

Fatores associados à gravidade da asma entre adultos de um centro de referência para asma

Factors associated severity of asthma among adults in a reference center for asthma

Heli V. Brandão¹, Armênio Guimarães², Álvaro A. Cruz³, Constança S. Cruz⁴

Resumo

Objetivo: A asma é uma doença de elevada morbidade cujos fatores associados às suas formas graves têm importância no controle da doença. O objetivo deste estudo foi de investigar os fatores associados à gravidade da asma entre adultos portadores de asma matriculados no Programa de Controle da Asma de Feira de Santana (ProAR-FS).

Métodos: Estudo retrospectivo de pacientes registrados em um ambulatório de referência em asma. Foram analisadas características clínicas e demográficas de uma amostra de 102 asmáticos consecutivos com idade entre 20 e 79 anos na sua primeira avaliação no ProAR-FS. As variáveis qualitativas foram expressas por frequência e comparadas através do teste do Qui quadrado. Análise de regressão logística foi realizada com as variáveis com $p < 0,10$.

Resultados: 66,7% (68) eram portadores de asma grave. A frequência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) nos portadores de asma leve a moderada foi de 11,8% (4) enquanto naqueles com asma grave foi 30,9% (21). A frequência de sobrepeso e obesidade foi elevada em todos os portadores de asma 61,7% (63) e naqueles com HAS e asma grave foi de 62,4% (15). A asma grave associou-se positivamente com HAS (OR = 4,28; IC 95%: 1,19-15,30). A idade na primeira crise de asma menor que cinco anos associou-se a asma não grave (OR = 0,33; IC 95%: 0,12-0,90).

Conclusão: A asma grave esteve associada à HAS em um centro de referência para asma.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012; 35(3): 98-102: Asma, gravidade, hipertensão arterial, obesidade.

Abstract

Objective: Asthma is an illness of high morbidity and whose factors associated with severity important for control of the disease. Our objective was to investigate factors associated the severity of asthma among adults in reference center of Program of asthma and rhinitis in Feira de Santana (ProAR-FS).

Methods: Retrospective study of patients registered in a center of reference for asthma. Analysis of clinical and demographic characteristics of 102 consecutive patients aged between 20 and 79 years registered in their first evaluation in ProAR-FS. The qualitative variable were expressed according to their frequency and compared by the Chi-square test. Analysis of logistic regression was performed in variable with $p < 0.10$.

Results: 66.7% (68) of the subjects had severe asthma. The frequency of systemic arterial hypertension (SAH) in the mild to moderate cases of asthma was of 11.8% (4) while in those with severe forms of the disease it was 30.9% (21). The frequency of overweight and obesity was high in all patients with asthma 61.7% (63) and those with hypertension and severe asthma was 62.4% (15). Severe asthma was positively associated with SAH (OR = 4.28; 95% CI: 1.19-15.30). The age in the first attack of asthma being less than five years was associated with not severe asthma (OR = 0.33; 95% CI: 0.12-0.90).

Conclusion: Severe asthma is associated with SAH in a reference center for asthma.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012; 35(3): 98-102: Asthma, severity, arterial hypertension, obesity.

Introdução

A asma é uma doença crônica de alta prevalência e elevada morbidade, ocasiona 3.000 óbitos/ano no Brasil e a forma grave acomete 10% dos asmáticos¹. A inalação de alérgenos ambientais como ácaros, baratas, epitélios de cão e gato e fungos, assim como o tabagismo ativo ou exposição

à fumaça secundária de cigarro constituem fatores de risco para maior gravidade da asma^{2,3}. A rinite crônica é fator de risco para asma em suas formas moderadas e graves e está associada à falta de controle da doença^{4,5}. A obesidade está associada à asma e tal fato pode ocorrer pela possível indução

1. Pneumologista Pediátrica. Mestre em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde.
2. Professor Titular do Curso de Pós-Graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Professor Emérito da Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA.
3. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), Universidade Federal da Bahia (UFBA). ProAR- Núcleo de Excelência em Asma da UFBA.
4. Coordenadora da Pesquisa Multidisciplinar das Obras Assistenciais Irmã Dulce- Hospital Santo Antonio. Professora Adjunta do Curso de Pós-Graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Artigo submetido em 31.01.2012, aceito em 10.07.2012.

de reposta inflamatória brônquica e a maior frequência de sintomas respiratórios devido à redução de função pulmonar, hipoventilação, apneia do sono e refluxo gastroesofágico que além de simular podem agravar a asma⁶.

Os portadores de asma sem tratamento de manutenção adequado têm recorrentes exacerbações e fazem uso de corticoide sistêmico. O uso frequente de corticoide sistêmico para o controle dos sintomas da doença pode causar elevação da pressão arterial sistêmica independente da quantidade da ingestão de sal na dieta, porém a patogênese do corticoide induzindo a hipertensão permanece indeterminada, sugerindo o envolvimento de múltiplos fatores⁷. Estudos abordando a relação entre asma e hipertensão arterial sistêmica (HAS) são escassos e a associação entre elas foi encontrada em pacientes assistidos em unidade de emergência com exacerbação de crise aguda de asma⁸.

O objetivo deste estudo foi conhecer os fatores associados à gravidade da asma entre os portadores desta doença em um centro de referência para asma, integrante do Programa de Controle de Asma e Rinite Alérgica de Feira de Santana (ProAR-FS).

Métodos

Estudo retrospectivo realizado através de consultas aos prontuários de 102 pacientes adultos referenciados do Sistema Único de Saúde (SUS) para o centro de referência do ProAR-FS, com diagnóstico de asma, no período de maio de 2007 a maio de 2008.

As informações foram obtidas do prontuário pelo preenchimento de questionário específico da pesquisa, com questões referentes a dados demográficos (gênero, etnia e idade de admissão no programa); socioeconômicos (renda familiar em salários mínimos, escolaridade); antropométricos (altura e peso); relacionados à nutrição (IMC); relacionados à asma (idade da primeira crise e gravidade); relacionados à assistência (uso de medicação profilática e número de consultas de retorno no acompanhamento); relacionados à presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes e rinite crônica).

O diagnóstico da gravidade inicial da asma foi feito através dos sintomas e da medida do pico de fluxo expiratório realizado por pneumologista na primeira consulta no programa e seguiram os critérios da *Global Initiative for Asthma*⁹. O diagnóstico de rinite alérgica seguiu os critérios da ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)¹⁰. O diagnóstico de HAS foi estabelecido na admissão dos pacientes ao ProAR-FS através da informação de uso contínuo de medicações anti-hipertensivas para o controle da HAS (captopril, hidroclotiazida, nifedipina, metildopa) e de acordo os critérios recomendados pelo VII JNC¹¹.

A identificação de obesidade e sobrepeso foi realizada através do cálculo do índice de massa corporal (IMC) utilizando os critérios da Organização Mundial da Saúde¹².

As medicações para o tratamento da asma e rinite crônica foram dispensadas no local do atendimento e compostas por corticoides inalatórios (beclometasona ou budesonida), broncodilatadores (salbutamol ou fenoterol e formoterol),

corticoide tópico nasal (beclometasona ou budesonida), anti-histamínicos e corticoide oral, na dose recomendada pelo médico assistente. A dispensação das medicações foi realizada pela farmácia. As medicações anti-hipertensivas como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril), diuréticos (hidroclotiazida) e outras (nifedipina, alfa metildopa) foram dispensados na farmácia do ProAR-FS e nas Unidades Básicas de Saúde.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (Parecer 18/2007).

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas por frequência. Análise bivariada foi utilizada para verificar a associação entre variáveis independentes realizada pelo teste do Qui quadrado de Pearson e exato de Fischer, considerado estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$. Análise multivariada foi realizada através de regressão logística a fim de estabelecer os fatores associados à asma grave, além de controlar a interferência de possíveis variáveis de confusão. Foram inseridas no modelo de regressão logística multivariada àquelas variáveis cujo p valor fosse menor que 0,10, na análise bivariada, e também àquelas já descritas pela literatura. As análises estatísticas foram realizadas através do *software* SPSS (*Statistical Package of Social Sciences*, versão 14,0).

Resultados

Foram avaliados 102 adultos. A média de consultas/ano no programa foi de 4,72 e variou entre 3 e 14. A média de idade da amostra foi de $44,02 \pm 13,61$ anos de idade, sendo maior entre os portadores de asma grave comparado aos não graves. A asma leve representou 2,9% (3), moderada 30,4% (31) e grave 66,7% (68) da amostra (Tabela 1). História familiar para asma estava presente em 60,8% (62) e não houve diferença estatística entre portadores de asma grave e não grave neste aspecto.

A obesidade foi encontrada em 18,6% (19) da amostra e 52,6% (10) eram portadores de asma grave. Sobrepeso foi encontrado em 43,1% (44) e em 45,5% (31) dos portadores de asma grave (Tabela 1). Nos portadores de HAS, a proporção de sobrepeso e obesidade foi de 64% (16).

O corticoide inalatório foi utilizado em todos os portadores de asma persistente após a admissão no ProAR-FS, tendo o corticoide sistêmico associado ao corticoide inalatório para o controle da asma em 29,4% (30) da amostra durante o período avaliado e nos portadores de HAS 32% (8). O tempo médio desde o diagnóstico de asma foi de 26 anos e 8,8% (9) fizeram tratamento de prevenção com corticoide inalatório antes da admissão ao ProAR-FS (Tabela 1).

Na análise de regressão logística multivariada observa-se que os portadores de hipertensão arterial tiveram maior chance de ter asma grave (OR 4,28; IC 95%: 1,19-15,30), e a idade de início dos sintomas de asma iniciado antes da idade de cinco anos esteve associada com asma não grave (OR 0,33; IC a 95%: 0,12- 0,90) (Tabela 2).

Discussão

O estudo encontrou uma maior proporção de HAS entre asmáticos graves adultos que entre os portadores de asma moderada e leve. A maior proporção de portadores de asma

grave na amostra deve-se ao fato do centro de referência do ProAR-FS funcionar como centro regional de referência para asma grave. Encontramos adicionalmente uma associação direta entre asma grave, hipertensão arterial e a idade,

Tabela1 - Comparação das características clínicas dos portadores de asma e fatores associados (n = 102)

Variáveis	Asma grave (n= 68)	Asma não grave (n=34)	p
Idade de admissão ProAR	46,2 (11,3)	39,4 (14,1)	0,01*
Gênero			
Feminino			
Masculino	53 (77,9%)	30 (88,2%)	0,20
	15 (22,1%)	4 (11,8%)	
Grau de nutrição			0,48
Sobrepeso			
Sim	31 (45,5 %)	13 (38,2%)	
Não	37 (54,4%)	21 (61,8%)	
Obesidade			
Sim	10 (14,7%)	9 (26,5%)	0,15
Não	58 (85,3%)	25 (73,5%)	
IMC	24,87 (5,35)	25,59 (5,94)	0,54*
Hipertensão arterial			
Sim	21(30,9%)	4 (11,8%)	0,03 [†]
Não	47 (69,1%)	30 (88,2%)	
Sintomas de rinite			
Sim	56 (82,4%)	31 (93,9%)	0,11
Não	12 (17,6%)	2 (6,1%)	
Escolaridade			
Até 1º grau	56 (83,6%)	23 (67,6%)	0,06
> 1º grau	11 (16,4%)	11 (32,4%)	
Idade 1ª crise			
< 5anos	19 (27,9%)	17 (50%)	0,02
> 5 anos	49 (72,1%)	17 (50%)	
Renda familiar			
≤ 1 salário mínimo	41 (64,1%)	20 (60,6%)	0,73
≥ 1 salário mínimo	23 (35,9%)	13 (39,4%)	
História familiar asma			
Sim	42 (61,8%)	20 (58,8%)	0,77
Não	26 (38,2%)	14 (41,2%)	
Medicações em uso na admissão no ProAR			
β2 curta ação			
Sim	23 (33,8%)	9 (26,5%)	0,45
Não	45 (66,2%)	25 (73,5%)	
Corticoide oral			
Sim	23 (33,8%)	9 (26,5%)	0,45
Não	45 (66,2%)	25 (73,5%)	
Corticoide inalado			
Sim	2 (2,9%)	3 (9,1%)	0,18
Não	66 (97,1%)	30 (90,9%)	
Corticoide inalado e β2 de longa ação			
Sim	3 (4,4%)	1 (2,9%)	0,71
Não	1 (2,9%)	33 (97,1%)	
Pico de Fluxo na admissão do ProAR	41,58 (13,04)	68,38 (12,89)	< 0, 001*

* Média ±DP/Teste Mann Whitney.

† χ^2 e Teste Exato de Fischer.

Tabela 2 - Análise multivariada por regressão logística para os fatores associados à asma grave

Variáveis	OR	IC 95%
Gênero feminino	1,69	0,45 - 6,35
Idade da 1ª crise < 5 anos	0,34	0,13 - 0,89
Escolaridade até 1º grau	2,68	0,89 - 8,07
Hipertensão arterial	4,44	1,23 - 15,97
Sobrepeso	1,10	0,38 - 3,18
Obesidade	0,36	0,09 - 1,38
Renda familiar < 1 salário mínimo	1,46	0,54 - 3,93

achados concordantes com os estudos que demonstram predomínio de doenças crônicas e sua maior gravidade em pessoas de maior idade^{13,14}. Entretanto, a utilização de medicações para o controle da asma pode ocasionar aumento da pressão arterial sistêmica¹⁵. No presente estudo, os pacientes que necessitaram utilizar corticoide sistêmico associado ao corticoide inalatório durante o acompanhamento no programa eram portadores de maior gravidade da asma. Tais pacientes já faziam uso eventual de corticoide sistêmico para tratamento da asma antes mesmo da admissão no ProAR-FS, tendo em média 26 anos de diagnóstico de asma, indicando o início de uso de corticoide em fase precoce da vida, ainda quando criança e adolescente, apesar de não ter encontrado associação entre o uso de corticoide e HAS. A asma grave é responsável por maior número de hospitalizações e atendimentos de emergência pelos portadores da doença, ocasionando o uso mais frequente de corticoide sistêmico e maior dose de corticoide inalatório¹⁶.

Adicionalmente é oportuno colocar que as drogas anti hipertensivas pertencentes à classe dos beta bloqueadores são contra indicados em portadores de asma por ocasionar broncoespasmo, portanto nenhum paciente fez uso deste tipo de fármaco. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina elevam a bradicinina, substância P e prostaglandina que estimulam as fibras "C" na mucosa respiratória e podem proporcionar tosse em 3-20% dos usuários. No entanto o seu uso não está contra indicado nos portadores de asma,¹⁷ que em geral toleram bem esta classe de droga.

A frequência de obesidade e sobrepeso foi elevada na amostra geral. A relação entre obesidade e hipertensão é bem estabelecida em adultos e crianças, porém o mecanismo fisiopatológico envolvido com a hipertensão no indivíduo obeso necessita de investigação^{18,19}. Particularmente a adiposidade abdominal, encontra-se associada HAS e a resistência periférica a insulina dentre outras alterações metabólicas que elevam de maneira substancial o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares²⁰.

A associação entre a obesidade e a gravidade da asma tem sido verificada em adultos e também entre asmáticos graves não controlados com medicações específicas²¹. A obesidade é fator de risco de maior gravidade da asma por

possível mecanismo de indução de resposta inflamatória brônquica²². A leptina, hormônio produzido pelos adipócitos causa hiperreatividade brônquica e possui atividade pró-inflamatória pela produção de citocinas. A obesidade é fator de risco comum para a asma e HAS^{23,24}. Neste estudo houve elevada frequência de sobrepeso e obesidade entre os portadores de asma grave e não grave, entretanto não houve associação entre obesidade e gravidade da asma²⁵. O fato de não dispor da medida de circunferência abdominal foi uma limitação do estudo, porque não houve possibilidade de avaliar a relação entre excesso de gordura abdominal com asma e hipertensão simultaneamente.

Apesar da elevada frequência de rinite crônica na amostra não houve associação com a forma mais grave da doença. Houve elevada proporção de baixa escolaridade e renda familiar na amostra geral, sendo maior nos portadores de asma grave (83% e 64% respectivamente) condizentes com estudos que demonstram as maiores taxas de alfabetização associadas com a menor prevalência de asma e a pobreza como importante fator de risco para sintomas de asma, justificando a elevada frequência e gravidade da asma em centros urbanos^{26,27}.

A principal limitação do estudo refere-se ao desenho retrospectivo não podendo inferir relação de causa e efeito entre hipertensão arterial sistêmica e asma grave. No entanto, este achado pode servir de base para levantamentos de hipóteses para outros estudos prospectivos neste tema.

A asma e a HAS são doenças crônicas de elevada prevalência e podem ocorrer de maneira concomitante. O fato da ocorrência de tal associação levanta algumas questões a seguir: O uso recorrente de corticoide sistêmico por um longo período de tempo por estes pacientes pode ter contribuído para esta associação? O uso de corticoide inalatório em altas doses e por tempo prolongado pode resultar em HAS? Há possibilidade da síndrome metabólica também estar associada à asma grave, uma vez que existe uma epidemia desta condição no Brasil e no mundo?²⁰ Essas hipóteses precisam ser avaliadas em estudos prospectivos futuros com um n amostral maior.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Informações de Saúde. Disponível em: www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm.
2. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB, Car NG, Belousova EG, Leüppi CG, et al. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):455-9.
3. Macedo EC, Menezes AM, Knorst M, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Olinto A, et al. Fatores de risco para a asma em adultos, Pelotas, Rio grande do Sul. *Cad Saude Publica* 2007;23(4):863-74.
4. Kocevar VS, Thomas J, Jonsson L, Yin DD, Bisgard H. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005;60 (3):338-42.
5. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy* 2008;63(5):564-9.
6. Navarro B, Castro-Rodrigues J, Nieto NG, Berber A, Toussaint G, Sienro-Monge JJ, et al. Higher Metabolic syndrome in obese asthma compared to obese nonasthmatic adolescent males. *J Asthma* 2010;47:501-6.

7. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertens Res* 1996;19(1):1-8.
8. Salako BL, Ajay SO. Bronchial asthma: a risk factor for hypertension. *Afr J Med Med Sci* 2000;29(1):47-50.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2010. Disponível em: www.ginabrasil.org.
10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
12. WHO. Physical Status. The use and interpretation of anthropometric. Geneva: World Health Organization, 1995.
13. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertension participants in the Framingham Heart Study (BHAS): a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-6.
14. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991;100(4):935-42.
15. Brem AS. Insights into glucocorticoid associated hypertension. *Am Kidney Dis* 2001;37(1):1-101.
16. Brandão HV, Cruz CS, Guimarães A, Camargos PA, Cruz AA. Fatores preditores de hospitalização por asma em crianças e adolescentes participantes de um programa de controle da asma. *J Bras Pneumol* 2010;36(6):700-6.
17. Lacourciere Y, Lefebvre J, Nakhle G. Association between cough and angiotensin converting enzyme inhibitors versus angiotensin II antagonists: the design of a prospective controlled study. *J Hypertens* 1994;12(Suppl 1):49-53.
18. Lopes HF. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. *Rev Bras Hipertensão* 2007;14(4):239-44.
19. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:605-18.
20. Silveira AS, Xisto DG, Dias CM, Lapa e Silva JR, Rocco PR. Entendendo os mecanismos relacionados a obesidade e asma. *Pulmão RJ* 2007;16(1):39-43.
21. Barros LL, Souza-Machado A, Corrêa LB, Santos JS, Cruz C, Leite M, et al. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *J Asthma* 2011;48(2):171-6.
22. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change and risk of adult onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159 (22):2582-8.
23. Schacter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56(9):740-1.
24. Lee EJ, In KH, Ha ES, Lee KJ, Hur GY, Kang EH, et al. Asthma-like symptoms are increased in the metabolic syndrome. *Asthma* 2009;46(4):339-42.
25. Luder E, Melnik T, Di Maio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 1998;132(4):699-703.
26. Cunha SS, Pujades-Rodriguez M, Barreto ML, Genser B, Rodrigues LC. Ecological study of socio-economic indicators and prevalence of asthma in schoolchildren in urban Brazil. *BMC Public Health* 2007;7:205.
27. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010;35:279-86.

Correspondência:

Heli V. Brandão
 Universidade Estadual de Feira de Santana
 Av. Transnordestina, s/nº – Departamento de Saúde
 CEP 44036-900- Feira de Santana, BA
 E-mail: helivb.fsa@gmail.com