência de hospitalizações e aumentando os custos associados à saúde (Papi *et al.*, 2018; Acevedo-Prado *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2022). A maior suscetibilidade a doenças infecciosas respiratórias pode estar atrelada a uma redução numérica e funcional das células Th1 (Juhn, 2014). De forma interessante, no presente estudo, a porcentagem desses linfócitos foi menor em função da gravidade da asma. As células Th1, ao liberar IFN- γ e IL-2, são fundamentais na resposta contra patógenos intracelulares, uma vez que, o IFN- γ auxilia na síntese de anticorpos IgG e aumenta a função dos fagócitos, enquanto a IL-2 promove a ativação de linfócitos T CD8⁺ citotóxicos e células *natural killer* (NK) (McKinstry; Strutt; Swain, 2010).

Por outro lado, na AA clássica, há elevada produção de IL-4, IL-5 e IL-13 por células Th2 e ILC-2, infiltração e ativação de eosinófilos, mastócitos e aumento da produção de IgE por células B alérgeno-específica (Boonpiyathad *et al.*, 2019). No presente estudo, a frequência de células Th2 clássicas foi significativamente menor em função da gravidade da doença. Apesar da relatada importância das células Th2 na patogênese da AA clássica, a depender da intensidade de produção de IL-5, estas células são identificadas como mais (Th2-alta) ou menos (Th2-baixa) inflamatórias (Fahy, 2015; León; Ballesteros-Tato, 2021; Cao *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2024). A presença de células Th2-alta no trato respiratório inferior dos pacientes com AA clássica tem sido associada com intensa infiltração de eosinófilos e importante dano pulmonar. Entretanto, esses pacientes, ainda assim, respondem bem a terapia padrão com corticoides orais e broncodilatadores (Fahy, 2015; León; Ballesteros-Tato, 2021; Cao *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2024), o que não acontece nas exacerbações em pacientes com AA envolvendo infiltração de neutrófilos, com ou sem eosinófilos (Berker *et al.*, 2017; León; Ballesteros-Tato, 2021; Ji; Li, 2023).

No presente estudo, maiores proporções de células Th17 clássicas e T CD4⁺ híbrida (IL-4⁺IL-17⁺), foram detectadas no sangue periférico de indivíduos com AA grave. Este achado está de acordo com estudos que exploraram a complexa imunopatogênese da asma envolvendo outros subtipos de células T CD4⁺ (Krishnamoorthy *et al.*, 2018; Thomas; Qiao; Yang, 2023; Xie *et al.*, 2022). As células Th17 produzem IL-17, uma citocina chave para a neutrofilia encontrada na asma, pois é capaz de estimular células epiteliais e fibroblastos e induzir ativação e migração de neutrófilos via IL-6, IL-8 e TNF- α (Vazquez-Tello *et al.*, 2010). Sendo assim, em consequência da participação de células Th17, diversos estudos associam níveis elevados de IL-17A e IL-17F à inflamação neutrofílica das vias aéreas, aumento da hiperresponsividade das vias aéreas, resistência ao tratamento e, principalmente, gravidade da asma (Al-Ramli *et al.*, 2009; Chien *et al.*, 2013; Jin *et al.*, 2024; Ricciardolo *et al.*, 2017). Além disso, o endótipo granulocítico misto (Th2/Th17), caracterizado por níveis elevados de eosinófilos e neutrófilos em lavados brônquio-alveolares, também está associado à gravidade da asma (Wang *et al.*, 2010; Irvin *et al.*, 2014). Levando-se em consideração o papel da IL-5 na ativação e recrutamento de eosinófilos (Nagase; Ueki; Fujieda, 2020). Futuramente, o grupo irá avaliar a expressão desta citocina dentre os diferentes subtipos de células T CD4⁺IL-17⁺ dos pacientes com AA.

No presente estudo, corroborando com os achados de frequências de células T CD4⁺ efectoras, maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias relacionadas aos fenótipos Th2

(IL-4 e IL-5) e Th17 (IL-1 β , IL-6 e IL-17) também foram quantificados nos plasmas dos pacientes com AA grave. Vale ressaltar que, infelizmente, devido a problemas em um dos lotes de kit ELISA, não foi possível analisar as citocinas em todos os pacientes com AA, caracterizando assim uma fragilidade nessa correlação. No entanto, apesar do pequeno número de indivíduos por grupo, ainda assim encontramos diferença estatisticamente significativa. Ademais, os níveis circulantes de IL-10 foram superiores em indivíduos com AA grave quando comparado ao grupo com AA leve, sem diferença significativa quanto a AA moderada. Embora, grande parte da literatura evidencie menor produção de IL-10 em pacientes com asma, outros estudos já relataram o oposto (Robinson *et al.*, 1996; Magnan *et al.*, 1998). É possível que a IL-10 plasmática seja produzida por diferentes células imunes inatas, incluindo monócitos/macrófagos (Nagalakshmi *et al.*, 2004), e que represente uma tentativa de controle da inflamação. Vale ressaltar que, um dos mecanismos anti-inflamatórios dos corticoides é o aumento da produção de IL-10 (John *et al.*, 1998; Peek *et al.*, 2005). Entretanto, no estudo atual, houve o cuidado de excluir indivíduos que receberam medicamentos que pudessem interferir nos resultados dos ensaios imunológicos.

Apesar desse maior nível *in vivo* da IL-10, a gravidade da AA impactou negativamente na frequência de diferentes subtipos de células T CD4⁺ reguladoras. O desenvolvimento e gravidade da AA têm sido, de fato, associados ao prejuízo funcional de células T CD4⁺ reguladoras (Palomares *et al.*, 2014; van de Veen *et al.*, 2016). No presente estudo, utilizando importantes marcadores para identificar células T CD4⁺ reguladoras clássicas conhecidas como Tr-1 (FoxP3⁺IL-10⁺) e Tregs (FoxP3⁺IL-10⁺ e FoxP3⁺CD39⁺), foi observada uma menor porcentagem desses subtipos de linfócitos no sangue periférico de pacientes com AA moderada e grave quando comparado ao grupo com a forma mais leve da doença pulmonar. Essas células devem ser importantes no controle dos episódios de exacerbação da AA por liberar a citocina anti-inflamatória IL-10 (Palomares *et al.*, 2010), assim como por expressar o CD39. A expressão do CD39 tem sido associada com a funcionalidade das células Tregs e sua função é metabolizar a adenosina trifosfato em adenosina monofosfato, assim reduzindo a inflamação (Ochoa-Repáraz; Kasper, 2017; Nagate *et al.*, 2021). Diante disso, os achados atuais reforçam, mesmo que de forma indireta, a importância do papel dessas células T CD4⁺ reguladoras no desenvolvimento e progressão da asma (Martín-Orozco; Norte-Muñoz; Martínez-García, 2017; Lan *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2022).

Como as demais DCNT, o desenvolvimento da asma também é influenciado de maneira multifatorial (Kuruvilla *et al.*, 2019). Desequilíbrios na dieta que levam

à obesidade, ou deficiência de micronutrientes, desempenham um papel fundamental na saúde de forma geral e um dos impactos mais importante pode ser observado na modulação do sistema imune (Julia; Macia; Dombrowicz, 2015). Já foi descrito na literatura que os nutrientes são capazes de modular a inflamação sistêmica através de dietas ocidentais pró-inflamatórias e da dieta mediterrânea anti-inflamatória (Schwingshackl; Hoffmann, 2014; Wood *et al.*, 2015).

Em nosso estudo, o maior consumo de calorias e de alguns nutrientes (carboidrato, proteína, lipídio, AGS, AGM, AGP, colesterol total, ω -3, ω -6, magnésio, cálcio, sódio e fibra) foram correlacionados positivamente com a produção de citocinas pró-inflamatórias e/ou com a frequência de células T CD4⁺ efetoras relacionadas aos fenótipos Th2, Th17 e o fenótipo celular híbrido. Por outro lado, o consumo de energia e de alguns nutrientes (proteína, carboidrato, lipídios, AGS, AGP, AGM, colesterol total, ω -6 e sódio) destacaram-se por apresentarem correlações negativas com as TCD4⁺ reguladoras analisadas no presente estudo, evidenciando o desequilíbrio existente entre as respostas anti e pró-inflamatória na asma (Noh *et al.*, 2010; Noh; Lee, 2011; Zhao; Wang, 2018).

Sobre o %GC, foram encontradas correlações positivas com a maior frequência de células Th17 e correlação negativa com células Treg. Esse achado está de acordo com outros estudos que avaliaram o impacto da obesidade e GC na asma demonstrando maior expansão de células Th17 e/ou redução da frequência células T CD4⁺ reguladoras (Yuan *et al.*, 2018; Vollmer *et al.*, 2022; Menegati *et al.*, 2023). Além disso, em relação às recomendações nutricionais, no presente estudo, o grupo com AA grave apresentou os maiores percentuais de variação para energia e maioria dos nutrientes (g de carboidrato por dia, cálcio, ferro, vitamina A, magnésio, potássio, sódio, zinco, colesterol, ω -3 e ω -6), quando comparados aos grupos com AA leve e moderada.

Diversos estudos, incluindo revisões, sobre ingestão alimentar na asma exploram a sua relação com o risco, incidência, parâmetros de função pulmonar e gravidade da doença (Berthon *et al.*, 2013; Gozzi-Silva *et al.*, 2021; Al Meslamani, 2024). Entretanto, estudos que investigam as correlações entre ingestão de nutrientes, produção de citocinas e frequência de células do sistema imune no contexto da asma ainda são escassos, destacando assim, a relevância do estudo atual.

Uma dieta com restrição no consumo de energia e carboidratos parece ser capaz de favorecer o controle da asma (Scott *et al.*, 2013; Özbey; Uçar; Çalış, 2019). No entanto, outro estudo não encontrou uma associação significativa entre a ingestão total de

carboidratos na incidência de asma de início na idade adulta, porém encontrou uma associação significativa quanto à ingestão de açúcar (Zhang, Hehua *et al.*, 2024). Além da correlação positiva entre o consumo de carboidrato com a expansão de fenótipos de células T CD4⁺ associados à gravidade da AA, estudo realizado por Maslowski e Mackay (2011) sugere que tal relação entre asma e carboidratos favorece um ambiente inflamatório devido a disbiose intestinal. A avaliação da microbiota não estava no desenho original do estudo, mas acredita-se que esta seja uma via importante utilizada pelos nutrientes para modular o sistema imune de mucosa e sistêmico (Arifuzzaman *et al.*, 2024).

Embora, estudos tenham encontrado menor consumo de proteínas entre indivíduos com asma quando comparados ao grupo controle e em função da gravidade da doença (Gagnon *et al.*, 1997; Jain; Kant; Mishra, 2017), outros estudos não encontraram tal relação (Berthon *et al.*, 2013; Zhuang *et al.*, 2024). Porém, o consumo elevado de proteínas pode estar associado ao consumo elevado de carboidratos e gorduras, o que pode ser considerado um fator confundidor.

Quanto aos lipídios, colesterol total e ácidos graxos, estes também exercem modulação importante na resposta imune. No presente estudo, o consumo desses lipídios também foi correlacionado com a produção de citocinas relacionadas aos fenótipos Th17 e Th2. Um estudo experimental de asma demonstrou associação entre a ingestão de colesterol e níveis elevados de eosinófilos, IL-5, PGE2 e proteína quimiotática de macrófagos 1 (MCP-1) no lavado broncoalveolar, bem como, também resultou em produção elevada de IL-4 e IFN- γ por linfócitos isolados dos pulmões (Yeh; Huang, 2004). Ademais, outro estudo com indivíduos com asma encontrou uma associação modesta, porém significativa, entre níveis mais elevados de colesterol sérico e asma, de forma independente de idade, sexo, IMC, condição socioeconômica e PCR sérica (Ramaraju *et al.*, 2013). Uma proposta futura para o presente grupo de pesquisa é cruzar os dados de lipidograma dos indivíduos com AA com os parâmetros imunes analisados.

Quanto aos ácidos graxos, estudos tem demonstrado o impacto do ω -3 e ω -6 na asma (Brigham *et al.*, 2019; Rosa; Perzanowski, 2019; Barua *et al.*, 2023; Zhang, Xiaolan *et al.*, 2024). De modo geral, o metabolismo do ω -6 resulta em mediadores com propriedades pró-inflamatórias na asma, enquanto o ω -3 suprime essa resposta (Oliver *et al.*, 2021). Os LT derivados da oxidação do ácido araquidônico, da linhagem ω -6, podem ser sintetizados em LT cisteínicos (LTC4, LTD4 e LTE4) por eosinófilos, mastócitos e ILCs. Os LT cisteínicos em níveis elevados já foram encontrados em indivíduos com asma e, são capazes de induzir

a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 pelas células Th2 e ILC-2 (Diamant *et al.*, 2019). No presente estudo, a frequência de células Th2 clássicas foi positivamente correlacionada com consumo de ω -6, porém negativamente correlacionada com o consumo de ω -3. Ainda, o consumo de ω -6 também se correlacionou diretamente com a frequência de células Th17 e célula híbridas, ambos subtipos mais associados à gravidade da AA. Um estudo demonstrou que tanto o EPA e o ácido docosahexaenoico (DHA), da linhagem ω -3, suprimiram a geração de espécies reativas de oxigênio e a produção de IL-4 e IL-13 em mastócitos, enquanto o ω -6 aumentou a produção de mediadores pró-inflamatórios (TNF e PGD2) *in vitro* (Elsen *et al.*, 2013).

Sobre os minerais, destacaram-se o magnésio, cálcio e sódio. A baixa ingestão de magnésio foi relacionada à asma (Cao *et al.*, 2023), bem como a administração de dose intravenosa de sulfato de magnésio foi capaz de reduzir hospitalizações e melhorar a função pulmonar (Kew; Kirtchuk; Michell, 2014). Apesar do consumo de magnésio em nosso estudo ter sido correlacionado positivamente com os níveis circulantes de IL- β e IL-6, este mineral não mostrou nenhuma correlação significativa com fenótipos de células T CD4⁺ implicados na AA. Quanto ao cálcio, infelizmente, o consumo desse mineral e sua influência no perfil imune da asma é pouco investigado. No entanto, um estudo recente demonstrou que a relação entre o consumo alimentar de cálcio e a função pulmonar foram influenciadas pela idade e pelo sexo (Chen *et al.*, 2023).

Sobre o sódio, um estudo observou maior ingestão desse mineral em indivíduos com asma grave quando comparados ao grupo controle (Berthon *et al.*, 2013). A alta ingestão dietética de sódio pode levar à hiperpolarização do músculo liso brônquico, causando crises agudas de asma (Kim; Ellwood; Asher, 2009). No presente estudo, o consumo de sódio, de fato, foi, de forma consistente, diretamente correlacionado à expansão de todos os fenótipos pró-inflamatórios de células T CD4⁺ expandidos em pacientes com AA grave. No entanto, outro estudo sugeriu que uma dieta com baixo teor de sódio não tem benefício como terapia adjuvante ao tratamento convencional em adultos com asma e reatividade brônquica à metacolina (Pogson *et al.*, 2008). Embora, pareça que, uma dieta com baixo teor de sódio possa não ter benefícios adicionais, uma maior ingestão de sódio pode ser prejudicial para a função, ou ainda, impactar na adequada resposta ao tratamento (Carey; Locke; Cookson, 1993). Considerando que o consumo elevado de sódio se correlacionou negativamente com a frequência de todos os subtipos de células T CD4⁺ reguladoras, é possível que a restrição no consumo deste mineral não impacte, ao menos em curto e médio prazo, nos danos

causados nos mecanismos de regulação imune responsáveis no controle das crises agudas da AA. No entanto, também é importante considerar que o elevado consumo de sódio pode ser proveniente de uma dieta rica em alimentos ultraprocessados (Wood, 2017). Esse padrão alimentar já foi descrito como fator de risco para asma por estar associado à obesidade e por conter, além do sódio, grandes quantidades de gorduras saturadas e trans, carboidratos refinados e baixa quantidade de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, micronutrientes e fibras (Frontela-Saseta; González-Bermúdez; García-Marcos, 2020; Frontela-Saseta *et al.*, 2024). Sendo assim, reduzir o consumo desse tipo de alimento é amplamente benéfico no contexto da asma.

Diversos estudos sobre o papel imunomodulador da dieta destacam a importância das fibras na composição e funcionamento da microbiota intestinal, conseqüentemente, também seu impacto na resposta imune (Berthon *et al.*, 2013; Trompette *et al.*, 2014; Dixon; Holguin, 2019; Gozzi-Silva *et al.*, 2021). A síntese de ácidos graxos de cadeias curtas (AGCC), a partir da metabolização de fibras pela microbiota intestinal, pode ser uma das vias pelas quais o sistema imune pode ser modulado. Esses AGCC induzem a produção de diferentes citocinas, tais como IL-10; IL-22; TGF- β ; IFN- γ , IL-17, IL-21, entre outras (Mendes; Galvão; Vieira, 2019; Theiler *et al.*, 2019; Vieira *et al.*, 2019).

No estudo atual, o consumo de fibra foi positivamente correlacionado com a frequência de células Th17, porém negativamente com a frequência de células Th1. De forma interessante, um outro estudo, demonstrou que os AGCC aumentam a diferenciação de células T CD4⁺ efectoras, como células Th17. Essa função dos AGCC é mediada por sua atividade inibidora da histona desacetilase e subsequente aumento da atividade de mTOR–S6K necessária para a diferenciação de células T e expressão de citocinas (Park *et al.*, 2015). Sendo assim, embora a produção de AGCC não tenha sido avaliada em nosso estudo, sua íntima relação com o consumo de fibras pode explicar, ao menos em parte, os resultados atuais. Finalmente, além das fibras, as calorias também se correlacionaram negativamente com a frequência de células Th1. Apesar desses achados revelarem correlações, sem possibilidade de ter uma associação causal, a diminuição na porcentagem de células Th1 com favorecimento de fenótipos de células T CD4⁺ patogênicos é um cenário desfavorável a estabilidade da AA em vigência de insultos infecciosos no trato respiratório inferior (Kuruvilla; Lee; Lee, 2019).

Ademais, vale ressaltar que, o padrão alimentar é um conjunto ou grupos de alimentos consumidos por uma dada população (Garcia; Wanda, 1999). Normalmente, os

estudos avaliam o efeito de nutrientes ou de um alimento específico sobre desfechos de saúde. Porém, os nutrientes e alimentos não atuam de forma isolada (Jacques; Tucker, 2001; Jacobs; Steffen, 2003). Então, avaliar o efeito de nutrientes isoladamente ou as interações entre nutrientes são dificuldades reais.

Desta forma, avaliar o padrão alimentar seria a melhor forma de se avaliar a influência da alimentação na AA. No presente estudo, partimos de um QFA que é um instrumento que tem como objetivo a avaliação da dieta habitual (Ribeiro *et al.*, 2006). Entretanto, realizamos análise estatística de nutrientes isoladamente, porém é um ponto de partida e que pode fazer inferências à possíveis padrões alimentares que são benéficos ou não para indivíduos que apresentam AA (Jacobs; Steffen, 2003).

Diante disso, embora o estudo atual apresente resultados relevantes, algumas limitações precisam ser abordadas. Estudos transversais são limitados em estabelecer relações causais com um tempo de pesquisa. Além disso, a exclusão de dados importantes, que não puderam ser coletados em momento oportuno e o pequeno número de indivíduos por grupo também foram fragilidades do estudo. Ademais, a avaliação do consumo alimentar por QFA semiquantitativo envolve alguns desafios, incluindo viés de memória de informações autorrelatadas e imprecisão da quantidade dos alimentos. No entanto, nosso estudo apresenta como pontos fortes: a avaliação do consumo alimentar estratificada por gravidade da asma e não apenas pela doença de forma geral; considerou o consumo alimentar referente ao último ano anterior ao estudo, refletindo o hábito alimentar dos indivíduos e avaliou seu impacto na frequência tanto de células T CD4⁺ efectoras como reguladoras.

8. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o consumo alimentar e o %GC apresentam correlações positivas e negativas com diferentes fenótipos de células T CD4⁺ efetoras e reguladoras envolvidos no contexto da gravidade da asma. Esses achados reforçam o papel imunomodulador dos nutrientes, bem como, da composição corporal e apoiam que intervenções nutricionais são promissoras no contexto da AA. Embora ainda haja muitos desafios no tratamento da asma, sua conexão com a dieta oferece uma nova perspectiva para o manejo clínico desta condição. Estudos futuros são necessários para avaliar os possíveis efeitos benéficos das intervenções nutricionais considerando as particularidades de cada endótipo da asma em diferentes populações.

REFERÊNCIAS

- AARON, Shawn D. *et al.* Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 198, n. 8, p. 1012–1020, 2018.
- ACEVEDO-PRADO, Antonio *et al.* Association of rhinitis with asthma prevalence and severity. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 6389, 2022.
- ADAMS, Shahieda *et al.* Relationship between Serum Omega-3 Fatty Acid and Asthma Endpoints. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 43, 2019.
- AGACHE, Ioana *et al.* Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 104, n. 8, p. 1131–1137, 2010.
- AHN, Kwangmi *et al.* Mendelian Randomization Analysis Reveals a Complex Genetic Interplay among Atopic Dermatitis, Asthma, and Gastroesophageal Reflux Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 207, n. 2, p. 130–137, 2023.
- AIYER, Jennifer N *et al.* A pilot food prescription program promotes produce intake and decreases food insecurity. **Translational Behavioral Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 922–930, 2019.
- AL MESLAMANI, Ahmad Z. Insights into the immunological links between dietary habits and asthma. **Expert Review of Clinical Immunology**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 245–248, 2024.
- AL-ALAWI, Mazen; HASSAN, Tidi; CHOTIRMALL, Sanjay H. Advances in the diagnosis and management of asthma in older adults. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 127, n. 5, p. 370–378, 2014.
- AL-RAMLI, Wisam *et al.* T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 123, n. 5, p. 1185–1187, 2009a.
- AL-RAMLI, Wisam *et al.* TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 123, n. 5, p. 1185–1187, 2009b.
- ARIAEE, Nazila *et al.* Trace Elements Status in Sera of Patients with Allergic Asthma. **Reports of Biochemistry & Molecular Biology**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 20–25, 2016.
- ARIFUZZAMAN, Mohammad *et al.* Nutritional regulation of microbiota-derived metabolites: Implications for immunity and inflammation. **Immunity**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 14–27, 2024.
- ASHER, M. Innes *et al.* Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 398, n. 10311, p. 1569–1580, 2021.

ASHER, I; PEARCE, N. Global burden of asthma among children. **The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease**, [s. l.], v. 18, n. 11, 2014. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez39.periodicos.capes.gov.br/25299857/>. Acesso em: 19 jan. 2024.

AVERY, Joseph C.; HOFFMANN, Peter R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 1203, 2018.

BACKMAN, Helena *et al.* Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys. **Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 47, n. 11, p. 1426–1435, 2017.

BANTULÀ, Marina *et al.* Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 169, 2021.

BARCZYK, A.; PIERZCHALA, W.; SOZAŃSKA, E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 97, n. 6, p. 726–733, 2003.

BARUA, Uttam Kumar *et al.* The Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Bronchial Asthma. **Journal of Biosciences and Medicines**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 208–219, 2023.

BERKER, Moritz *et al.* Allergies – A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. **Clinical Immunology**, [s. l.], v. 174, p. 73–83, 2017.

BERTHON, Bronwyn S. *et al.* Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. **Respirology**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 447–454, 2013.

BEUTHER, David A.; SUTHERLAND, E. Rand. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 175, n. 7, p. 661–666, 2007.

BOONPIYATHAD, Tadech *et al.* Immunologic mechanisms in asthma. **Seminars in Immunology**, [s. l.], v. 46, Asthma from immune pathogenesis to precision medicine, p. 101333, 2019.

BOSNJAK, Berislav *et al.* Treatment of allergic asthma: Modulation of Th2 cells and their responses. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 114, 2011.

BOULET, L.-P. Asthma and obesity. **Clinical & Experimental Allergy**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 8–21, 2013.

BRANNAN, John D. *et al.* The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Bronchial Hyperresponsiveness, Sputum Eosinophilia, and Mast Cell Mediators in Asthma. **CHEST**, [s. l.], v. 147, n. 2, p. 397–405, 2015.

BRASIL. **Lei Nº 11.346, de 15 de setembro de 2006.** [S. l.], 2006. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11346.htm. Acesso em: 9 jan. 2024.

BRASIL. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030. *In: PLANO DE AÇÕES ESTRATÉGICAS PARA O ENFRENTAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS NO BRASIL 2021-2030.* [S. l.: s. n.], 2022. p. 123–123. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-41986>. Acesso em: 9 jan. 2024.

BRASIL. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. *In: POLÍTICA NACIONAL DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO.* [S. l.: s. n.], 2013. p. 83–83. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_alimentacao_nutricao.pdf. Acesso em: 9 jan. 2024.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. Determina o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea.** [S. l.]: Diário Oficial da União, 2004. Disponível em: Acesso em: 20 dez. 2024.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ANÁLISE DE SITUAÇÃO DE SAÚDE. Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS): anexo I da Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre as políticas nacionais de saúde do SUS. *In: [S. l.]: Diário Oficial da União, 2017. p. 61–61.* Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_promocao_saude.pdf. Acesso em: 9 jan. 2024.

BRIGHAM, Emily P. *et al.* Omega-3 and Omega-6 Intake Modifies Asthma Severity and Response to Indoor Air Pollution in Children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 199, n. 12, p. 1478–1486, 2019.

BROŽEK, Jan L. *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 140, n. 4, p. 950–958, 2017.

BRUSSELLE, Guy G.; KOPPELMAN, Gerard H. Biologic Therapies for Severe Asthma. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 386, n. 2, p. 157–171, 2022.

BUSSE, W. W. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. **Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 868–879, 1996.

CANÇADO, Jose Eduardo Delfini *et al.* Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. **The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma**, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 244–251, 2019.

CAO, Yao *et al.* Identifying key genes and functionally enriched pathways in Th2-high asthma by weighted gene co-expression network analysis. **BMC Medical Genomics**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 110, 2022.

CAO, Jianwei *et al.* Interaction between Serum Cotinine and Magnesium Intake with Childhood Asthma: A Cross-Sectional Study. **International Archives of Allergy and Immunology**, [s. l.], v. 184, n. 11, p. 1090–1098, 2023.

CARDOSO, Thiago de Araujo *et al.* The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 163–168, 2017.

CAREY, O. J.; LOCKE, C.; COOKSON, J. B. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. **Thorax**, [s. l.], v. 48, n. 7, p. 714–718, 1993.

CASTRO, Inês Rugani Ribeiro de. Desafios e perspectivas para a promoção da alimentação adequada e saudável no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 31, p. 7–9, 2015.

CHANG, Hun Soo *et al.* Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. **Expert Review of Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 29–40, 2017.

CHEN, Wenwen *et al.* **Associations between dietary calcium intake and lung function were modified by age and gender in the USA : A cross-sectional study of NHANES**. [S. l.]: Research Square, 2023. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3317419/v1>. Acesso em: 20 fev. 2025.

CHEN, Meiping *et al.* Clinical features and nasal inflammation in asthma and allergic rhinitis. **Clinical and Experimental Immunology**, [s. l.], v. 208, n. 1, p. 25–32, 2022.

CHEN, Meng; SUN, Yongye; WU, Yili. Lower circulating zinc and selenium levels are associated with an increased risk of asthma: evidence from a meta-analysis. **Public Health Nutrition**, [s. l.], v. 23, n. 9, p. 1555–1562, 2020.

CHIEN, J.-W. *et al.* Increased IL-17A secreting CD4+ T cells, serum IL-17 levels and exhaled nitric oxide are correlated with childhood asthma severity. **Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 43, n. 9, p. 1018–1026, 2013.

CHOWDHURY, Nowrin U. *et al.* Sex and gender in asthma. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 30, n. 162, 2021. Disponível em: <https://publications.ersnet.org/content/errev/30/162/210067>. Acesso em: 16 fev. 2025.

CHUNG, K.F.; BEL, E.H.; WENZEL, S.E. (org.). **Difficult-to-Treat Severe Asthma**. [S. l.]: European Respiratory Society, 2011. Disponível em: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/1025448x.erm5110>. Acesso em: 9 jan. 2024.

COHN, Lauren; ELIAS, Jack A.; CHUPP, Geoffrey L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 22, p. 789–815, 2004.

COLOTTA, Francesco; JANSSON, Birger; BONELLI, Fabrizio. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. **Journal of Autoimmunity**, [s. l.], v. 85, Honoring the contributions of Professor Alberto Mantovani, p. 78–97, 2017.

COMALADA, Mònica *et al.* Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: Analysis of the structure–activity relationship. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 72, n. 8, p. 1010–1021, 2006.

COSTA, Eduardo *et al.* Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. **Revista De Saude Publica**, [s. l.], v. 52, p. 27, 2018.

CRAVEIRO, ISABEL; ALVES, DANIELA. Reflection on the interactions between social determinants of food insecurity and health problems in an urban context. [s. l.], v. 13, n. 1, p. 45–53, 2016.

DANG, Anh Thu; MARSLAND, Benjamin J. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. **Mucosal Immunology**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 843–850, 2019.

DAVIS, Karla L. Low Gut Microbiota Diversity in Early Infancy Precedes Asthma at School Age. **Pediatrics**, [s. l.], v. 136, n. Supplement_3, p. S232, 2015.

DE ROSA, Veronica *et al.* A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. **Immunity**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 241–255, 2007.

DECKERS, Julie *et al.* Interplay between barrier epithelial cells and dendritic cells in allergic sensitization through the lung and the skin. **Immunological Reviews**, [s. l.], v. 278, n. 1, p. 131–144, 2017.

DHARMAGE, Shyamali C.; PERRET, Jennifer L.; CUSTOVIC, Adnan. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 7, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2019.00246/full>. Acesso em: 16 fev. 2025.

DIAMANT, Zuzana *et al.* Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 121, 2019a.

DIAMANT, Zuzana *et al.* Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 121–127, 2019b.

DILLER, Maggie L. *et al.* Balancing Inflammation: The Link between Th17 and Regulatory T Cells. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2016, n. 1, p. 6309219, 2016.

DINICOLANTONIO, James J.; O’KEEFE, James. The Importance of Maintaining a Low Omega-6/Omega-3 Ratio for Reducing the Risk of Autoimmune Diseases, Asthma, and Allergies. **Missouri Medicine**, [s. l.], v. 118, n. 5, p. 453–459, 2021.

DIXON, Anne E.; HOLGUIN, Fernando. Diet and Metabolism in the Evolution of Asthma and Obesity. **Clinics in Chest Medicine**, [s. l.], v. 40, n. 1, Asthma, p. 97–106, 2019.

DYALL, Simon C. *et al.* Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. **Progress in Lipid Research**, [s. l.], v. 86, p. 101165, 2022.

ELLIS, Anne K. *et al.* The Allergic Rhinitis - Clinical Investigator Collaborative (AR-CIC): nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. **Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 16, 2015.

ELSEN, Lieke W. J. van den *et al.* n-3 Long-chain PUFA reduce allergy-related mediator release by human mast cells in vitro via inhibition of reactive oxygen species. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 109, n. 10, p. 1821–1831, 2013.

ESPAILLAT, Andre E.; HERNANDEZ, Michelle L.; BURBANK, Allison J. Social determinants of health and asthma. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 144–150, 2023.

FAHY, John V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 57–65, 2015a.

FAHY, John V. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. **Nature Reviews. Immunology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 57–65, 2015b.

FOGARTY, Andrew *et al.* Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 100, n. 1, p. 174–179, 2006.

FORNO, Erick *et al.* Asthma in the Americas: An Update: A Joint Perspective from the Brazilian Thoracic Society, Canadian Thoracic Society, Latin American Thoracic Society, and American Thoracic Society. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 525–535, 2022.

FRONTELA-SASETA, Carmen *et al.* Ultra-Processed Foods Consumption and Asthma in the Western Diet. **Dietetics**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 144–158, 2024.

FRONTELA-SASETA, Carmen; GONZÁLEZ-BERMÚDEZ, Carlos A.; GARCÍA-MARCOS, Luis. Diet: A Specific Part of the Western Lifestyle Pack in the Asthma Epidemic. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 2063, 2020.

FUJIMURA, Kei E. *et al.* Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 1187–1191, 2016.

GAGNON, L. *et al.* Influence of Inhaled Corticosteroids and Dietary Intake on Bone Density and Metabolism in Patients With Moderate to Severe Asthma. **Journal of the American Dietetic Association**, [s. l.], v. 97, n. 12, p. 1401–1406, 1997.

GARCIA, Diez; WANDA, Rosa. A comida, a dieta, o gosto: mudança na cultura alimentar urbana. [s. l.], p. 312–312, 1999.

GBD 2019 DISEASES AND INJURIES COLLABORATORS. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for

the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, 2020.

GEORGE, Mariam Mathew *et al.* Zinc Induces Dendritic Cell Tolerogenic Phenotype and Skews Regulatory T Cell–Th17 Balance. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 197, n. 5, p. 1864–1876, 2016.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA - GINA 2023, Global Initiative for Asthma - GINA 2023. **GLOBAL INITIATIVE FOR ASHTMA**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://ginasthma.org/reports/>. Acesso em: 30 dez. 2023.

GONG, Ju-Hyun *et al.* Kaempferol Suppresses Eosinophil Infiltration and Airway Inflammation in Airway Epithelial Cells and in Mice with Allergic Asthma^{1,2}. **The Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 142, n. 1, p. 47–56, 2012.

GOSWAMI, Sangeeta *et al.* Divergent functions for airway epithelial matrix metalloproteinase 7 and retinoic acid in experimental asthma. **Nature Immunology**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 496–503, 2009.

GOZZI-SILVA, Sarah Cristina *et al.* Immunomodulatory Role of Nutrients: How Can Pulmonary Dysfunctions Improve?. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 8, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2021.674258/full>. Acesso em: 3 jan. 2025.

GRANT, Torie; CROCE, Emily; MATSUI, Elizabeth C. Asthma and the social determinants of health. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, [s. l.], v. 128, n. 1, p. 5–11, 2022.

GUILLEMINAULT, Laurent *et al.* Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message?. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. 1227, 2017.

HABIB, Nazia; PASHA, Muhammad Asghar; TANG, Dale D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. **Cells**, [s. l.], v. 11, n. 17, p. 2764, 2022.

HASSAN, Maged *et al.* Prevalence and predictors of adherence to controller therapy in adult patients with severe/difficult-to-treat asthma: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Asthma**, [s. l.], v. 57, n. 12, p. 1379–1388, 2020.

HEMILÄ, Harri. The effect of vitamin C on bronchoconstriction and respiratory symptoms caused by exercise: a review and statistical analysis. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 58, 2014.

HERSOUG, L.-G.; LINNEBERG, A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance?. **Allergy**, [s. l.], v. 62, n. 10, p. 1205–1213, 2007.

HIROSE, Koichi *et al.* Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. **Immunological Reviews**, [s. l.], v. 278, n. 1, p. 145–161, 2017.

HOLGUIN, Fernando *et al.* Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 1900588, 2020.

HONG, Lingzi *et al.* Mechanisms of Corticosteroid Resistance in Type 17 Asthma. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 209, n. 10, p. 1860–1869, 2022.

HOSSNY, Elham *et al.* Severe asthma and quality of life. **World Allergy Organization Journal**, [s. l.], v. 10, 2017.

HU, Qing-Hua *et al.* Allopurinol, quercetin and rutin ameliorate renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation in fructose-fed rats. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 84, n. 1, p. 113–125, 2012.

HUFNAGL, Karin *et al.* Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 75–93, 2020.

INNES, Jacqueline K.; CALDER, Philip C. Omega-6 fatty acids and inflammation. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, [s. l.], v. 132, p. 41–48, 2018.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids**. Washington (DC): National Academy Press, 2005.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids**. Washington (DC): National Academy Press, 2000.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate**. Washington (DC): National Academy Press, 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil**. [S. l.], 2011. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50002.pdf>. Acesso em: 31 jan. 2024.

IRVIN, Chaoyu *et al.* Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 134, n. 5, p. 1175-1186.e7, 2014.

IRWIN, Richard S.; CURLEY, Frederick J.; FRENCH, Cynthia L. Chronic Cough: The Spectrum and Frequency of Causes, Key Components of the Diagnostic Evaluation, and Outcome of Specific Therapy. **American Review of Respiratory Disease**, [s. l.], v. 141, n. 3, p. 640–647, 1990.

JACOBS, David R; STEFFEN, Lyn M. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy². **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 78, n. 3, p. 508S-513S, 2003.

JACQUES, Paul F.; TUCKER, Katherine L. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease?¹². **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 73, n. 1, p. 1–2, 2001.

JAIN, Priyanka; KANT, Surya; MISHRA, Rachna. Assessment of Nutritional Status of Patients Suffering from Asthma. **Journal of Clinical Nutrition & Dietetics**, [s. l.], v. 3, n.

2, 2017. Disponível em: <https://clinical-nutrition.imedpub.com/abstract/assessment-of-nutritional-status-of-patients-suffering-from-asthma-19178.html>. Acesso em: 5 jan. 2025.

Ji, Tingfen; Li, Hequan. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 14, 2023.

JIANG, Di *et al.* Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 16, 2019.

JIN, Yuting *et al.* Hedgehog signaling pathway regulates Th17 cell differentiation in asthma via IL-6/STAT3 signaling. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 139, p. 112771, 2024.

JOHN, Matthias *et al.* Inhaled Corticosteroids Increase Interleukin-10 but Reduce Macrophage Inflammatory Protein-1 α , Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor, and Interferon- γ Release from Alveolar Macrophages in Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 157, n. 1, p. 256–262, 1998.

JUHN, Young J. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): Is asthma more than a chronic airway disease?. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 134, n. 2, p. 247-257.e3, 2014.

JULIA, Valerie; MACIA, Laurence; DOMBROWICZ, David. The impact of diet on asthma and allergic diseases. **Nature Reviews. Immunology**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 308–322, 2015a.

KEPPLE, Anne Walleser; SEGALL-CORRÊA, Ana Maria. Conceituando e medindo segurança alimentar e nutricional. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 16, p. 187–199, 2011.

KEW, Kayleigh M.; KIRTCHUK, Liza; MICHELL, Clare I. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. **Cochrane Library**, [s. l.], 2014.

KHANNA, Deepesh *et al.* Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. **Cureus**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. e22711, 2022.

KIANIAN, Farzaneh *et al.* Combination of ascorbic acid and calcitriol attenuates chronic asthma disease by reductions in oxidative stress and inflammation. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, [s. l.], v. 270, p. 103265, 2019.

KIM, June-Ho; ELLWOOD, Philippa E.; ASHER, M. Innes. Diet and asthma: looking back, moving forward. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 49, 2009.

KIM, Eun-kyung; JU, Se-Young. Asthma and Dietary Intake of Fish, Seaweeds, and Fatty Acids in Korean Adults. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 2187, 2019.

KRISHNAMOORTHY, Nandini *et al.* Neutrophil cytoplasmic induce TH17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma. **Science Immunology**, [s. l.], v. 3, n. 26, p. eaao4747, 2018.

KUBO, Masato. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. **Immunological Reviews**, [s. l.], v. 278, n. 1, p. 162–172, 2017.

KURUVILLA, Merin E. *et al.* Epidemiology and risk factors for asthma. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 149, p. 16–22, 2019.

KURUVILLA, Merin E.; LEE, F. Eun-Hyung; LEE, Gerald B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, [s. l.], v. 56, n. 2, p. 219–233, 2019.

KWAH, Jason H.; PETERS, Anju T. Asthma in adults: Principles of treatment. **Allergy and Asthma Proceedings**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 396–402, 2019.

LAN, Feng *et al.* Stability of regulatory T cells in T helper 2–biased allergic airway diseases. **Allergy**, [s. l.], v. 75, n. 8, p. 1918–1926, 2020.

LEE, Hyun Seung *et al.* Role of interleukin-23 in the development of nonallergic eosinophilic inflammation in a murine model of asthma. **Experimental & Molecular Medicine**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 92–104, 2020.

LEÓN, Beatriz; BALLESTEROS-TATO, Andre. Modulating Th2 Cell Immunity for the Treatment of Asthma. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 12, 2021.

LEYNAERT, Bénédicte *et al.* Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 113, n. 1, p. 86–93, 2004.

LIN, Zhi-Feng *et al.* The Association Between Dietary Magnesium Intake with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Function in US Population: a Cross-sectional Study. **Biological Trace Element Research**, [s. l.], v. 202, n. 7, p. 3062–3072, 2024.

LIU, Caini *et al.* The flavonoid cyanidin blocks binding of the cytokine interleukin-17A to the IL-17RA subunit to alleviate inflammation in vivo. **Science Signaling**, [s. l.], v. 10, n. 467, p. eaaf8823, 2017.

LOHMAN, Timothy G. **Advances in Body Composition Assessment**. [S. l.]: Champaign: Human Kinetics Publishers, 1992.

LOHMAN, Timothy G.; MARTORELL, Reynaldo; ROCHE, Alex F. **Anthropometric standardization reference manual**. [S. l.]: Champaign, IL : Human Kinetics Books, 1988.

LOMMATZSCH, Marek; BUHL, Roland; KORN, Stephanie. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. **Deutsches Arzteblatt International**, [s. l.], v. 117, n. 25, p. 434–444, 2020.

LUNDBÄCK, Bo *et al.* Is asthma prevalence still increasing?. **Expert Review of Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 39–51, 2016.

MAAZI, Hadi; AKBARI, Omid. Type two innate lymphoid cells: the Janus cells in health and disease. **Immunological Reviews**, [s. l.], v. 278, n. 1, p. 192–206, 2017.

MAGNAN, A. *et al.* Alveolar macrophage interleukin (IL)-10 and IL-12 production in atopic asthma. **Allergy**, [s. l.], v. 53, n. 11, p. 1092–1095, 1998.

MANGARAVITI, Raquel Borges *et al.* Fatores e impactos associados à asma e rinite alérgica na qualidade de vida - uma revisão da literatura / Factors and impacts associated with asma and allergic rhinitis on quality of life - a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 5131–5142, 2021.

MARQUES, Consuelo Penha Castro *et al.* Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. e5211828825–e5211828825, 2022.

MARTÍN-OROZCO, Elena; NORTE-MUÑOZ, María; MARTÍNEZ-GARCÍA, Javier. Regulatory T Cells in Allergy and Asthma. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 5, 2017.

MASLAN, Jonathan; MIMS, James W. What is Asthma? Pathophysiology, Demographics, and Health Care Costs. **Otolaryngologic Clinics of North America**, [s. l.], v. 47, n. 1, Asthma: Screening, Diagnosis, and Management, p. 13–22, 2014.

MASLOWSKI, Kendle M. *et al.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. **Nature**, [s. l.], v. 461, n. 7268, p. 1282–1286, 2009.

MASLOWSKI, Kendle M.; MACKAY, Charles R. Diet, gut microbiota and immune responses. **Nature Immunology**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 5–9, 2011.

MASPERO, Jorge F. *et al.* Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. **The World Allergy Organization Journal**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 19, 2013.

MATHYSSEN, Carolien *et al.* Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. [s. l.], 2017. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/4134>. Acesso em: 3 jan. 2025.

MCKINSTRY, K. Kai; STRUTT, Tara M.; SWAIN, Susan L. The potential of CD4 T-cell memory. **Immunology**, [s. l.], v. 130, n. 1, p. 1–9, 2010.

MELGERT, Barbro N. *et al.* Are there reasons why adult asthma is more common in females?. **Current Allergy and Asthma Reports**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 143–150, 2007.

MENDES, Viviani; GALVÃO, Izabela; VIEIRA, Angelica Thomaz. Mechanisms by Which the Gut Microbiota Influences Cytokine Production and Modulates Host Inflammatory Responses. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. 393–409, 2019.

MENEGATI, Laura Machado *et al.* Asthma, obesity, and microbiota: A complex immunological interaction. **Immunology Letters**, [s. l.], v. 255, p. 10–20, 2023.

MIETHE, Sarah *et al.* Obesity and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 146, n. 4, p. 685–693, 2020.

MORTIMER, Kevin *et al.* The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. **The European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 2102865, 2022.

MOZAFFARIAN, Dariush *et al.* Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 364, n. 25, p. 2392–2404, 2011.

MURRAY, Christopher J. L. The Global Burden of Disease Study at 30 years. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 2019–2026, 2022.

NAGASE, Hiroyuki; UEKI, Shigeharu; FUJIEDA, Shigeharu. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. **Allergology International**, [s. l.], v. 69, n. 2, p. 178–186, 2020.

NAGATE, Yasuhiro *et al.* Ectonucleotidase CD39 is highly expressed on ATLL cells and is responsible for their immunosuppressive function. **Leukemia**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 107–118, 2021.

NATHAN, Robert A. *et al.* Taking Aim at Asthma Around the World: Global Results of the Asthma Insight and Management Survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice**, [s. l.], v. 3, n. 5, p. 734-742.e5, 2015.

NEERVEN, R. J. J. van; SAVELKOUL, Huub. Nutrition and Allergic Diseases. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 762, 2017.

NI, Kejie; WAN, Yufeng; ZHENG, Yulong. Association between adult food insecurity and self-reported asthma in the United States: NHANES 2003–2018. **Journal of Asthma**, [s. l.], v. 60, n. 11, p. 2074–2082, 2023.

NIU, C. *et al.* Vitamin A maintains the airway epithelium in a murine model of asthma by suppressing glucocorticoid-induced leucine zipper. **Clin Exp Allergy**, 2016.

NKAMBULE, Sphamandla Josias *et al.* Association between food insecurity and key metabolic risk factors for diet-sensitive non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 5178, 2021.

NOH, Joonyong *et al.* Characterisation of allergen-specific responses of IL-10-producing regulatory B cells (Br1) in Cow Milk Allergy. **Cellular Immunology**, [s. l.], v. 264, n. 2, p. 143–149, 2010.

NOH, Geunwoong; LEE, Jae Ho. Regulatory B cells and allergic diseases. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 168–177, 2011.

NURMATOV, Ulugbek; DEVEREUX, Graham; SHEIKH, Aziz. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 127, n. 3, p. 724-733.e1–30, 2011.

NYENHUIS, Sharmilee M. *et al.* Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 125, n. 5, p. 1163–1165, 2010.

OCHOA-REPÁRAZ, Javier; KASPER, Lloyd H. The influence of gut-derived CD39 regulatory T cells in CNS demyelinating disease. **Translational Research**, [s. l.], v. 179, Microbiome and Human Disease Pathogenesis, p. 126–138, 2017.

OLIVER, Patrick J. *et al.* Lipid Nutrition in Asthma. **Cell Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 669–694, 2021a.

OLIVER, Patrick J. *et al.* Lipid Nutrition in Asthma. **Cell Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 669–694, 2021b.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Comentário Geral No. 12 – O Direito Humano a Alimentação Adequada (art. 11) 1999. *In*: DIREITO HUMANO À ALIMENTAÇÃO: DESAFIOS E CONQUISTAS. [S. l.]: Cortez Editora, 2002.

ÖZBEY, Ümüþ; UÇAR, Aslı; ÇALIŞ, Aliye Gamze. The effects of obesity on pulmonary function in adults with asthma. **Lung India**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 404, 2019.

PALOMARES, O. *et al.* Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- β . **Genes & Immunity**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 511–520, 2014.

PALOMARES, Oscar *et al.* Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. **European Journal of Immunology**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 1232–1240, 2010.

PAPI, Alberto *et al.* Asthma. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10122, p. 783–800, 2018.

PAPI, Alberto *et al.* Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. **Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 16, p. 75, 2020.

PARASUARAMAN, Ganeshkumar *et al.* The association between body mass index, abdominal fatness, and weight change and the risk of adult asthma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 7745, 2023.

PARK, J. *et al.* Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR–S6K pathway. **Mucosal Immunology**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 80–93, 2015.

PARKER, Michael J. Asthma. **Otolaryngologic Clinics of North America**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 667–684, ix, 2011.

PEEK, Emma J. *et al.* Interleukin-10–Secreting “Regulatory” T Cells Induced by Glucocorticoids and β 2-Agonists. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 105–111, 2005.

PELAIA, Corrado *et al.* Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 10, p. 1514, 2019.

PEREIRA, Tatiane Nunes *et al.* Medidas regulatórias de proteção da alimentação adequada e saudável no Brasil: uma análise de 20 anos. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 37, p. e00153120, 2022.

PINHEIRO, ABV *et al.* **Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras**. 5ªed. [S. l.]: Atheneu, São Paulo, 2004.

POGSON, Zara E. K. *et al.* Does a Low Sodium Diet Improve Asthma Control?. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 178, n. 2, p. 132–138, 2008.

PRÉCOMA, Dalton Bertolim *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arq. Bras. Cardiol.**, [s. l.], v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

RAMARAJU, Karthikeyan *et al.* Is serum cholesterol a risk factor for asthma?. **Lung India**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 295, 2013.

RAMOS-RAMÍREZ, Patricia *et al.* Adiponectin/AdipoR1 Axis Promotes IL-10 Release by Human Regulatory T Cells. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 12, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.677550/full>. Acesso em: 9 jan. 2025.

REISACHER, William R. Asthma and the otolaryngologist. **International Forum of Allergy & Rhinology**, [s. l.], v. 4 Suppl 2, p. S70-73, 2014.

RIBEIRO, Aída Calvão *et al.* Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. **Revista de Nutrição**, [s. l.], v. 19, p. 553–562, 2006.

RIBEIRO-SILVA, Rita de Cássia *et al.* Food and nutrition insecurity: a marker of vulnerability to asthma symptoms. **Public Health Nutrition**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 14–19, 2014.

RICCIARDOLO, Fabio L. M. *et al.* Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 140, n. 2, p. 395–406, 2017.

ROBINSON, D S *et al.* Increased interleukin-10 messenger RNA expression in atopic allergy and asthma. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 113–117, 1996.

ROSA, Maria José; PERZANOWSKI, Matthew S. Dietary Fat Intake, Particulate Matter Exposure, and Asthma Severity. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 199, n. 12, p. 1447–1448, 2019.

RUANE, Darren *et al.* Microbiota regulate the ability of lung dendritic cells to induce IgA class-switch recombination and generate protective gastrointestinal immune responses. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 213, n. 1, p. 53–73, 2015.

SALAMEH, Laila *et al.* The Role of Vitamin D Supplementation on Airway Remodeling in Asthma: A Systematic Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 2477, 2023.

SALMANPOUR, Fardis *et al.* Asthma and Vitamin D Deficiency: Occurrence, Immune Mechanisms, and New Perspectives. **Journal of Immunology Research**, [s. l.], v. 2022, n. 1, p. 6735900, 2022.

SAMITAS, K. *et al.* Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. **Allergy**, [s. l.], v. 73, n. 5, p. 993–1002, 2018.

SCHATZ, Michael; ROSENWASSER, Lanny. The allergic asthma phenotype. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice**, [s. l.], v. 2, n. 6, p. 645–648; quiz 649, 2014.

SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMANN, G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 9, p. 929–939, 2014.

SCOTT, H. A. *et al.* Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. **Clinical & Experimental Allergy**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 36–49, 2013.

SERRA-BATLLES, J. *et al.* Costs of asthma according to the degree of severity. **The European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 1322–1326, 1998.

SICHERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 1649–1659, 1998.

SIDELEVA, O.; DIXON, A. E. The many faces of asthma in obesity. **Journal of Cellular Biochemistry**, [s. l.], v. 115, n. 3, p. 421–426, 2014.

SIMÃO, A. F. *et al.* I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 101, p. 1–63, 2013.

SLAUGHTER, Michael C. Not quite asthma: differential diagnosis of dyspnea, cough, and wheezing. **Allergy and Asthma Proceedings**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 271–281, 2007.

SOUZA, Danielle G. *et al.* The Essential Role of the Intestinal Microbiota in Facilitating Acute Inflammatory Responses1. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 173, n. 6, p. 4137–4146, 2004.

SWINBURN, Boyd A. *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 378, n. 9793, p. 804–814, 2011.

TAN, Mo-Yao *et al.* The Association Between Dietary Magnesium Intake and Pulmonary Function: Recent Findings from NHANES 2007–2012. **Biological Trace Element Research**, [s. l.], v. 202, n. 11, p. 4893–4902, 2024.

THEILER, Anna *et al.* Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 144, n. 3, p. 764–776, 2019.

THOMAS, Rony; QIAO, Sai; YANG, Xi. Th17/Treg Imbalance: Implications in Lung Inflammatory Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 4865, 2023.

THORNDIKE, Anne N. *et al.* Strengthening US Food Policies and Programs to Promote Equity in Nutrition Security: A Policy Statement From the American Heart Association. **Circulation**, [s. l.], v. 145, n. 24, p. e1077–e1093, 2022.

TO, Teresa *et al.* Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 12, p. 204, 2012.

TRICON, S. *et al.* Nutrition and allergic disease. **Clinical & Experimental Allergy Reviews**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 117–188, 2006.

TROMPETTE, Aurélien *et al.* Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 159–166, 2014.

TUKEY, John Wilder. *Exploratory Data Analysis*. [s. l.], 1977.

UNICAMP. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - 4ª Edição**. [S. l.], 2011.

VAN DE VEEN, Willem *et al.* Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 138, n. 3, p. 654–665, 2016.

VARRASO, Raphaëlle. Nutrition and Asthma. **Current Allergy and Asthma Reports**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 201–210, 2012.

VAZQUEZ-TELLO, A. *et al.* Induction of glucocorticoid receptor- β expression in epithelial cells of asthmatic airways by T-helper type 17 cytokines. **Clinical & Experimental Allergy**, [s. l.], v. 40, n. 9, p. 1312–1322, 2010.

VIEIRA, Raquel de Souza *et al.* Butyrate Attenuates Lung Inflammation by Negatively Modulating Th9 Cells. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00067/full>. Acesso em: 5 jan. 2025.

VOLLMER, Carolina *et al.* Leptin favors imbalance of antigen-specific CD4⁺ T-cells associated with severity of cat allergy. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 14, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1290740/full>. Acesso em: 26 fev. 2025.

VOLLMER, Carolina M. *et al.* Leptin favors Th17/Treg cell subsets imbalance associated with allergic asthma severity. **Clinical and Translational Allergy**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. e12153, 2022.

WANG, Yui-Hsi *et al.* A novel subset of CD4⁺ TH2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. **The Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 207, n. 11, p. 2479–2491, 2010.

WANG, Tao *et al.* Weight gain from early to middle adulthood increases the risk of incident asthma later in life in the United States: a retrospective cohort study. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 139, 2021.

WEISS, Scott T. Obesity: insight into the origins of asthma. **Nature Immunology**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 537–539, 2005.

WENZEL, Sally E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 716–725, 2012.

WESSELS, Inga; MAYWALD, Martina; RINK, Lothar. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 1286, 2017.

WILLETT, Walter. **Nutritional Epidemiology**. [S. l.]: Oxford University Press, 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/book/27443>. Acesso em: 9 jan. 2024.

WILLETT, Walter C.; HOWE, Geoffrey R.; KUSHI, Lawrence H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 65, n. 4, p. 1220S-1228S, 1997.

WOOD, Lisa G. Diet, Obesity, and Asthma. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 14, n. Supplement_5, p. S332–S338, 2017.

WOOD, L. G. *et al.* Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 177–183, 2015.

WOOD, Lisa G.; GARG, Manohar L.; GIBSON, Peter G. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 127, n. 5, p. 1133–1140, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 16 fev. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee**. [S. l.]: Geneva: World Health Organization, 1995. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/37003>. Acesso em: 31 jan. 2024.

XIE, Yan *et al.* TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 149, n. 2, p. 467–479, 2022.

YEH, Ya-Fan; HUANG, Song-Lih. Enhancing effect of dietary cholesterol and inhibitory effect of pravastatin on allergic pulmonary inflammation. **Journal of Biomedical Science**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 599–606, 2004.

YI, Young-Su. Regulatory Roles of Flavonoids on Inflammasome Activation during Inflammatory Responses. **Molecular Nutrition & Food Research**, [s. l.], v. 62, n. 13, p. 1800147, 2018.

YUAN, Yuze *et al.* Obesity-Related Asthma: Immune Regulation and Potential Targeted Therapies. **Journal of Immunology Research**, [s. l.], v. 2018, n. 1, p. 1943497, 2018.

ZHANG, Xiaolan *et al.* Association between omega-6 fatty acid intake and asthma in US children and adolescents. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 691, 2024.

ZHANG, Hehua *et al.* Dietary carbohydrate types, genetic predisposition, and risk of adult-onset asthma: A longitudinal cohort study. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 261, p. 129824, 2024.

ZHANG, Kan *et al.* Possible role of HE4 level elevation in the pathogenesis of TH2-high asthma. **Journal of Asthma**, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 160–172, 2024.

ZHANG, Jing *et al.* Regulatory T Cells, a Viable Target Against Airway Allergic Inflammatory Responses in Asthma. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, 2022.

ZHAO, Sheng-Tao; WANG, Chang-Zheng. Regulatory T cells and asthma. **Journal of Zhejiang University. Science. B**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 663–673, 2018.

ZHUANG, Rongjuan *et al.* Relationship between dietary protein, serum albumin, and mortality in asthmatic populations: a cohort study. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 15, 2024.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E
GUINLE/HUGG/UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da obesidade no perfil imune de pacientes atópicos

Pesquisador: Cleonice Alves de Melo Bento

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44951215.8.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.164.594

Data da Relatoria: 25/08/2015

Apresentação do Projeto:

IMPACTO DA OBESIDADE NO STATUS FUNCIONAL DAS CÉLULAS T E B DE PACIENTES ATÓPICOS

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral deste trabalho será correlacionar a frequência de células Th2/Th17/Th1 e Treg/Breg com o índice de massa corpórea e os níveis periféricos de leptina em pacientes com alergias imediatas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O procedimento usado para colher o seu sangue é o mesmo utilizado nos exames de rotina. Portanto, trará risco mínimo.

Benefícios:

Os resultados do estudos não irão beneficiar diretamente. Eles irão nos ajudar a compreender como a obesidade pode exercer efeitos adversos no sistema imune de pacientes alérgicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto apresentou de forma clara todas as pendências anteriores, descritas por este comitê de ética. O métodos foram descritos, o orçamento detalhado e explicitada sua origem (financiamento

Endereço: Rua Martz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)1264-5317

Fax: (21)1264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFRE E
GUINLE/HUGG/UNIRIO



Continuação do Parecer: 1.164.594

próprio e da própria FIOCRUZ) e os testes estatísticos foram também descritos pelo pesquisador.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Completos

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 30 de Julho de 2015

Assinado por:
Pedro Eder Portari Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca CEP: 22.270-004
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 Fax: (21)1264-5177 E-mail: cephugg@gmail.com

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQUÊNCIA								
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca	
Chocolate em Pó ou Nescau	1 colher	2 colheres	3 colheres	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolate Barra (30g) ou Bombom	1 unidade	2 unidades	3 unidades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pudim ou Doce	1 pedaço	2 pedaços		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refrigerantes	1 copo	2 copos	3 copos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café	1 xícara	2 xícaras	3 xícaras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Suco da Fruta ou da Polpa	1 copo	2 copos	3 copos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mate	1 copo	2 copos	3 copos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinho	1 copo	2 copos	3 copos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cerveja (copo)	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outras Bebidas Alcoólicas	1 dose	2 doses	3 doses	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carnes ou Peixes conservados em sal: bacalhau, carne seca, etc.				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frios como mortadela, salame, presuntada				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Churrasco				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

01. Utiliza com maior frequência:

Manteiga Margarina Ambas Não utiliza

02. Se utiliza margarina, ela é light?

Não Sim Não Sei Não utiliza

03. Utiliza com maior frequência:

Leite desnatado Leite semidesnatado Leite Integral Não utiliza

04. Utiliza com maior frequência, Queijo, Requeijão ou logurte:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

05. Utiliza com maior frequência Refrigerante:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

06. Com que frequência coloca sal no prato de comida?

Nunca Prova e coloca, se necessário Quase sempre

07. Com que frequência retira pele do frango ou gordura da carne?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

08. Utiliza adoçante em café, chá, sucos, etc?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO*****“Impacto da Obesidade no status funcional das células T e B de pacientes atópico”*****EXPLICAÇÃO PARA A PACIENTE SOBRE A PROPOSTA DO ESTUDO*****Objetivos do estudo***

O objetivo desse projeto será avaliar se a gravidade das reações alérgicas está associada aos níveis sistêmicos de leptina, uma proteína produzida pelos adipócitos, células que acumulam gordura no organismo.

Procedimentos

Para o nosso estudo, iremos colher uma (01) amostra do seu sangue periférico no volume de 10 mL cada coleta. Nenhuma coleta de sangue a mais será necessária. Toda a coleta do material biológico será conduzida com material adequado e estéril. Seu sangue não será usado nem para estudos genéticos nem tampouco com propósito comercial, e apenas os pesquisadores irão ter acesso a esse material. Além disso, nós precisamos de algumas informações: peso e altura, para que possamos calcular o seu índice de massa corpórea, além do questionário de frequência e qualidade alimentar. Finalmente, um questionário será enviado para o seu endereço eletrônico contendo perguntas referentes, o que possam estar implicadas, no grau de severidade de sua reação alérgica.

Riscos e desconfortos

O procedimento usado para colher o seu sangue é o mesmo utilizado nos exames de rotina. Portanto, este lhe trará risco mínimo. Ademais, nenhuma pergunta no questionário irá lhe causar qualquer tipo de constrangimento.

Benefícios

Os resultados de nossos estudos não irão beneficiar diretamente. Eles irão nos ajudar a compreender como a obesidade pode exercer efeitos adversos no sistema imune de pacientes alérgicos. Portanto, nós não podemos lhe dar nenhuma garantia que você será beneficiado por participar dessa pesquisa.

Alternativa de participação

A sua participação nesse estudo é voluntária. Você pode desistir a qualquer momento.

Custos e compensações

Você não irá pagar nem receber nada para participar desse estudo.

Confidencialidade

Todas as informações referentes a você, assim como todos os resultados obtidos, serão mantidas sob sigilo. Seu nome não será revelado, exceto para o grupo envolvido na pesquisa. Nenhuma publicação científica irá identificar você.

Questões e problemas

Em caso de dúvida sobre a pesquisa ou direito dos pacientes poderá ser contatado a Dr^a CLEONICE BENTO por meio dos telefones (21) 2531-7908 ou do e-mail cbento@unirio.br, bem como o CEP do HUGG, por meio do telefone (21) 2264-5177 ou do email cephugg@gmail.com, no endereço Rua Mariz e Barros, nº 775 - 2º andar (Prédio da Direção do HUGG), Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, nos seguintes horários: de segunda a sexta-feira, de 8:30 às 12:00 horas.

Consentimento

Caso você tenha lido e entendido todas as informações previamente descritas, e você ESPONTANEAMENTE concorde em participar desse estudo, favor assinar na linha abaixo.

Assinatura do Paciente: _____

Eu certifico que expliquei a proposta do estudo a paciente, e parece que ela entendeu os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo.

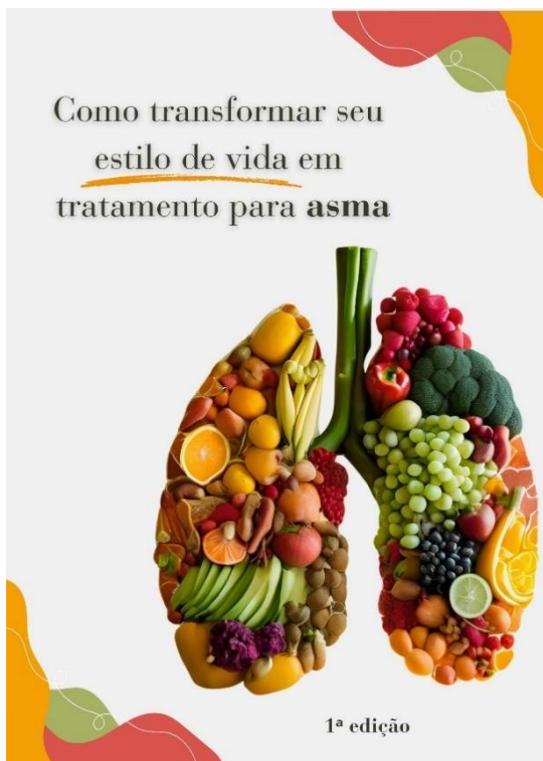
Assinatura do pesquisador: _____

Testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Data: _____

APÊNDICE B – Cartilha “Como transformar seu estilo de vida em tratamento para asma”



SOBRE A DOENÇA

A **asma** é uma doença respiratória **crônica** que acomete as vias aéreas inferiores causando **inflamação, inchaço e produção de muco** prejudicando a passagem de ar. Os principais sintomas são dificuldade de respirar, chiado e aperto no peito, tosse, respiração curta e rápida.

03

SOBRE A DOENÇA

CASO OS SINTOMAS NÃO SEJAM CONTROLADOS, PODEM CAUSAR:

- Insônia;
- Incapacidade de realizar atividades comuns;
- Alterações no funcionamento dos pulmões;
- Idas frequentes à emergências;
- Internações por crises agudas;
- Entre outros.

04



SOBRE A DOENÇA

Além disso,

Alguns fatores podem **gerar** ou **agravar** a asma:

- Exposição ao tabagismo,
- Poeira e baratas,
- Ácaros e fungos,
- Variações climáticas e infecções virais
- Estilo de vida sedentário.

05

ASMA
não tem
CURA,
mas tem
TRATAMENTO

06



COMO TRATAR?

O principal objetivo do tratamento é **atingir e manter** o controle dos sintomas. Porém, esse controle efetivo depende da **gravidade** da asma.

VOCÊ SABIA ???

A asma pode ser classificada como:
LEVE, MODERADA OU GRAVE

Essa classificação depende da **quantidade e combinação** de medicamentos necessários para atingir o controle da doença.

07



COMO TRATAR?

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS

- corticosteroides inalatórios (bombinha)
- Com efeito broncodilatador

Mas,
nem só com medicamentos se trata a asma ...



08



SEU ESTILO DE VIDA IMPORTA

O que você **come**, o quanto se **movimenta** e a **quantidade de gordura** no seu copo podem estar piorando os sintomas da asma ...



Você já pensou nisso?

PESQUISAS E ESTUDOS COMPROVAM QUE A ALIMENTAÇÃO, EXERCÍCIOS FÍSICOS E CONTROLE DA OBESIDADE PODEM AUXILIAR NO TRATAMENTO DA ASMA!

09



INCLUA NA SUA ALIMENTAÇÃO

Alguns nutrientes são capazes de **ajudar o sistema imunológico** no combate à inflamação que ocorre na asma.

A seguir, você encontrará algumas sugestões de alimentos para **incluir** na sua rotina.



10

INCLUA NA SUA ALIMENTAÇÃO

Vitaminas A e C

Fígado de boi	Abóbora	Goiaba
Ovo	Batata-doce	Morango
Cenoura	Repolho	Acerola
Bertalha	Couve-flor	Laranja
Couve	Pimentão vermelho	Limão
Brócolis	Manga	Caju
Espinafre	Mamão	Caqui

Vitamina D

Fígado de galinha
Sardinha
Atum
Gema de ovo
Leite
Queijos

11

INCLUA NA SUA ALIMENTAÇÃO

Magnésio Selênio

Feijão fradinho	Castanha do Brasil
Linguado	Atum
Amêndoas	Sardinha
Grão de bico	Peito de frango
Abacate	Feijão
Quiabo	Arroz integral
Espinafre	Leite em pó
Farelo de aveia	Repolho

Zinco

Gema de ovo
Frutos do mar
Carne assada
Aveia
Agrião
Acelga
Lentilha

12

INCLUA NA SUA ALIMENTAÇÃO

Ômega 3

Peixes (salmão, cavala, sardinha e atum)
Sementes de linhaça, chia, nozes
Óleo de canola
Grãos de soja

Flavonoides

Frutas (uva, framboesa, blueberry, maçã etc)
Chás (verde e preto)
Alho e soja

Fibras

Grãos integrais e leguminosas (arroz, aveia, feijões, lentilha...)
Veduras (alface, chicória, couve...)
Frutas com casca e/ou bagaço (laranja, tangerina, pêra, ameixa ...)

13



EVITE NA SUA ALIMENTAÇÃO

Assim como existem alimentos que ajudam, também existem alimentos **prejudiciais** à sua saúde.

A seguir, você encontrará algumas sugestões de alimentos para **evitar** na sua rotina.



14

EVITE NA SUA ALIMENTAÇÃO

Ultraprocessados

Doces
Bebidas açucaradas
Biscoitos recheados
Salgadinhos de pacote
Macarrão instantâneo
Embutidos (salsicha, hambúrguer, linguiça)
Congelados (batata para fritar, lasanha, pizza)

Godura saturada e trans

Gordura e pele de carnes
Margarina
Gordura vegetal
Pipocas de microondas
Biscoitos e massas de bolo

Behidas alcoólicas

Cerveja
Destilados
Vinho
Licores

15



SE MOVIMENTE!

Praticar exercícios físicos (**caminhada, musculação, corrida, pilates etc**) é importante para diversos aspectos da vida. Na asma, contribui com **melhora da função pulmonar e controle do peso.**

VOCÊ SABIA?

PESSOAS COM OBESIDADE APRESENTAM CRÍSES AGUDAS DE ASMA COM MAIS FREQUÊNCIA E TEM MAIOR DIFICULDADE DE CONTROLE. MESMO COM USO DE MEDICAMENTOS!

16

EM RESUMO ...

Com essa cartilha esperamos que você tenha compreendido que:



1. A asma é uma **doença crônica** e precisa de tratamento medicamentoso;
2. Além dos medicamentos, a asma também é tratada com **mudanças de hábitos e estilo de vida**, assim como diabetes, hipertensão, doença renal;
6. É bom evitar exposição à fatores que podem agravar a asma;
3. É importante aumentar o consumo de alimentos que possam ajudar, tais como, **vegetais, verduras, proteínas, grãos e frutas**;
4. Manter um **peso saudável** pode diminuir as crises de asma;
5. Procurar acompanhamento **médico e nutricional** também é muito importante para o sucesso do seu tratamento.

17

**SE VOCÊ CHEGOU ATÉ
O FINAL DESSA
CARTILHA, NÃO DEIXE
DE COLOCAR EM
PRÁTICA O QUE VOCÊ
APRENDEU!**

*Seus pulmões
agradecem!*



18

REFERÊNCIAS

KURUVILLA, M. E.; LEE, F. E-H.; LEE, G. B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 56, n. 2, p. 219–233, 1 abr. 2019.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2021.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA - GINA 2023. Disponível em: <<https://ginasthma.org/reports/>>. Acesso em: 10 jan. 2025

BEUTHER, D. A.; SUTHERLAND, E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 175, n. 7, p. 661–666, 1 abr. 2007.

SIDELEVA, O.; DIXON, A. E. The many faces of asthma in obesity. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 115, n. 3, p. 421–426, mar. 2014.

BANTULÁ, M. et al. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 2, p. 169, jan. 2021.

FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*, v. 15, n. 1, p. 57–65, jan. 2015.

AL MESLAMANI, A. Z. Insights into the immunological links between dietary habits and asthma. *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 20, n. 3, p. 245–248, 3 mar. 2024.

WOOD, L. G. et al. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, v. 45, n. 1, p. 177–183, 2015.

SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMANN, G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 24, n. 9, p. 929–939, 1 set. 2014.

KIM, Fabiana Sera. Efeito da associação dos exercícios aeróbico e respiratório no controle clínico e aspectos psicossociais de indivíduos com asma moderada à grave. 2024. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

UNICAMP. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - 4a Edição. Disponível em: <<https://www.cfn.org.br/index.php/biblioteca/tabela-brasileira-de-composicao-de-alimentos-4a-edicao/>>. Acesso em: 10 jan. 2025.

19

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

É permitido a reprodução desta obra, desde que citada a fonte e a autoria, proibindo qualquer uso para fins comerciais

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Reitor: José da Costa Filho
Vice-reitora: Bruna Silva do Nascimento

ESCOLA DE NUTRIÇÃO
Diretora: Alessandra Silva Pereira
Vice-diretor: Rafael Silva Cadena

Elaboração técnica
Isabelle Cristine Lôpo dos Santos
Cleonice Alves de Melo Bento
Fabrícia Junqueira das Neves

Elaboração gráfica
Isabelle Cristine Lôpo dos Santos

Rio de Janeiro
2025



FICHA CATALOGRÁFICA

