



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

# **Associação entre Asma de Difícil Controle e Doença do Refluxo Gastroesofágico**

Ricardo da Silva Libório

Salvador (Bahia)

Setembro, 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



## **Associação entre Asma de Difícil Controle e Doença do Refluxo Gastroesofágico**

Ricardo da Silva Libório

Professor-orientador: Álvaro A. Cruz

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca  
Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

L696 Libório, Ricardo da Silva

Associação entre asma de difícil controle e doença do refluxo gastroesofágico / Ricardo da Silva Libório. – Salvador, 2012.

32 f.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro A. Cruz

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Asma. 2. DRGE. 3. Saúde. I. Cruz, Álvaro A. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.248

# Monografia: **Associação entre Asma de Difícil Controle e Doença do Refluxo Gastroesofágico**

Ricardo da Silva Libório

Professor-orientador: Álvaro A. Cruz

## **COMISSÃO EXAMINADORA**

### Membros Titulares:

- Álvaro A. Cruz (Presidente), Professor Associado da FMB-UFBA.
- Cristina Salles, Professora da UNIME - Salvador
- Eduardo Vieira Ponte, Preceptor de Pneumologia do INCOR/USP

### **TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito (apto ou não apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de pediatria da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais Carlos e Márcia, pois além de todo amor recebido, me ensinaram princípios e valores que não se encontram em livros ou artigos. A minhas irmãs Natália e Lorena, amigos e familiares por todo companheirismo e apoio durante este trabalho e em toda a vida. A Dr. Álvaro Cruz, pelos ensinamentos acadêmicos, clínicos e humanos.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

Faculdade de Medicina da Bahia

Núcleo de excelência em asma da  
UFBA (PRONEX)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meu orientador Dr. Álvaro Cruz, pelo compromisso, dedicação, incentivo e apoio a este projeto. Agradeço a Dr. Adelmir Machado, a Dr. Eduardo Ponte, a Dr<sup>a</sup>. Mylene Leite, a Dr<sup>a</sup>. Lourdes Castro, a Dr<sup>a</sup> Cristina Salles e as mestres Paula Almeida e Ana Carla Carvalho pelo esforço e ajuda na construção deste trabalho. Agradeço também a todos os colegas, funcionários e profissionais do ProAR.

## Sumário:

Resumo.....	2
Introdução.....	3
Materiais e métodos.....	4
Resultados.....	7
Discussão.....	13
Summary.....	16
Referências bibliográficas.....	17
Anexos.....	21



## Resumo

**Introdução:** A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é muito frequente em pacientes asmáticos. Estudos sugerem que a DRGE pode dificultar o controle da asma.

**Objetivos:** i) Determinar a frequência de DRGE em pacientes com asma grave em um centro de referência para controle da asma; ii) avaliar a existência de associação entre DRGE e falta de controle da asma.

**Métodos:** Foram selecionados 469 asmáticos graves consecutivos admitidos na central de referência do Programa para o Controle da Asma da Bahia (ProAR). DRGE foi definida pela presença de sintomas de pirose e/ou regurgitação ácida com frequência mínima de duas vezes por semana por no mínimo 4 a 8 semanas. Para aferir o controle da asma destes pacientes, utilizaram-se os seguintes parâmetros: Questionário para o Controle da Asma (ACQ), diagnóstico de asma refratária, número de atendimentos em emergência no último ano e no último mês, dias ausentes na escola/trabalho e Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) obtido em espirometria.

**Resultados:** Duzentos e seis (43,9%) pacientes tiveram o diagnóstico clínico de DRGE. Análises de regressão logística multivariada verificaram que a presença de DRGE clínica esteve associada a asma não controlada segundo o ACQ (OR=1,57; IC= 1,01-2,43), asma refratária (OR=3,04; IC= 2,06–4,48), número de pacientes atendidos na emergência no último ano (OR= 1,57; IC= 1,02 – 2,42) e no último mês (OR= 2,63; IC= 1,11 – 6,21).

**Conclusão:** Ratificou-se a existência de uma forte associação entre DRGE e asma em uma coorte composta exclusivamente por pacientes asmáticos graves. Foi verificado que pacientes com DRGE clínica tiveram maior probabilidade de ter asma de difícil controle.

**Palavras-chave:** Asma, DRGE, Controle.

## Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Doença de elevada prevalência e morbidade, a asma não controlada cursa com exacerbações, gerando redução na qualidade de vida, riscos de hospitalizações e mortes<sup>1</sup>. É uma doença multifatorial, que resulta de uma interação entre fatores genéticos, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, entre outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas<sup>2</sup>.

Estima-se que existam 300 milhões de asmáticos no mundo e que destes, 5 a 10% tenham a forma grave da doença<sup>3 e 4</sup>. Os pacientes com asma grave requerem atenção especial, já que são responsáveis pela maior parte da utilização dos recursos destinados a asma devido às frequentes exacerbações, que trazem risco de hospitalizações e mortes<sup>5 e 6</sup>.

A dificuldade em obter o controle da asma é um importante problema de saúde em todo o mundo e provavelmente decorre de vários fatores; entre eles estão as comorbidades, má utilização ou falta de adesão aos medicamentos, mudanças ambientais e características do estilo de vida do paciente. Atualmente, a obtenção do controle da doença é o foco central da versão atualizada da estratégia proposta pela Global Initiative for Asthma (GINA 2007)<sup>7</sup>. O controle da doença é obtido quando os sintomas são mínimos ou inexistentes, não há prejuízo no sono ou nas atividades diárias e a função pulmonar é normal<sup>8</sup>.

O Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) foi implantado em 2002, priorizando o atendimento e a dispensação gratuita de medicamentos aos pacientes portadores de asma grave em quatro centros de referência em Salvador. Análises preliminares de pacientes acompanhados no ProAR evidenciaram expressiva redução no consumo de recursos de saúde, redução dos custos familiares e governamentais, elevação da renda familiar e da qualidade de vida destes pacientes<sup>9</sup>.

Fatores diversos estão associados a resposta insatisfatória ao tratamento da asma, o que acarreta em um difícil controle da doença. Estudos apontam que a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) pode ser um dos responsáveis por isso<sup>10</sup>  
<sup>11</sup>. A DRGE é uma síndrome caracterizada por sinais e/ou sintomas sugestivos de refluxo patológico do conteúdo gástrico para o esôfago e/ou para as vias aéreas. Os

sintomas típicos da DRGE são queimação retroesternal e regurgitação. Outros sintomas sugestivos da doença são disfagia, dor pré-cordial, hipersalivação, odinofagia e náusea<sup>12</sup>. Existem ao menos duas teorias que explicam a associação entre a asma e a DRGE. A primeira corrente, teoria do refluxo, sugere que os sintomas da asma podem ser desencadeados por microaspirações do líquido ácido refluído para o esôfago, irritando as vias aéreas proximais<sup>13</sup>. Já a outra corrente, a teoria do reflexo, sugere que a acidificação da parte distal do esôfago, resulta em uma estimulação do reflexo vagal, acarretando em uma broncoconstrição<sup>14</sup>.

Uma revisão sistemática de 28 estudos com pacientes asmáticos encontrou sintomas de DRGE em 59% dos pacientes, em média<sup>15</sup>. Alguns ensaios clínicos randomizados mostraram que o uso de inibidores de bomba de próton em pacientes portadores de asma com sintomas de DRGE diminuiu a frequência de exacerbações e melhorou o escore dos questionários de qualidade de vida, comparando aos grupos controle que receberam placebo<sup>16 e17</sup>. Por outro lado, um estudo de revisão sistemática com 12 ensaios clínicos randomizados concluiu que o tratamento indiscriminado de DRGE não se associou a benefícios para os pacientes asmáticos<sup>18</sup>.

Embora muitos estudos tenham verificado uma elevada frequência de DRGE em pacientes asmáticos, os resultados que envolvem uma possível interferência dos sintomas de DRGE no grau de controle da asma destes pacientes são controversos e necessitam de maiores investigações. Dessa forma, levando em conta a importância econômica e social que a asma grave representa, o presente estudo tem como objetivos: i) Identificar a frequência de DRGE em pacientes com asma grave em um centro de referência para controle da asma; ii) avaliar se existe associação entre DRGE e falta de controle da asma.

## **Materiais e Métodos**

### **Desenho de estudo:**

Estudo de corte transversal, observacional, que avaliou 469 pacientes consecutivos, admitidos no ambulatório central de referência do Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) entre o período de agosto de 2008 a dezembro de 2010. Foram incluídos no estudo pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, acompanhados regularmente no ProAR por pelo menos 6 meses e com diagnóstico de asma grave persistente no momento de admissão ao programa. Foram utilizados os critérios do GINA para definir a gravidade da asma: presença de

sintomas de asma diariamente, limitações em atividades físicas, exacerbações freqüentes, despertares noturnos, necessidade diária de uso de broncodilatador ou baixo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) na espirometria<sup>8</sup>. Não foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de outras doenças pulmonares que não asma, tabagistas com mais de 10 anos/maço, pacientes com alterações radiológicas em mais de 25% dos campos pulmonares, tais como bronquiectasias, fibroatelectasias, fibrose pulmonar e espessamento pleural, pacientes com uso irregular do corticoide inalatório nos três meses antecedentes a avaliação do estudo e aqueles que não desejaram participar do estudo.

#### **ProAR:**

Programa fundado em 2002 vinculado ao Ministério da Saúde, às Secretarias de Saúde do Estado da Bahia e do Município de Salvador e à Universidade Federal da Bahia, é composto de 4 centros de referência com atendimento multidisciplinar, assistência farmacêutica e educação em saúde para o tratamento de pacientes com asma. As clínicas de referências são acessíveis a todos os indivíduos, sem custos, com prioridade para os pacientes portadores de asma grave. O ProAR oferece aos pacientes tratamento regular com corticóide inalatório, beta-2 agonista de longa ação e beta-2 agonista de curta ação.

#### **Protocolo de estudo:**

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a consulta de enfermagem, avaliação clínica, aplicação de questionários por entrevistador e consulta farmacêutica. Os pacientes ainda realizaram espirometrias, testes alérgicos cutâneos, exames de sangue para quantificar IgE e eosinófilos, radiografias de tórax e avaliações complementares para identificar co-morbidades.

Consulta de enfermagem: Inicialmente os pacientes foram encaminhados para uma consulta de enfermagem onde foram avaliados os dados vitais e realizadas medidas antropométricas: peso, altura, Índice de Massa Corpórea (IMC), circunferência de cintura e índice cintura/quadril.

Avaliação clínica: Em seguida, os pacientes foram encaminhados para avaliação com médico pneumologista. Durante todo estudo, apenas dois pneumologistas fizeram a avaliação dos pacientes e cada paciente foi avaliado por apenas um pneumologista. Além da avaliação clínica regular realizada em todas as consultas, os pacientes foram submetidos a questionários sócio-demográficos (idade, gênero, etnia, escolaridade, renda familiar) e clínico para obtenção de informações

relativas a asma e ao seu controle: diagnóstico clínico de DRGE, diagnóstico de asma refratária, dose das medicações utilizadas, visitas a emergência no último mês e no último ano, número de dias ausentes na escola ou no trabalho, histórico de tabagismo, tempo de duração da doença e de uso das medicações inalatórias, diagnóstico e classificação de rinite.

DRGE: Para aferir a presença de DRGE, o médico verificou a presença de sintomas de pirose e/ou regurgitação ácida com frequência mínima de duas vezes por semana por no mínimo 4 semanas. Para os pacientes que se encaixaram nestes critérios, foi prescrito teste terapêutico com Omeprazol 40mg/dia durante 12 semanas. Os pacientes com resposta satisfatória ao teste tiveram o diagnóstico clínico presuntivo de DRGE. Essa definição clínica de DRGE é a mais sensível de acordo com Oliveira et al<sup>19</sup>.

Asma refratária: Para identificar se o paciente tinha asma refratária, foram utilizados os critérios da American Thoracic Society (ATS)<sup>20</sup>. Um ou dois critérios maiores, associados a dois critérios menores foram utilizados para estabelecer o diagnóstico de asma refratária.

Entrevistadores, ACQ e HADS: Para aferir o controle da asma destes pacientes, utilizou-se entrevistadores para aplicar o Questionário para Controle da Asma (ACQ) na versão com 6 questões. Este questionário foi criado por Juniper e colaboradores e foi devidamente validado para uso no Brasil por pesquisadores do ProAR - Faculdade de Medicina da UFBA<sup>21, 22</sup>. Assim como no estudo de validação brasileiro, no presente estudo o ponto de corte utilizado para detectar pacientes com asma não controlada foi de 1,5. Além do ACQ, foi utilizado a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), um questionário para identificar sintomas de ansiedade e depressão nos pacientes<sup>23</sup>. A aplicação dos questionários foi realizada por um entrevistador sem conhecimento das informações obtidas pelo médico.

Consulta farmacêutica: Ao final do protocolo, os pacientes foram encaminhados à consulta farmacêutica para verificação de aderência ao tratamento. Foram considerados aderentes os pacientes que compareceram a farmácia nos últimos 3 meses antecedentes a avaliação e que confirmaram o uso dos medicamentos para o farmacêutico.

#### **Análises estatísticas:**

Os dados coletados foram analisados pelo programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 14.0. As variáveis descritivas foram apresentadas por meio de proporções, médias + desvio padrão, mediana e amplitude interquartil. Para verificar a associação entre variáveis categóricas foi realizado o teste Qui-quadrado bicaudal e entre variáveis contínuas os testes de Mann-Whitney e T de Student, quando verificado a normalidade da distribuição. Foi realizada análise de regressão logística multivariada. A significância estatística foi considerada quando o p valor foi menor que 0,05.

### **Aspectos éticos:**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Maternidade Climério de Oliveira - Universidade Federal da Bahia (UFBA), PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA Nº 168/2008 e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2) para participar do estudo.

### **Resultados**

Foram avaliados os 469 pacientes selecionados para o estudo. Destes, 395 (84,2%) eram mulheres, 421 (89,7%) autodefiniram ter pele negra ou parda, possuíam média de idade de  $49,7 \pm 14,3$  anos, Índice de Massa Corpórea (IMC) médio de  $28,7 \pm 5,76$ , tempo mediano dos sintomas de asma de 31 anos e mediana de início dos sintomas de asma com 10 anos. 290 (61,7%) apresentavam renda familiar menor que 2 salários mínimos e 88,4% eram alfabetizados. Dos critérios utilizados para verificar o grau de controle da asma, 146 (31,1%) pacientes foram classificados como portadores de asma não controlada segundo o ACQ, 242 (51,6%) apresentavam diagnóstico de asma refratária de acordo com os critérios da ATS, 156 (33,3%) foram atendidos em emergências no último ano e 29 (6,2%) no último mês, apresentavam VEF1 em mediana de 66,6% do previsto e média de 3 dias de ausência na escola ou no trabalho no último ano. Com relação a DRGE, 206 (43,9%) pacientes preenchiam os critérios do estudo para o diagnóstico clínico da doença. Entre as outras comorbidades analisadas, 446 (95%) pacientes eram portadores de rinite, 214 (45,6%) apresentavam diabetes ou HAS e 81 (17,2%) foram tabagistas durante algum momento da vida. A tabela 1 apresenta estas e todas as outras variáveis clínicas e sócio-demográficas analisadas no estudo.

A tabela 2 apresenta uma subdivisão dos 469 pacientes, agrupando-os de acordo com o diagnóstico clínico de DRGE. Assim, foi realizada uma comparação das variáveis pesquisadas no estudo entre estes subgrupos. Esta comparação demonstrou

que houve diferenças estatisticamente significantes entre estes grupos para as seguintes variáveis: gênero feminino, escolaridade, duração e idade de início da asma, rinite, escore de depressão, IMC, dose do corticoide inalatório, porcentagem de eosinófilos no sangue, atendimentos em emergência no último mês e no último ano, escore do ACQ e asma refratária. Verificou-se que o subgrupo de pacientes com DRGE clínica apresentava mais pacientes com asma não controlada segundo o ACQ (41%), maior número de diagnosticados com asma refratária (68%), e mais atendidos em emergências no último ano (44%) e no último mês (9%) do que o subgrupo de pacientes sem sintomas de DRGE, 23%, 39%, 25% e 4%, respectivamente.

A tabela 3 apresenta o cruzamento de dados das principais variáveis analisadas no estudo: Controle da asma segundo o ACQ e presença de DRGE clínica. Verificou-se associação com alta significância estatística ( $p < 0,001$ ) entre presença de DRGE clínica e ausência de controle da asma segundo o ACQ. No subgrupo de pacientes não controlados, 58,2% tinham DRGE enquanto no subgrupo de pacientes controlados essa frequência foi de 37,5%. A *Odds Ratio* (OR) encontrada para ter asma grave não controlada foi de 2,27 entre indivíduos com DRGE, com intervalo de confiança variando entre 1,5 e 3,4.

Por fim, a tabela 4 expressa uma análise de regressão logística multivariada que mostrou que a associação de DRGE com piores índices de controle da asma permaneceu mesmo quando ajustada para prováveis variáveis de confusão como sexo, duração dos sintomas de asma, diagnóstico de rinite e dose de corticoide inalatório. A presença de DRGE clínica estava associada a asma não controlada segundo o ACQ (OR=1,57; IC= 1,01-2,43), asma refratária (OR=3,04; IC= 2,06 – 4,48), Visita a emergência no último ano (OR= 1,57; IC= 1,02 – 2,42) e emergência por asma no último mês (OR= 2,63; IC= 1,11 – 6,21). VEF1 e ausência na escola/trabalho foram variáveis que não tiveram associação estatisticamente significativa com DRGE.

Tabela 1: Características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes selecionados.

Características	Pacientes estudados N= 469
Gênero Feminino*	395 (84,2%)
Idade**	49,7 ± 14,3
Negros ou pardos*	421 (89,8%)
Alfabetizados*	415 (88,4%)
Renda familiar < que 2 salários mínimos*	290 (61,8%)
IMC**	28,7 ± 5,8
Índice cintura/quadril**	1,1 ± 4,67
Circunferência de cintura**	93,2 ± 14
Presença de DRGE clínica*	206 (43,9%)
Asma não controlada segundo ACQ-6*	146 (31,1%)
Escore do ACQ**	1,1 ± 1,03
Asma refratária segundo ATS*	242 (51,6%)
VEF1 pré broncodilatador (%)***	66,58 (55-79)
Atendimento em emergência no último mês*	156 (33,3%)
Atendimento em emergência no último ano*	29 (6,2%)
Nº de dias Ausente no trabalho/escola por ano**	3,73 ± 30,09
Dose de Corticosteróide inalatório mcg/dia**	1271,3 ± 431,5
Dose de beta-2 agonista mcg/dia**	22,9 ± 4,7
Idade de início da asma***	10 (4-27)
Tempo de duração da asma em anos***	31 (20-43)
Duração de tratamento com Corticosteróide inalatório em anos**	3,8 ± 2,1
Rinite:*	
não têm	25 (5%)
Leve	147(31,3%)
moderada/grave	299 (63,7%)
História de tabagismo*	81 (17,2%)
Teste alérgico positivo*	259 (56%)
Eosinófilos no sangue (%)***	4 (2-7)
IgE total***	352 (147-731)
Outras comorbidades (diabetes e/ou HAS)*	214 (45,6%)
Escore de depressão***	6 (3-10)

Nota:\*Frequência (%); \*\*Média + desvio padrão; \*\*\* Mediana (amplitude interquartil); IMC- Índice de Massa Corpóreo; VEF1- Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; ACQ- Questionário para Controle da Asma.



**Tabela 2 - Comparação de características sócio-demográficas e de controle da asma entre os asmáticos com e sem diagnóstico clínico de DRGE.**

Características	Com DRGE	Sem DRGE	Valor de p
	N=206 (43,9%)	N=263 (56,1%)	
Idade*	50(40-58)	49 (39-61)	0,79
Gênero Feminino**	185 (90%)	210 (80%)	<0,01
Alfabetizados**	189 (92%)	226(86%)	0,03
História de tabagismo**	35 (17%)	46 (17%)	0,89
Idade de início da asma*	8 (4-23)	15 (3-30)	0,03
Duração da asma- anos*	36 (23-48)	29 (18-41)	<0,01
Rinite:			
Não**	5 (2%)	18 (7%)	<0,01
Leve**	51 (25%)	96 (36%)	<0,01
Moderada/grave**	150 (73%)	149 (57%)	<0,01
Escore de depressão*	8 (4-11)	5 (2-9)	<0,01
IMC*	28 (25-34)	27 (24-31)	< 0,01
Índice Cintura/quadril*	0,89 (0,85-0,93)	0.89 (0,84-0,93)	0,78
Outras comorbidades (HAS e/OU diabetes)**	94 (46%)	120 (46%)	0,99
> 800 mcg/dia de Corticosteróide inalatório**	156 (76%)	121 (46%)	< 0,01
Duração tto corticosteróide inalatório. em anos*	4 (1-5)	4 (2-5)	0,38
Teste alérgico positivo**	119 (59%)	140 (54%)	0,30
IgE total*	335 (127-701)	357 (161-780)	0,30
Eosinófilos no sangue*	3 (2-6)	4 (2-7)	0,04
Emergência último mês**	19 (9%)	10 (4%)	0,01
Emergência último ano**	91 (44%)	65 (25%)	< 0,01
VEF1 < 60% do previsto**	67 (33%)	98 (37%)	0,28
Asma refratária**	139 (68%)	103 (39%)	< 0,01
ACQ ≥ 1,5 (asma não controlada)**	85 (41%)	61 (23%)	< 0,01

**Nota:** \* mediana (amplitude interquartil); \*\* Frequência (%); ACQ-questionário para controle da asma; C.I.-corticóide inalatório; tto- tratamento; B2 – Medicamento Beta 2 agonista

**Tabela 3 – Associação entre *status* de controle da asma segundo o ACQ e presença de DRGE**

	<b>Presença de DRGE</b>	<b>Ausência de DRGE</b>	<b>Total</b>
Asma controlada	121(37,5%)	202 (62,5%)	323
Asma não controlada	85 (58,2%)	61 (41,8%)	146

**Nota: Qui-quadrado  $p < 0,001$ , Odds Ratio 2,27, Intervalo de confiança (1,52-3,4)**

Tabela 4- Análise multivariada da associação entre refluxo gastroesofágico e controle da asma

<b>Variáveis de controle da asma/ diagnóstico clínico de DRGE</b>	<b>OR (95% IC)</b>
<b>ACQ <math>\geq</math> 1,5*</b>	
Ausência de DRGE	-
Presença de DRGE	1,57 (1,01 – 2,43)
<b>VEF1 &lt; 60% do previsto*</b>	
Ausência de DRGE	-
Presença de DRGE	0,77 (0,49 – 1,11)
<b>Asma refratária segundo ATS**</b>	
Ausência de DRGE	-
Presença de DRGE	3,04 (2,06 – 4,48)
<b>Emergência no último ano*</b>	
Ausência de DRGE	-
Presença de DRGE	1,57 (1,02 – 2,42)
<b>Emergência no último mês*</b>	
Ausência de DRGE	-
Presença de DRGE	2,63 (1,11 – 6,21)
<b>Ausência na escola/trabalho*</b>	
Ausência de DRGE	-
Presença de DRGE	1,20 (0,66 – 2,16)

Nota:\* Ajustado para duração dos sintomas de asma, dose de corticoide inalatório, diagnóstico de rinite e sexo; \*\* Ajustado para duração dos sintomas de asma, diagnóstico de rinite e sexo; OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de Confiança.

## Discussão

Após a análise dos resultados, chegamos a conclusão que a frequência de DRGE em pacientes asmáticos graves encontrada no estudo (43,7%), foi consideravelmente mais elevada quando comparada à prevalência da população geral (10 a 20%)<sup>24</sup>. Os resultados deste estudo são compatíveis com a literatura brasileira e mundial em que a prevalência de DRGE nos pacientes asmáticos variou de 36% a 71%<sup>15</sup>.

Sabe-se também que pacientes com diagnóstico de DRGE apresentam um risco muito mais elevado de ter asma em comparação com pacientes sem DRGE<sup>25</sup>. Apesar da associação entre as doenças ser muito bem descrita, a relação de causa – efeito entre as duas patologias ainda é bastante discutida<sup>26</sup>. Existem correntes que sugerem que a DRGE pode agravar os sintomas de pacientes asmáticos através das teorias do refluxo e do reflexo, mas a relação de causa e efeito tem sido contestada por alguns autores<sup>13 e 14</sup>. Em contrapartida, outros estudos apontam para o desenvolvimento ou agravamento dos sintomas de DRGE como consequência de efeitos colaterais de algumas medicações como o salbutamol e corticoide oral utilizados no tratamento de pacientes portadores de asma<sup>27 e 28</sup>. Além disso, a própria tosse crônica de pacientes asmáticos não controlados gera uma pressão abdominal aumentada podendo causar ou aumentar o refluxo gastroesofágico<sup>29</sup>. Provavelmente todas as teorias têm fundamento e o que ocorre é um ciclo vicioso em que ambas as doenças podem em algum momento contribuir para o desencadeamento ou agravamento dos sintomas da outra.

Há muitos estudos divergentes na literatura a respeito da DRGE como fator de risco para pacientes que apresentam asma de difícil controle, ou refratária ao tratamento. Segundo Irwin e colaboradores, a DRGE clínica foi identificada em estudo como o fator de exacerbação mais comum nos pacientes com asma grave refratária<sup>10</sup>. O trabalho de Liang e colaboradores mostrou associação importante entre DRGE e asma não controlada com OR de 3.12<sup>30</sup>. Cheung e colaboradores publicaram que a DRGE estava associada a piores índices de qualidade de vida e menor controle da asma<sup>31</sup>. Por outro lado, o estudo de Leggett não encontrou diferença na prevalência de sintomas de DRGE no grupo de pacientes portadores de asma grave refratária, em comparação ao grupo de pacientes graves com boa resposta ao tratamento<sup>11</sup>. De maneira semelhante, o trabalho de DiMango e colaboradores não identificou associação entre refluxo gastroesofágico e diferenças

no controle da asma e na função pulmonar<sup>32</sup>. Já um estudo da Malásia não verificou associação entre refluxo e parâmetros funcionais da asma como VEF1 e pico de fluxo expiratório, porém constatou uma associação entre DRGE e asma mais sintomática<sup>33</sup>. Nacionalmente, um estudo conduzido no Maranhão por um programa especializado no atendimento de pacientes portadores de asma semelhante ao ProAR identificou associação entre pirose e a ocorrência de asma não controlada ou parcialmente controlada<sup>34</sup>. Em estudo conduzido em São Paulo por Bisaccioni e colaboradores, entre 245 pacientes com asma grave, foram relatados sintomas de DRGE em 70,6% dos casos<sup>35</sup>.

No presente estudo, avaliamos a frequência de DRGE clínica e a relação com o controle da asma em um número expressivo de pacientes com asma grave, acompanhados em uma coorte ambulatorial por vários anos. Os testes estatísticos realizados demonstraram que existe associação significativa entre presença de sintomas de DRGE e parâmetros que indicam dificuldade no controle da asma: maiores escores de ACQ, mais diagnósticos de asma refratária e mais atendimentos em emergência, mesmo ajustando para fatores que interferiram isoladamente no controle da asma: sexo, tempo de duração da asma, dose de corticoide inalatório e diagnóstico de rinite. No entanto, o VEF1 e os dias de ausência na escola/trabalho foram variáveis de controle da asma que não se associaram à presença de DRGE clínica.

A associação entre DRGE e maiores índices de massa corpórea é bastante descrita na literatura com OR de até 2,8 em alguns estudos<sup>24, 36 e 37</sup>. Assim como o IMC, a circunferência de cintura também está fortemente associada com a DRGE tanto em adultos como em crianças com OR de até 2.15 em estudos recentes<sup>38 e 39</sup>. Estas variáveis de obesidade também são bastante associadas a asma de difícil controle<sup>40 e 41</sup>. Dessa forma, era plausível imaginar um provável viés de confusão no estudo já que tanto DRGE, quanto obesidade poderiam contribuir isoladamente para uma ausência de controle da asma. No entanto, no presente estudo o IMC não foi associado aos índices de controle da asma, de tal maneira que não foi incluído como variável de ajuste na regressão logística.

Não há correlações na literatura entre DRGE e maiores doses de medicamentos para o controle da asma. No entanto, podemos inferir que a associação encontrada no presente estudo entre DRGE e maiores doses de corticoide inalatório e beta-2 agonista deve-se ao fato de que há significativamente mais pacientes com asma de difícil controle no subgrupo de pacientes com DRGE.

Estes por sua vez necessitariam de maiores doses dos medicamentos na tentativa de obter o controle da doença.

Limitações do estudo: Por se tratar de um estudo de corte transversal, não foi possível estabelecer uma relação causal entre DRGE clínica e asma de difícil controle. Outra limitação do estudo foi a ausência de recursos que possibilitassem a realização de um diagnóstico objetivo de DRGE com endoscopia ou a PHmetria.

Este trabalho ratificou a existência de uma forte associação entre DRGE e asma, sendo o primeiro a identificá-la em estudo transversal de uma coorte composta exclusivamente por pacientes asmáticos graves. O presente estudo constatou que pacientes com DRGE clínica tiveram mais probabilidade de ter asma de difícil controle.

## Summary

**Background:** Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is very common in asthmatics. Studies suggest that GERD may hamper asthma control.

**Objectives:** i) Determine the frequency of GERD in patients with severe asthma in a reference center for asthma control, ii) Evaluate the association between GERD and lack of asthma control.

**Methods:** The study enrolled 469 consecutive patients with severe asthma admitted in the central reference clinic of the Program for Control of Asthma in the state of Bahia (ProAR). GERD is defined by symptoms of heartburn and / or acid regurgitation with a frequency of at least twice a week for at least 4 to 8 weeks. To assess asthma control in these patients, we used the following parameters: Questionnaire for Asthma Control (ACQ), refractory asthma diagnosis, number of emergency room visits in the last year and last month, number of days missed at school / work and Forced Expiratory Volume in the first second (FEV1) obtained in spirometry.

**Results:** Two hundred and six (43.9%) patients had a clinical diagnosis of GERD. Multivariate logistic regression analysis found that the presence of clinical GERD was associated with uncontrolled asthma according to ACQ (OR = 1.57, CI = 1.01 to 2.43), refractory asthma (OR = 3.04, CI = 2.06 to 4.48), number of emergency patients in the past year (OR = 1.57, CI = 1.02 to 2.42) and last month (OR = 2.63, CI = 1, 11 to 6.21).

**Conclusion:** It ratified the existence of a strong association between GERD and asthma in a cohort composed exclusively of patients with severe asthma. It was found that patients with GERD clinic were more likely to have difficult to control asthma.

**Keywords:** Asthma, GERD, Control patients with GERD clinic were more likely to have difficult to control asthma.

## Referências bibliográficas

- 1- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma 2006. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Supl 7);S447-S474.
- 2- Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 1999; 402(6760 Suppl):B5-11.
- 3- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469–78.
- 4- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *The Lancet*. 2006;368:780–793.
- 5- Serra-Batlles J, Plaza V, Morehon E, Comella A, Bruges J. Costsof asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12(6):1322–1326.
- 6- Cruz AA, Bousquet PJ. The unbearable cost of severe asthma in underprivileged populations. *Allergy* 2009; 64(3):319–321.
- 7- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78.
- 8- GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2007. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>. Acesso em: 22 nov. 2011.
- 9- Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco RA, Ponte E, Cruz AA. Impacto do ProAR (Programa para o Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia) sobre a utilização de recursos de saúde, custos e morbi-mortalidade por asma em Salvador. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008; 78 (Suplemento 2): 59-63
- 10- Irwin, RS, Curley, FJ, French, CL. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993;103,1662-1669
- 11- Leggett, JJ, Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma - Relationship to asthma outcome, *Chest* 2005; 127, 1227- 1231.
- 12- DeVault, KR, Castell, DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190.
- 13- Harding SM. Nocturnal asthma: Role of nocturnal gastroesophageal reflux. *Chronobiol Int*. 1999;16:641–62.
- 14- Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:393–8.



- 15- Havemann, BD, Henderson, CA, El-Serag, HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56:1654.
- 16- Littner, MR, Leung, FW, Ballard ED, 2nd, et al. Effects of 24 Weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128:1128.
- 17- Kiljander, TO, Junghard, O, Beckman, O, Lind, T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:104.
- 18- Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001496.
- 19- Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência e fatores associados à Doença do Refluxo Gastroesofágico. *Arq Gastroenterol*, 2005; 32(2): 116-121.
- 20- Proceedings of the workshop on refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2341-2351.
- 21- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7.
- 22- Leite M, Ponte E, Petroni J, Junior A, Pizzichini E, Cruz AA. Avaliação do Questionário de Controle da Asma validado para uso no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, p. 756-763, 2008.
- 23- Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1982, 67:361-370
- 24- Dent, J, El-Serag, HB, Wallander, MA, Johansson, S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710.
- 25- Tsai, Lin HL, Lin CC et al. Increased risk of concurrent asthma among patients with gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 22,1169–1173 (2010).
- 26- Richter, JE Asthma and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116,1150-1152.
- 27- Crowell MD, Zayat EM, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest*, 2001;120(4):1184-1187.

- 28- Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest*, 2002;121(12):625-634.
- 29- Field SK. Gastroesophageal reflux and asthma: are they related? *J Asthma* 1999. Dec;36(8):631-644.
- 30- Liang B, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control. *Dis Esophagus*. 2012.
- 31- Cheung TK, Lam B, Lam KF, Ip M, Ng C, Kung R, Wong BC. Gastroesophageal Reflux Disease is associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in chinese asthma patients. *Chest*. 2009;135(5):1181-5.
- 32- DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, Reibman J, Richter J, et al. Effects of Asymptomatic proximal and distal Gastroesophageal Reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(9): 809–816.
- 33- Wong CH, Chua CJ, Liam CK, Goh KL. Gastro-oesophageal reflux disease in “difficult-to-control” asthma: prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy.
- 34- Cardoso IR, Costa, MR, Lemos, PP, Paes, FG. Prevalência de sintomas de Doença do Refluxo Gastroesofágico em pacientes asmáticos. *Rev Pesq Saúde*,11(3): 20-24, set-dez, 2010.
- 35- Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: Frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchoecchitasis. *Clinics*. 2009; 64(8): 769-73
- 36- Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, et al. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003;52:1085–9.
- 37- Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001;18:1367–72.
- 38- FriedenberG FK, Rai J, Vanar V, et al. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease in an impoverished minority population. *Obes Res Clin Pract*. 2010 Oct;4(4):e261-e269.
- 39- Quitadamo P, Buonavolontà R, Miele E, et al. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jul;55(1):72-5.

- 40- Juel CT, Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review. *J Asthma Allergy*. 2012;5:21-6.
- 41- Barros LL, Souza-Machado A, Cruz AA, et al. Obesity and Poor Asthma Control in Patients with Severe Asthma. *Journal of Asthma*. 2011; 48:171–176.

## **Anexos**

### **Anexo 1- Questionário sobre controle de asma (ACQ-6), versão em português para o Brasil.**

Por favor, responda as questões de 1 a 6:

Circule o número da resposta que melhor descreve como você tem estado durante os últimos **sete dias**:

**1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente você se acordou, por causa de sua asma, durante a noite?**

- 0 Nunca
- 1 Quase nunca
- 2 Poucas vezes
- 3 Várias vezes
- 4 Muitas vezes
- 5 Muitíssimas vezes
- 6 Incapaz de dormir devido a asma

**2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram os seus sintomas da asma, quando você se acordou pela manhã?**

- 0 Sem sintomas
- 1 Sintomas muito leves
- 2 Sintomas leves
- 3 Sintomas moderados
- 4 Sintomas um tanto graves
- 5 Sintomas graves
- 6 Sintomas muito graves

**3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitado você tem estado em suas atividades por causa de sua asma?**

- 0 Nada limitado
- 1 Muito pouco limitado
- 2 Pouco limitado
- 3 Moderadamente limitado
- 4 Muito limitado
- 5 Extremamente limitado
- 6 Totalmente limitado

**4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma?**

- 0 Nenhuma
- 1 Muito pouca
- 2 Alguma
- 3 Moderada
- 4 Bastante
- 5 Muita
- 6 Muitíssima

**5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado?**

- 0 Nunca
- 1 Quase nunca

- 2 Pouco tempo
- 3 Algum tempo
- 4 Bastante tempo
- 5 Quase sempre
- 6 Sempre

**6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos/inalações de sua bombinha de broncodilatador de curta-ação (ex: Aerolin/Bricanyl) você usou por dia?**

**(\* Se você não tiver certeza em como responder esta questão, por favor, solicite auxílio)**

- 0 Nenhum(a)
- 1 1 - 2 bombadas/inalações na maioria dos dias
- 2 3 - 4 bombadas/inalações na maioria dos dias
- 3 5 - 8 bombadas/inalações na maioria dos dias
- 4 9 - 12 bombadas/inalações na maioria dos dias
- 5 13 - 16 bombadas/inalações na maioria dos dias
- 6 Mais que 16 bombadas/inalações na maioria dos dias

**Anexo 2- Termo de consentimento livre e pré-esclarecido**

## **“Avaliação dos Fatores de Risco Associados à Asma Refratária”**

Você está sendo convidado para participar do estudo **“Avaliação dos Fatores de Risco Associados à Asma Refratária”**, cujo objetivo é avaliar os pacientes com asma grave no Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR) e descrever os fatores que estão associados à dificuldade no controle da asma dos pacientes, de um modo geral e que também terá como benefício a ajuda no controle da sua asma com melhora dos sintomas da sua doença e da sua qualidade de vida. Você terá também a possibilidade de realizar vários exames de graça que ajudarão a achar outras doenças que possam piorar a sua asma.

A sua participação neste estudo é voluntária e antes de decidir se irá ou não participar deste estudo é importante que você leia as informações a seguir e tire todas as suas dúvidas.

### **Procedimentos do Estudo:**

Você está sendo convidado para participar deste estudo, pois você está em acompanhamento regular no Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR). Neste estudo gostaríamos de utilizar as informações referentes ao seu histórico de internações hospitalares e atendimentos em emergência obtidas durante o acompanhamento no ProAR. Além disto, gostaríamos de fazer uma consulta onde você responderá a informações referentes à sua asma, responderá a Questionários sobre a Utilização dos Dispositivos Inalatórios (aparelhos que você usa para “puxar” a sua medicação da asma), Controle da Asma, Sintomas da Rinite Alérgica, Sintomas na Doença do Refluxo Gastroesofágico (queixa de azia, queimor), Qualidade de Vida, Ansiedade e Depressão e Questionário sobre Corticosteróides Inaláveis (medicamentos que você usa para sua asma), realizará espirometria (exame do “sopro”), teste alérgico cutâneo e coletará sangue para avaliação da sua alergia.

### **Segurança dos procedimentos e eventual desconforto:**

Dados da literatura médica indicam que os exames aos quais você será submetido são seguros. Durante a realização do teste alérgico cutâneo você poderá apresentar prurido (coceira) por pouco tempo no braço. Durante a realização da espirometria você poderá ter uma sensação de mal estar no peito e tosse. Durante a realização da coleta sanguínea você poderá sentir um desconforto local e poderá ocorrer formação de uma mancha deixando o seu braço avermelhado ou um pouco arroxeadado no local. Todos os sintomas descritos são passageiros, e você estará sendo acompanhado pela equipe do estudo durante todos os momentos. Qualquer problema

ou emergência, favor entrar em contato com a equipe do projeto ou diretamente com a Dra. Mylene.

**Voluntariedade:**

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você decidir participar, você ainda terá a liberdade de, a qualquer momento, parar de realizar os procedimentos deste estudo, sem ter que dar nenhuma explicação. Sua decisão não comprometerá, de modo algum, o atendimento que você recebe de seu médico e do ProAR, assim como as medicações de graça que você recebe e os exames que você tem feito.

**Confidencialidade:**

Sua participação neste estudo será estritamente confidencial. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante deste estudo. Se você, a qualquer momento, tiver mais alguma dúvida relacionada ao estudo, favor contactar a **Dr<sup>a</sup>. Mylene dos Santos Leite, Tel.: 3321- 8467**. Caso haja dúvidas relacionadas com seus direitos legais, favor contactar o Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Maternidade Climério de Oliveira, Universidade Federal da Bahia (UFBA), através do tel. 3203 - 2740, com o **Dr. Antônio dos Santos Barata**.

**Consentimento:**

Com base no texto escrito acima, concordo em participar do estudo.

_____	_____	_____
Data	Assinatura do Paciente ou Representante Legal	Nome do Paciente

_____	_____	_____
Data	Assinatura da Testemunha	Nome da Testemunha