

## Prevalência de sintomas de Doença do Refluxo Gastroesofágico em pacientes asmáticos

### *Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease's symptoms in asthmatic patients*

Ivo Roberto dos Santos Cardoso<sup>1</sup>, Maria do Rosário da Silva Ramos Costa<sup>2</sup>, Pedro Paulo Cantanhede Lemos<sup>1</sup>, Florenir Glória da Silva Paes<sup>3</sup>

#### Resumo

**Introdução:** Há relatos na literatura mostrando uma associação entre a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e a asma brônquica, sendo que cada um pode ser visto como causa e conseqüência do outro. **Objetivo:** Conhecer a prevalência dos principais sintomas sugestivos de Doença do Refluxo Gastroesofágico (pirose, regurgitação, disfagia e epigastralgia) em pacientes asmáticos e correlacionar cada um deles com as variáveis controle e gravidade da asma e também sexo. **Métodos:** Foi aplicado um questionário a respeito dos sintomas sugestivos de DRGE em 269 pacientes asmáticos do Programa de Assistência ao Paciente Asmático (PAPA), que incluíram também itens referentes a controle e gravidade da asma, além do sexo. Por ser o sintoma mais importante para definir DRGE, a pirose foi utilizada neste estudo como aquele que define sua prevalência. **Resultados:** A pirose foi referida em 147 pacientes (54,6%), sendo o sintoma mais prevalente. A epigastralgia foi referida por 106 (39,4%), a regurgitação por 70 (26%) e a disfagia por 33 (12,3%), sendo o menos prevalente. Os sintomas pirose ( $p=0,0415$ ), regurgitação ( $p=0,0198$ ) e epigastralgia ( $p=0,0096$ ) foram mais freqüentes naqueles pacientes que estavam parcialmente controlados ou não controlados quando comparados aos controlados. Não houve significância estatística quando relacionaram-se gravidade, sexo e o sintoma disfagia ( $p=0,5374$ ). **Conclusão:** A DRGE teve uma prevalência média na população estudada. Os sintomas da DRGE mostraram forte associação a uma maior ocorrência de sintomas respiratórios, concluindo-se que estes sejam fatores que agem contra o controle da asma.

**Palavras-chaves:** Asma. Refluxo Gastroesofágico. Prevalência.

#### Abstract

**Introduction:** There are many reports in the literature about the association of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and asthma. Each one can be the cause and consequence of the other. **Objective:** To know the prevalence of the main symptoms of the Gastroesophageal Reflux Disease (heartburn, regurgitation, dysphasia and epigastric pain) in asthmatic patients and correlate each one with the control variables, gravity, as well as sex. **Methods:** A questionnaire about the suggestive symptoms of GERD was applied to 269 asthmatic patients who were enrolled in the Asthma Patient Support Program (APSP). The questionnaire also had questions related to asthma control and severity, as well as sex. As the heartburn is considered the most important symptom to define GERD, it was used in this study as the symptom that defines its prevalence. **Results:** Heartburn was the most prevalent symptom in 147 patients (54.6%). The least prevalent symptoms were the epigastric pain, which was reported by 106 (39.4%) patients, regurgitation by 70 (26%) and dysphagia by 33 (12.3%) individuals. The heartburn symptoms ( $p = 0.0415$ ), regurgitation ( $p = 0.0198$ ) and epigastric pain ( $p = 0.0096$ ) were more frequent in those patients who were partially controlled or uncontrolled when compared to controlled patients. There was no statistical significance when comparing the severity, sex and dysphagia symptoms ( $p = 0.5374$ ). **Conclusion:** GERD had an average prevalence in the population studied. Symptoms of GERD showed a strong association with a higher occurrence of respiratory symptoms. Thus, this shows that these factors act against asthma control.

**Keywords:** Asthma. Gastroesophageal Reflux. Prevalence.

## Introdução

De acordo com as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a asma é uma doença inflamatória crônica em que as vias aéreas inferiores apresentam hiperresponsividade e limitação variável ao fluxo aéreo, que se torna reversível espontaneamente ou com tratamento e cujas manifestações clínicas são: episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar<sup>1</sup>.

A asma pode estar relacionada a uma interação genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas<sup>1</sup>. Um desses fatores específicos seria a DRGE, que possui uma definição bastante interessante sugerida pelo I Congresso Brasileiro sobre Doença do Refluxo Gastroesofágico<sup>2</sup>: É a afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/

ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas (esofágicos ou extra-esofágicos), associados ou não a lesões teciduais.

A DRGE tem sido associada a sintomas pulmonares e doenças de vias aéreas inferiores como asma, tosse crônica, bronquite, pneumonia aspirativa e fibrose pulmonar idiopática; sinais e sintomas otorrinolaringológicos incluindo rouquidão, laringite, estenose subglótica, granuloma de prega vocal e carcinoma de laringe; e outras manifestações extra-esofágicas como dor torácica não cardíaca, erosão dentária, sinusite, faringite e apneia do sono<sup>3</sup>.

As principais manifestações clínicas típicas de DRGE são: pirose (referida como azia) e regurgitação ácida. Define-se pirose como a sensação de queimação retroesternal que se irradia do manúbrio do esterno à base do pescoço, podendo atingir a garganta<sup>4</sup>.

Avaliar a freqüência e a duração dos sintomas é preciso para se caracterizar pacientes como possíveis

<sup>1</sup> Aluno graduando em medicina pela Universidade Federal do Maranhão- UFMA.

<sup>2</sup> Doutora em medicina pela Univerisade Federal Paulista-UNIFESP.

<sup>3</sup> Fisioterapeuta com pós-graduação em gerontologia pelo Instituto de Ensino Superior do Maranhão-IESMA. Contato: Ivo Roberto dos Santos Cardoso. E-mail: ivo-cardoso@hotmail.com

portadores de DRGE. Segundo Rodriguez *et al.*,<sup>5</sup> os pacientes que apresentam sintomas com frequência mínima de duas vezes por semana, há cerca de quatro a oito semanas, devem ser considerados como possíveis portadores de DRGE.

Uma pesquisa<sup>6</sup> relata que a presença de DRGE varia de 32% a 82% dos pacientes asmáticos adultos, muitos deles não apresentando sintomas típicos de refluxo. Apenas 50% dos pacientes com sintomas sugestivos de refluxo, como pirose, regurgitação e disfagia, têm DRGE confirmada na pHmetria de 24 horas, segundo uma pesquisa<sup>7</sup>. A relação entre ambas tem sido analisada por estudos que verificaram a presença de sintomas clássicos de DRGE em asmáticos, como o de uma outra pesquisa<sup>8</sup>, que observou que pirose, regurgitação e disfagia foram relatadas, respectivamente, por 77, 55 e 24% dos entrevistados. Já um outro estudo<sup>9</sup> comprovou, estudando 326 pacientes com asma que tinham RGE, que a terapia anti-refluxo melhorou os sintomas da asma em 69% e reduziu o uso de medicamentos para asma em 62%, porém melhorou o pico de fluxo expiratório em apenas 26% destes pacientes.

Ainda são escassas pesquisas que comprovem o real papel da DRGE como agravante de asma, mesmo sendo reconhecida a associação entre estas.

Deste modo, sendo o PAPA um programa de educação em asma, faz-se necessário inicialmente conhecer qual a prevalência dos sintomas sugestivos de DRGE no nosso meio para posteriormente avaliarmos se com o devido diagnóstico da DRGE e subsequente tratamento, haverá alterações no curso clínico e funcional da asma nesses pacientes.

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal e descritivo realizado com pacientes asmáticos do PAPA do ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário - HUUFMA, São Luís-MA. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUUFMA, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde com o protocolo número 001816/2010.

Considerou-se como critérios de inclusão que os entrevistados possuíssem diagnóstico clínico de asma após realização de questionário clínico padronizado do próprio serviço baseado nas IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma e espirometria para confirmação diagnóstica.

Para a composição da amostra, o número de pacientes asmáticos foi calculado adotando uma prevalência de 32% a 82% para DRGE em pacientes asmáticos, escolhendo a maior prevalência, margem de erro 4% e o nível de confiança igual a 95%, totalizando número de 269 pacientes, que foram escolhidos aleatoriamente.

A coleta de dados foi feita aplicando-se um questionário cuja idealização tomou por base os estudos de Fortunato *et al.*,<sup>10</sup> em que foi avaliada a prevalência de DRGE em pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar, e que incluiu itens a respeito de sintomas sugestivos de DRGE, como disfagia, pirose, epigastralgia e regurgitação, além de dados como idade, sexo e controle da asma, e também foram informados quanto à doença de base. O questionário foi aplicado por uma equipe previamente treinada, formada por estudantes de medicina, médicos pneumologistas, gastroenterologistas, enfermeiros e técnicos em enfermagem.

Como definição de DRGE utilizou-se o relato de pirose numa frequência de pelo menos duas vezes por semana nas últimas quatro a oito semanas a contar do dia da aplicação do questionário. Essa definição tem sido considerada a mais sensível para DRGE, segundo Oliveira *et al.*<sup>11</sup>.

Em relação ao controle da asma, a mesma foi dividida em dois grupos: um sendo asma controlada e outro sendo a associação de asma parcialmente controlada e não controlada. Adotou-se esse critério pelo motivo de as últimas apresentarem semelhanças em suas características.

Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva. Para compararmos a prevalência de cada sintoma com os dados controle da asma, gravidade da asma e sexo foi utilizado teste qui-quadrado.

O nível de significância adotado foi de 5%. A análise estatística foi realizada no Epi Info 3.4.3. e no BioStata 5.0.

## Resultados

Foram estudados 269 pacientes asmáticos do PAPA do ambulatório de Pneumologia do HUPD-UFMA, todos com diagnóstico clínico e funcional de asma brônquica.

**Tabela 1.** Características da população estudada e a prevalência dos sintomas sugestivos de DRGE.

Característica	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	75	27,88
Feminino	194	72,12
<b>Faixa Etária</b>		
14-20	12	4,46
21-30	30	11,15
31-40	30	11,15
41-50	61	22,68
51-60	73	27,14
61-70	37	13,75
71-80	20	7,43
81-90	6	2,23
Média de 49,68 +/- 15,98		
<b>Controle</b>		
controlados	164	60,97
parcialmente controlados	60	22,30
não controlados	45	16,73
<b>Gravidade</b>		
leve	103	38,29
moderada	144	53,53
grave	18	6,69
intermitente	4	1,49
<b>Sintomas</b>		
disfagia	33	12,3
regurgitação	70	26
pirose	147	54,6
epigastralgia	106	39,4

Pode-se notar que entre os 269 pacientes, 194(72,12%) são do sexo feminino. Vinte e seis pacientes possuíam mais de setenta anos, sendo seis com mais de oitenta(2,23%) e a média foi de aproximadamente 49 anos, sendo a menor idade encontrada de 14 anos e a maior de 90 anos. Nota-se também que 60,97% encontram-se controlados e 53,53% apresentam asma brônquica persistente moderada. Uma parcela de apenas 6,69% é de asma grave(Tabela 1).

A pirose é o sintoma mais referido pela população estudada, tendo uma prevalência de 54,6% (Tabela 1).

O único resultado em que não houve significância estatística quando se avaliou a correlação

entre cada sintoma e o controle da asma foi com a disfagia( $p=0,5374$ ) (Tabela 2).

Quando se correlacionou a gravidade da asma com cada sintoma sugestivo de DRGE, observou-se que nenhum resultado mostrou com significância estatística: disfagia ( $p=0,7591$ ), epigastria ( $p=0,4420$ ), pirose ( $p=0,1798$ ) e regurgitação ( $p=0,3862$ ), embora a regurgitação se encontrasse mais associada à asma grave (Tabela 3).

Já quando se avaliou a correlação entre sexo com cada sintoma de DRGE, observou-se que não houve significância estatística com nenhum deles ( $p=0,9012$  para disfagia,  $p=0,9880$  para epigastria,  $p=0,3411$  para pirose e  $p=0,7605$  para regurgitação) (Tabela 4).

**Tabela 2.** Correlação entre sintomas sugestivos de DRGE e controle da asma.

Sintomas	Controlados	%	Parcialmente + não controlados	%	p
Disfagia	18	10,9	15	14,28	0,5374
epigastria	54	32,9	52	49,5	0,0096
Pirose	81	49,3	66	62,8	0,0415
regurgitação	34	20,7	36	34,28	0,0198

**Tabela 3.** Correlação entre sintomas sugestivos de DRGE e gravidade da asma.

Sintomas	leve	moderada	grave	intermitente	p
Disfagia	11 (10,6%)	20 (13,8%)	2 (11,1%)	0(0%)	0,7591
Epigastria	46 (44,6%)	51 (35,4%)	8 (44,4%)	1(25%)	0,442
Pirose	57 (55,3%)	80 (55,5%)	10 (55,5%)	0(0%)	0,1798
Regurgitação	27 (26,2%)	36 (25%)	7 (38,8%)	0(0%)	0,3862

**Tabela 4.** Correlação entre sexo e sintomas sugestivos de DRGE.

Sintoma	sexo masculino	sexo feminino	p
Disfagia	10(13,3%)	23(11,8%)	0,9012
epigastria	29(33,8%)	77(39,6%)	0,988
Pirose	37(49,3%)	110(56,7%)	0,3411
regurgitação	21(28%)	49(25,2%)	0,7605

## Discussão

A pirose é considerada o principal sintoma para definir a DRGE. No nosso estudo a pirose foi o sintoma mais referido, ficando a DRGE, portanto, com uma prevalência média entre a população de asmáticos do PAPA. Este resultado vai de encontro aos diversos estudos já realizados<sup>6,12</sup>, entre os quais podemos citar o de Sontag<sup>6</sup>, que observou que a presença de DRGE pode variar de 32 a 82% em pacientes asmáticos adultos.

Em relação a outros sintomas sugestivos de DRGE, no nosso estudo a disfagia foi o sintoma

menos referido, concordando, então, em ordem de prevalência, com os estudos realizados por Field *et al.*,<sup>8</sup> que observou pirose, regurgitação e disfagia com porcentagem de 77, 55 e 24%, respectivamente, dos 109 pacientes entrevistados.

Para tentar explicar os mecanismos de que a elevada frequência de sintomas de DRGE está relacionada a alterações ligadas à asma, outra pesquisa<sup>13</sup> relatou que tais efeitos podem estar ligados aos medicamentos usados no tratamento da asma. Outro estudo<sup>14</sup> observou que doses repetidas de salbutamol administradas por via inalatória resultavam em diminuição da pressão basal do esfíncter inferior do esôfago e ainda outra pesquisa<sup>15</sup> observou que o uso de 60 mg de predniso-

na por via oral durante sete dias aumentou o tempo de contato entre o ácido proveniente do estômago e o esôfago.

Podemos considerar também uma relação inversa entre os episódios de refluxo com o disparo de sintomas de asma e alguns possíveis mecanismos existem para explicar essa associação, e entre eles temos: a microaspiração de suco gástrico ácido poderia resultar em inflamação brônquica e broncoconstrição<sup>16</sup>. Outro mecanismo seria que reflexos vagais originados em receptores do terço inferior do esôfago poderiam resultar em estímulo colinérgico em vias aéreas e também em liberação de alguns neuropeptídeos pró-inflamatórios<sup>13</sup>.

Um estudo<sup>17</sup> que avaliou a presença de sintomas respiratórios na ocorrência de eventos de refluxo ácido mostrou que há uma alta correlação entre os dois. Neste estudo um total de 151 sintomas respiratórios ocorreram durante uma monitoração no esôfago com pH metria de 24 horas em 128 asmáticos com DRGE, sendo que 119 (78,8%) desses sintomas foram associados a refluxo ácido esofágico. No nosso estudo, em relação ao controle da asma, os pacientes parcialmente controlados ou não controlados apresentaram todos os sintomas sugestivos de DRGE em maior frequência quando comparado com os pacientes controlados. Podemos acreditar que os nossos pacientes não controlados, como não estavam sendo tratados para a DRGE, possuíram mais sintomatologia e conseqüentemente piora do controle da asma. Por outro lado, considerando que o PAPA é um programa estruturado de educação em asma, e todos os nossos pacientes fazem seguimento ambulatorial realizando o tratamento necessário de sua doença de base, podemos também crer que temos uma situação onde as alterações causadas pela asma e seu tratamento levam a uma alta prevalência de sintomas de DRGE.

Em relação à gravidade da asma naqueles pacientes que referiram algum dos sintomas, embora a regurgitação fosse mais presente em asmáticos graves, não houve significância estatística com nenhum dos

sintomas, dado sugerido por Santos *et al.*,<sup>18</sup> que, ao submeterem pacientes com asma e DRGE à terapia anti-refluxo, observaram que os pacientes que receberam terapia com pantoprazol tiveram melhora no escore de sintomas respiratórios e de qualidade de vida, mas não nos parâmetros de função respiratória, denotando que a DRGE pode estar associada apenas ao controle, não interferindo em outros aspectos. Uma revisão dos estudos de tratamento cirúrgico do RGE, realizada por Field *et al.*,<sup>9</sup> também vai de encontro com esses dados, ao ter incluído 417 pacientes com asma e que foram operados, encontrando redução dos sintomas de asma, do uso de medicamentos para asma e melhora da função pulmonar em 79%, 88% e 27% dos pacientes, respectivamente.

Há controvérsias na literatura quanto à associação entre sintomas de DRGE e sexo. Alguns estudos encontraram maior risco para homens<sup>19</sup>, outros para mulheres<sup>20</sup>. Em todos os estudos revisados, os riscos relativos tanto para homens, quanto para mulheres, são pequenos, o que pode sugerir que o sexo é pouco importante na determinação da ocorrência de sintomas sugestivos de DRGE. O presente estudo mostrou que não houve correlação com significância estatística entre sexo e DRGE.

Conclui-se que a pirose é o sintoma mais prevalente de DRGE na população do PAPA e que está associada, juntamente com os outros sintomas sugestivos de DRGE, excetuando-se disfagia, ao não controle da asma. Os sintomas sugestivos de DRGE associam-se apenas ao controle, interferindo neste, não havendo correlação com a gravidade ou sexo.

São necessários mais estudos sobre o efeito do tratamento de RGE no curso clínico e funcional da asma. As pesquisas têm que ter um maior número de pacientes e período de acompanhamento mais longo, inclusive para esclarecer se com mais tempo de tratamento haverá melhora nos parâmetros de função pulmonar nos pacientes com asma que receberam terapia anti-refluxo.

## Referências

1. Stibulov R, Bernd LAG, Solé D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*, 2006; 32(7): 447-474.
2. Moraes Filho JPP, Cecconello I, Rodrigues JG, Castro PL, Henry MA, Quigley ME. Brazilian Consensus on Gastroesophageal reflux: proposals for assesment, classification and management. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97:241-248.
3. Ricachevenesk GR, Pereira RAR, Vale E, Borba MA, Valiati AA. Manifestações Extra-esofágicas da DRGE. *J Bras Pneumol*, 2006; 32(2):150-160.
4. Moss FMD, Arnold RMD, Tytga GNMD, Spechler SJMD, Fave G, Delle MD, Rosin, *et al.* Consensus Statement for Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Result of Workshop Meeting at Yale University School of Medicine. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1998; 27(1): 6-12.
5. Rodriguez TN, Moraes Filho JPP. Como diagnosticar e tratar: doença do refluxo gastroesofágico. *Rev. Bras. Med.*, 1999; 56:67-75.
6. Sontag SJ. The spectrum of pulmonary symptoms due to gastroesophageal reflux. *Thoracic Surgery Clinics*, 2005; 15(3): 353-368.
7. Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adults asthmatics. *Chest*, 2004; 126 : 1490-4.
8. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest*. 1996; 109(2):316-322.
9. Field SK, Gelfand GAJ, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest*, 1999;116(3):766-74.

10. Fortunato GA, Machado MM, Andrade CF, Flicetti JC, Camargo JP, Cardoso PFG. Prevalência de refluxo gastroesofágico em pacientes com doença pulmonar avançada candidatos a transplante pulmonar. *J Bras Pneumol*, 2008; 34(10):772-778:
11. Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência e fatores associados à Doença do Refluxo Gastroesofágico. *Arq Gastroenterol*, 2005;32(2): 116-121.
12. Andersen LI, Schmidt A, Bundgarda. Pulmonary function and acid application in the esophagus. *Chest*. 1986;90(3):358-363.
13. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med*, 2003;115(3A):39-44.
14. 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
15. 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.
16. Martins MA. Asma e refluxo gastroesofágico. *J Bras Pneumol*, 2007; 33(2):11-12.
17. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h Esophageal pH testing in asthmatics: Respiratory Symptom Correlation with esophageal acid events. *Chest*, 1999;115:654-659.
18. Santos L, Hetzel JL, Ribeiro I, Cardoso PFG. Avaliação da resposta de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico após terapia com pantoprazol: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo-controlado. *J Bras Pneumol*, 2007;33(2):119-127.
19. Bolin TD, Korman MG, Hansky J, Stanton R. Heartburn: community perceptions. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000;15:1-2.
20. Louis E, DeLooze D, Deprez P, Hiele M, Urbain D, Pelckmans P, Devière J, Deltenre M. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002;14(3):275-284.