Artigo Original
Original Article

Diva Ferreira[1]
Raquel Duarte[2]
Aurora Carvalho[3]

Exacerbações na asma persistente grave – Impacto do controlo dos factores de risco

Exacerbations in severe persistent asthma – Impact of risk factors control

Recebido para publicação/*received for publication*: 06.09.27
Aceite para publicação/*accepted for publication*: 07.04.27

Resumo

Nos países desenvolvidos, 1 a 2% do total dos custos em cuidados de saúde são gastos no controlo da asma. A história natural e as causas da asma grave não estão ainda bem definidas. A asma persistente grave é uma situação menos comum, representando 5% do total de doentes asmáticos. Apesar de constituir um pequeno número de doentes, este grupo é responsável por elevados custos na asma. Como consequência, o controlo dos factores de risco pode levar a ganhos socioeconómicos e também na saúde. O objectivo deste trabalho foi analisar os factores de risco de exacerbações na asma persistente grave num grupo de doentes asmáticos. Consistiu num estudo retrospectivo de doentes com asma persistente grave em vigilância em consulta hospitalar de asma entre 1984 e 2005, baseando-se na revisão de processos clínicos.

Abstract

It is estimated that in developed countries between 1% and 2% of total healthcare expenditure goes on asthma treatment. The natural progression and causes of severe asthma are still not well defined. Severe persistent asthma is a less common situation, accounting for 5% of total asthma patients. Despite representing a small percentage of total patients, this group is largely responsible for the high health costs of asthma. Consequently, the improvement of risk factors can lead to both socioeconomic and health gains. The aim of this study was to examine risk factors for exacerbations in a group of patients with severe persistent asthma. It was a retrospective study, based on patient case histories that included subjects with severe persistent asthma with follow-up in an allergy unit be-

[1]Interna Complementar de Pneumologia / *Pulmonology Resident*
[2]Assistente Hospitalar de Pneumologia / *Pulmonology Consultant*
[3]Assistente Graduada de Pneumologia / *Specialist Consultant in Pulmonology*

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Correspondência / *Correspondence to:*
Diva de Fátima Gonçalves Ferreira
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia
email: divafferreira@sapo.pt

Foram incluídos 27 doentes, idade média=50,64±12,7 anos, 81,5% do sexo feminino. Analisaram-se os principais factores de risco de exacerbações: atopia, infecções respiratórias, asma pré-menstrual, sintomas nasais, refluxo gastroesofágico, psicológicos e obesidade. A correcção destes factores permitiu um melhor controlo da doença. O impacto mais significativo foi conseguido através da polipectomia e contracepção oral numa adolescente Em conclusão, a correcta identificação de todos os factores de risco de exacerbação da asma, a selecção dos factores que podem ser controlados e a sua correcção podem melhorar o controlo da doença.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (5): 675-689

Palavras-chave: Asma persistente grave, factores de risco, controlo.

tween 1984 and 2005. A total 27 patients were included (mean age=50.64±12.7 years), 81.5% female. Main risk factors for exacerbations analysed were atopy, respiratory infections, premenstrual asthma, nasal symptoms, gastroesophageal reflux disease (GERD), psychological factors and obesity. Correction of these risk factors improved asthma control. The most significant impact was achieved with polypectomy and oral contraceptives in a teenager. In conclusion, correct identification of all risk factors for exacerbation in asthma, selection of those that can be controlled and their correction can improve asthma control.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (5): 675-689

Key-words: Severe persistent asthma, risk factors, control.

Introdução

A asma continua a ser uma das doenças crónicas mais comuns nos países desenvolvidos em adultos e crianças e é uma causa *major* de morbilidade e de custos em cuidados de saúde. A prevalência desta doença tem vindo a aumentar substancialmente nos últimos 40 anos. Apesar de os motivos para este aumento não serem totalmente conhecidos, o estilo de vida e factores ambientais têm sido apontados como prováveis responsáveis. Enquanto este aumento tem sido registado em todo o mundo, existe uma variabilidade significativa nas taxas de prevalência da asma. Assim, os dados de cada país e região são importantes. No que diz respeito à Europa, a prevalência de asma diagnosticada foi registada como sendo de 10,9% no Reino Unido, de 3,9% na Alemanha, de 6,2% na França e de 4,7% na Itália[1]. Em Portugal é de cerca de 6%.

Introduction

Asthma continues to be one of the most common chronic diseases in developed countries in both adults and children. It is a major cause of mobility and source of healthcare expenditure and the prevalence of this disease has increased markedly over the past 40 years. Although the reasons for this increase are not totally understood, lifestyles and environmental factors have been identified as being probably responsible. While this increase has been recorded worldwide, there is significant variation in asthma prevalence rates. Thus, data from each country and region are important. The rate of diagnosed asthma in Europe has been registered at 10.9% in the United Kingdom, 3.9% in Germany, 6.2 % in France and

O objectivo do tratamento da asma é alcançar e manter o controlo da doença. No entanto, tem-se vindo a observar que a asma não é totalmente controlada na Europa e nos EUA, o que indica que este objectivo não está a ser atingido. O impacto da asma na qualidade de vida de um doente diminui à medida que o controlo da doença baseado em *guidelines* é alcançado, permitindo assim que essa mesma qualidade de vida em doentes bem controlados seja minimamente afectada.
Um estudo a nível mundial, baseado na realização de inquéritos a doentes com asma em várias partes do mundo, revelou que uma minoria destes doentes tem controlo dos sintomas. Os inquéritos revelaram elevados níveis de sintomas persistentes, procura de consulta médica não programada ou idas ao serviço de urgência (SU) em mais de 1/3 dos doentes e hospitalizações por asma em mais de 30% em cada ano. A situação é apenas ligeiramente melhor em países mais desenvolvidos com sistemas de saúde mais avançados e maior investimento na saúde. Este estudo mostrou que cerca de metade dos gastos destinados ao tratamento da asma consistiram em recursos aos serviços de saúde não programados, particularmente mais elevados em adultos com sintomas mais severos e em crianças com sintomas moderados intermitentes[2].
As maiores contribuições para os gastos na saúde são prescrições médicas (28-68% dos custos) e hospitalizações (8-48%). Os custos do tratamento da asma aumentam se a doença é apenas controlada em pequena escala[1].
Tem-se assistido a uma crescente atenção das *guidelines* internacionais em relação à importância da precocidade da identificação e tratamento das exacerbações da asma.
Define-se exacerbação a partir da manutenção de sintomas em crescendo e obstrução das vias aéreas. Pode variar em severidade, desde um sin-

4.7% in Italy[1]. In Portugal, the rate stands at about 6%.
The reason for treating asthma is to arrive at and maintain control of the disease. However, it has been observed that asthma is not totally controlled in Europe and the United States, indicating that this goal is not being achieved. Asthma's impact on patients' quality of life is reduced in relation to the control of asthma based on guidelines.
A study based on surveys of patients with asthma in various parts of the world showed that only a minority of these patients had control of symptoms. This research uncovered high levels of persistent symptoms, the seeking of unscheduled medical appointments or visits to surgical departments in over a third of patients and hospital admission for asthma in more than 30% each year. The situation is only slightly better in more developed countries with more modern healthcare systems and greater expenditure in this sector. This study showed that about half of spending targeted at asthma therapy consisted of unscheduled treatment, being particularly higher in adults with more severe symptoms and in children with moderately intermittent symptoms[2].
The biggest sources of healthcare expenditure are drug prescriptions (28-68% of costs) and hospital admissions (8-48%). Costs of asthma treatment rise if the patient receives solely small-scale control[1].
Increasing attention is being paid to international guidelines for the importance of early identification and treatment of asthma exacerbations, defined as increasing and persistent symptoms and airway

toma ligeiro/moderado até ao risco de vida, mas é caracterizada como estando fora do recente leque de variabilidade de sintomas de cada doente em particular. É também caracterizada como sendo clinicamente importante, ou seja, requer tratamento de forma a permitir o alívio de sintomas ou reduzir riscos para o doente[3]. Apesar de as exacerbações frequentes serem uma característica da asma persistente grave, podem também ocorrer exacerbações graves em doentes com doença ligeira/moderada ou bem controlada[3].

Na maioria dos doentes, a asma pode ser razoavelmente bem controlada com esquemas simples de fármacos inalados. No entanto, as exacerbações frequentes que alguns doentes podem sofrer levam a dias de absentismo escolar e laboral e também à necessidade de tratamento médico de emergência e internamento. Estas exacerbações estão associadas a morbilidade considerável e representam uma fracção substancial no custo total da asma. Assim, a sua prevenção é um importante objectivo no tratamento da doença[4].

Apesar da importância clínica e económica das exacerbações da asma, poucos estudos têm considerado factores de risco que podem contribuir para a sua recidiva. Os recursos ao SU e as hospitalizações parecem estar relacionados com factores psicossociais, tais como baixo estado socioeconómico, inacessibilidade aos cuidados médicos e doenças psiquiátricas coexistentes. Além disto, há determinadas características dos doentes associadas a crises de asma grave, que incluem o sexo feminino, idade avançada, tabagismo e não adesão à terapêutica. Outros factores endógenos e exógenos têm também sido implicados. No entanto, desconhece-se os factores que contribuem para a recorrência das exacerbações em doentes com asma pouco controlada.

obstruction. Severity can vary from light to moderate symptoms up to risk of death, but it is characterised as being outside of the recent range of symptoms of each particular patient. It is also characterised as being clinically significant, that is, requiring treatment to allow alleviation of symptoms or reduction of risks for the patient[3]. Despite frequent exacerbations being a characteristic of serious persistent asthma, they can also occur in patients with disease that is light to moderate or well controlled[3].

In the majority of patients, asthma can be reasonably well controlled with simple schedules of inhaler drugs. However, the frequent exacerbations that some patients can suffer result in absence from school and work and are associated to substantial mobility and account for a considerable proportion of total asthma costs. Thus, their prevention is an important goal in the treatment of asthma[4].

Despite the clinical and economic importance of asthma exacerbations, few studies have examined risk factors that can contribute to their relapse. Demand for surgery and hospital admissions appear to be related to psycho-social factors such as low socioeconomic status, lack of access to medical care and co-existing psychiatric disease. Additionally, there are other determining characteristics of patients associated to serious asthma crises. These include gender (female), old age, smoking and non-compliance with treatment. Other endogenous and exogenous have also been identified, but it is not known what factors contribute to recurrence of exacerbation in patients with poorly controlled asthma.

Objectivos

Analisar os factores de risco de exacerbações na asma persistente grave num grupo de doentes asmáticos residentes numa área urbana, próxima do mar.

Material e métodos

Estudo retrospectivo baseado na análise de dados clínicos de 27 doentes com asma persistente grave, seleccionados entre 1072 doentes (2,6% do total). Todos se encontravam em vigilância em consulta hospitalar de asma entre 1984 e 2005. Foi feita a colheita de dados relativos aos doentes e ao seu meio ambiente e preenchido um questionário. Dados recolhidos: idade, sexo, caracterização da asma de acordo os critérios GINA, exacerbações, hospitalizações, comorbilidades e terapêutica. A classificação de **asma persistente grave** implicou a presença de pelo menos um dos seguintes parâmetros: sintomas contínuos, actividade física limitada, exacerbações frequentes, sintomas nocturnos frequentes, FEV1 ou PEF ≤60% do previsto ou variabilidade do PEF > 30%. A **exacerbação** na asma persistente grave foi definida como um período de deterioração de sintomas ou função pulmonar requerendo um curso de corticoterapia oral.

Resultados

Foram estudados vinte e sete doentes. Idade média=50,64±12,7 anos; sexo masculino=18,5%; sexo feminino=81,5%.

Foram analisados os principais factores de risco de exacerbações na asma persistente grave (Fig. 1).

A **atopia** e **infecções respiratórias** são frequentes factores de risco associados a exacerbações. Os autores encontraram nesta popu-

Aims

To analyse risk factors for the exacerbation of serious persistent asthma in a group of patients living in an urban area near to the sea.

Material and methods

A retrospective study was made into the clinical records of 27 patients with serious persistent asthma, selecting from 1,072 subjects 2.6 % of the total. All the patients were under hospital observation for asthma between 1984 and 2005. Information was collected relating to patients and their environment using a written survey. Data provided was gender, age, asthma classification in accordance with GINA, exacerbations, hospital admissions, co-morbidities and therapy. Classification of **serious persistent asthma** implied the presence of at least one of the following; continuous symptoms, limited physical activity, frequent exacerbations, frequent nocturnal symptoms, FEV1 or PEV ≤60% of predicted or PEF > 30% variability. **Exacerbation** of persistent serious asthma was defined as a period of deterioration of symptoms or pulmonary function requiring a course of oral corticotherapy.

Results

Twenty-seven patients with an average age of 50.64±12.7 years were studied; male =18.5%, female =81.5%. The main risk factors for exacerbations of serious persistent asthma were studied (Fig. 1).

Atopy and **respiratory infections** are frequent risk factors associated to exacerbations. The authors found between 37% and 51% of cases with these symptoms among

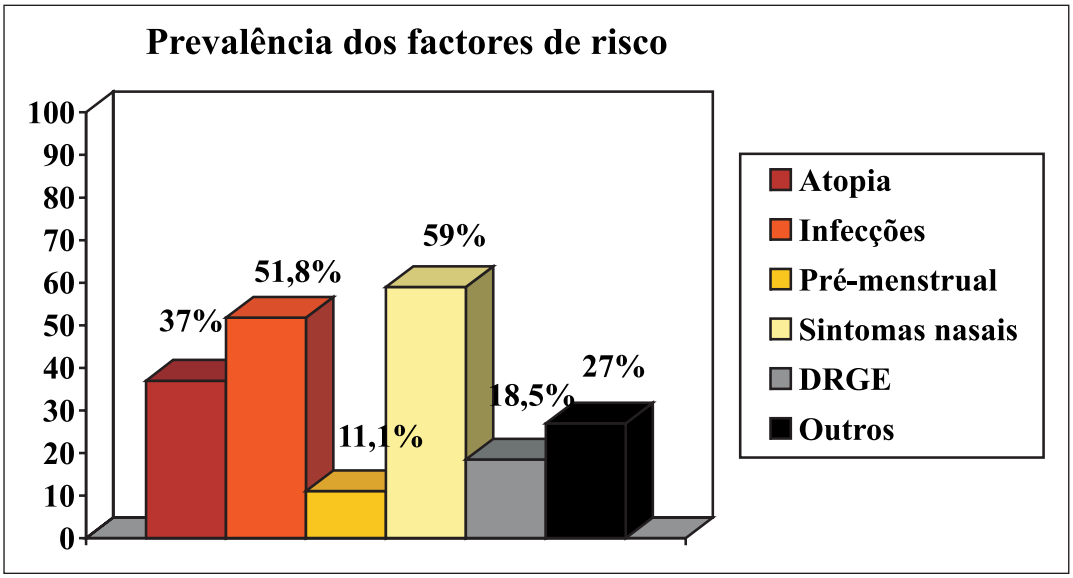


Fig. 1 – Prevalência dos factores de risco

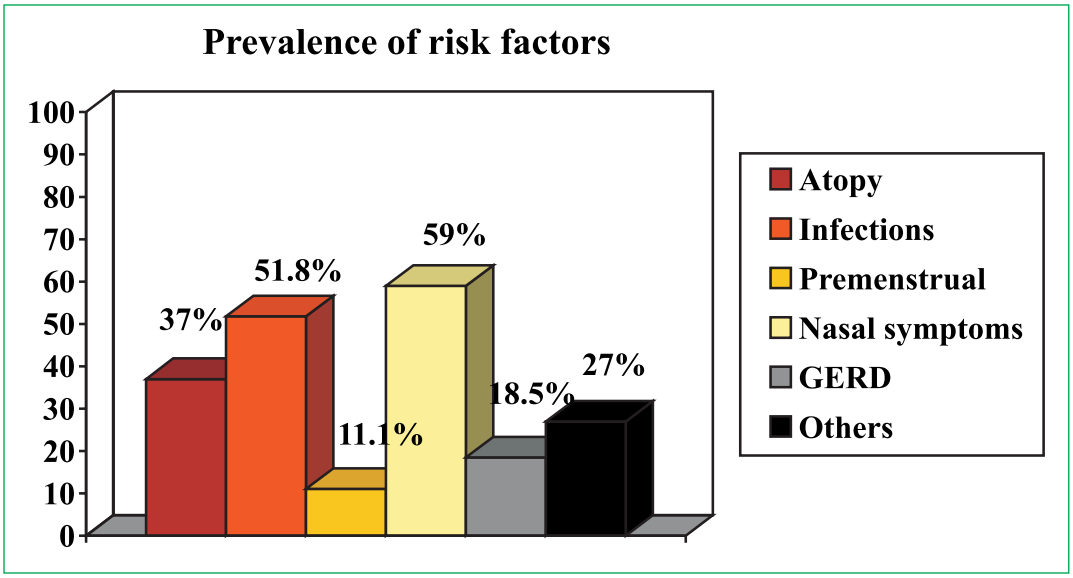


Fig. 1 – Prevalence of risk factors

lação um total de 37% e 51,8% dos casos, respectivamente. A imunoterapia específica (IE) no grupo da atopia e o eficaz tratamento das infecções diminuíram o número de exacerba-

the group. Specific immunotherapy (SI) in the atopia group and the efficacious treatment of infections reduced the number of asthma exacerbations. Specific Immuno-

ções de asma. A IE foi maioritariamente dirigida a ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*), tendo sido realizada durante um período entre 3 e 5 anos, com uma diminuição do número de exacerbações à volta dos 70-80%. O tratamento das infecções respiratórias foi conseguido através de antibioterapia dirigida com sucesso similar.

A **asma pré-menstrual** é uma situação rara (11,1%), mas o seu controlo com a contracepção oral foi eficaz no controlo da asma.

A **rinite** e a **polipose nasal** associadas a asma (59%) foram frequentes. O seu controlo permitiu a melhoria dos sintomas de asma e a diminuição do número de exacerbações de forma significativa. Este grupo incluiu cinco doentes com síndroma de Widal (tríade de pólipos nasais, intolerância à aspirina e asma grave) que apresentaram uma diminuição dos sintomas após polipectomia.

Outros factores como a doença do **refluxo gastroesofágico** (DRGE), **psicológicos** e **obesidade**, foram encontrados. Duas doentes alteraram o grau de asma persistente grave para moderada através do controlo da depressão e ataques de pânico e da cirurgia da DRGE. Estes factores, geralmente descritos em população de maior idade, foram mais frequentes em jovens adultos na população estudada. Os factores ambientais não foram referidos como causas de exacerbações neste grupo de doentes.

A dependência de corticoterapia – necessidade de doses contínuas de corticoterapia oral no controlo da asma – foi também avaliada (Fig. 2).

Na Fig. 3 apresenta-se a evolução do FEV1 (% VT) entre 1995 e 2005 nos vários grupos de factores de risco de exaberbação. Globalmente, foi conseguida a estabilização do FEV1 ao final de 10 anos, nalguns grupos com melhoria evidente deste parâmetro.

therapy was mainly targeted at the acarids (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*) and was carried out between three and five years with a reduction of exacerbations of between 70-80%. Treatment of respiratory infections was achieved by use of antibiotic therapy with similar success.

Premenstrual asthma is a rare condition (11.1%), but use of oral contraceptives was effective in asthma control.

Rhinitis and **nasal polyposis** associated with asthma (59%) were frequent. Their control permitted improvement in asthma symptoms and significant reduction in the number of exacerbations. This group had five subjects with Widal Syndrome (a combination of nasal polyposis, aspirin intolerance and serious asthma), which presented a reduction in symptoms after polypectomy.

Other disease such as **gastroesophageal reflux disease** (GERD), **psychological** factors and **obesity** were found. Two patients altered their degree of persistent serious asthma to moderate through treatment for depression and panic attacks and GERD surgery. These factors, generally described in the literature in older patients, were more common in young adults in our study. Environmental factors were not found as causes of exacerbations in this group of patients.

Dependence on corticotherapy – requiring continuous oral dosing of corticosteroids in control of asthma – was also studied (Fig. 2).

Fig. 3 shows evolution of FEV1 (%VT) from 1995 to 2005 in the various groups for risk factors of exacerbation. Stabilisation of FEV1 was achieved globally after 10 years; some groups showing better evidence of improvement in this parameter.

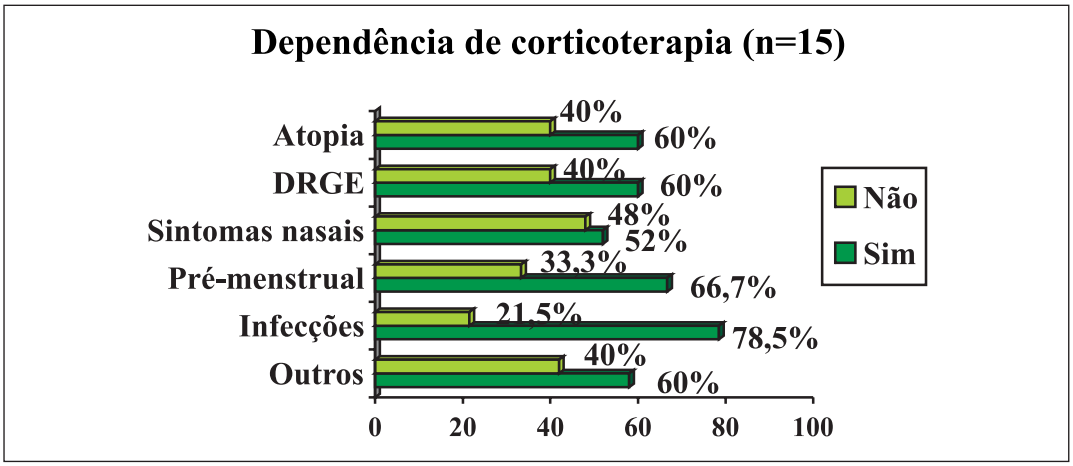


Fig. 2 – Dependência de corticoterapia.

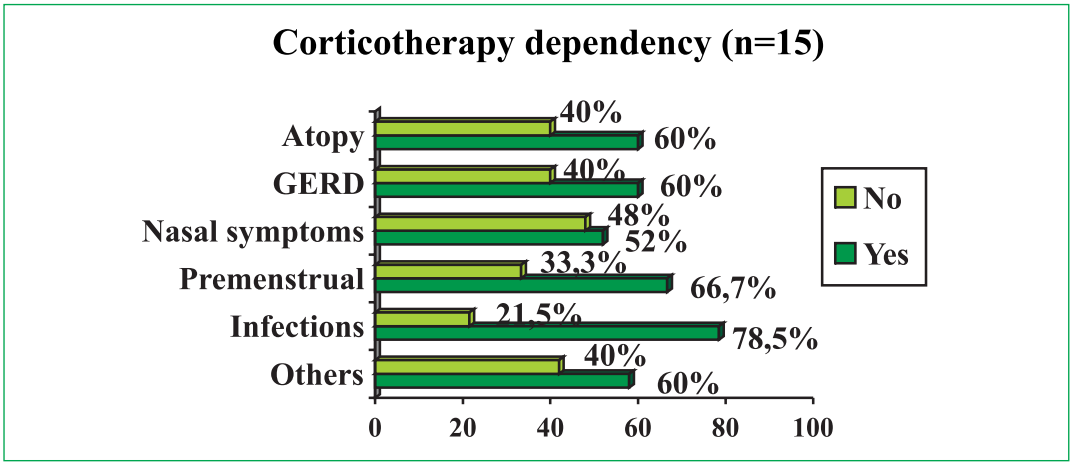


Fig. 2 – Corticotherapy dependency

O impacto mais significativo do controlo da asma foi alcançado através da polipectomia e da contracepção oral (após avaliação por ginecologia) numa adolescente com síndroma de Widal e asma pré-menstrual. Verificou-se melhoria do FEV1 (Fig. 4), um decréscimo do número e gravidade das exacerbações e também menor frequência de hospitalizações.

The most significant impact in the control of asthma was made using polypectomy and oral contraception (following gynaecological evaluation) in an adolescent with Widal syndrome and premenstrual asthma. Improved FEV1 was observed (Fig. 4), a decrease in frequency and severity of exacerbations, and also fewer hospital admissions.

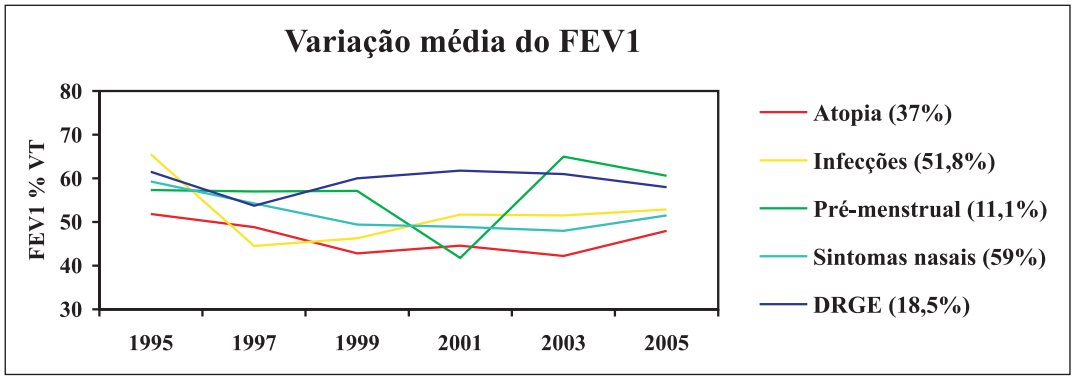


Fig. 3 – Variação média do FEV1

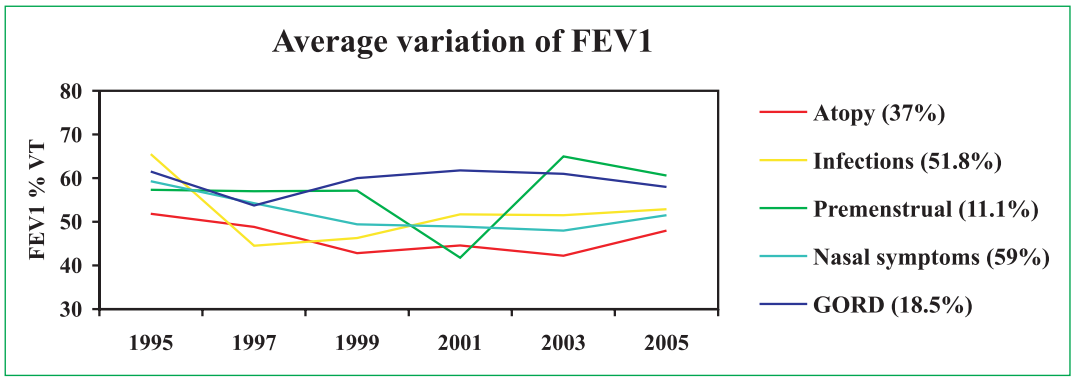


Fig. 3 – Average variation of FEV1

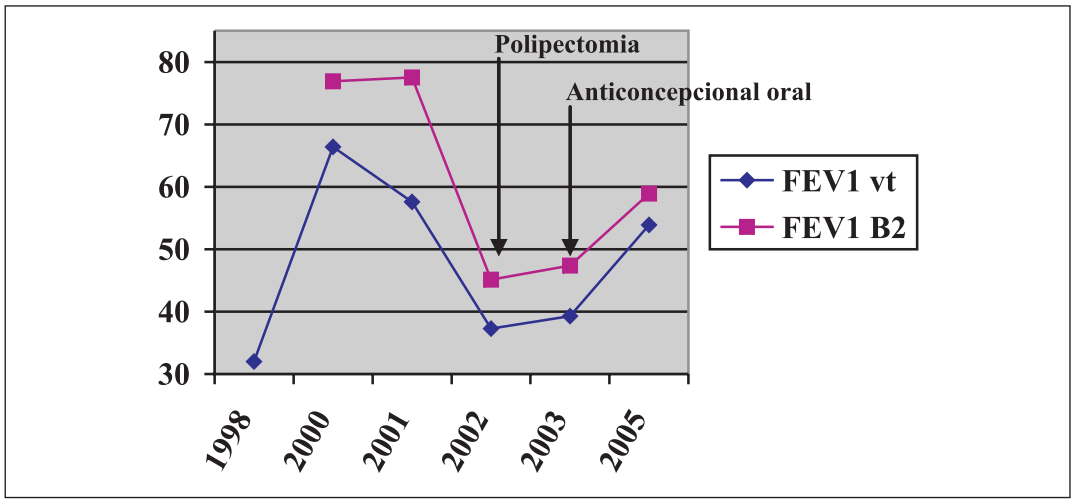


Fig. 4 – Evolução de um caso clínico

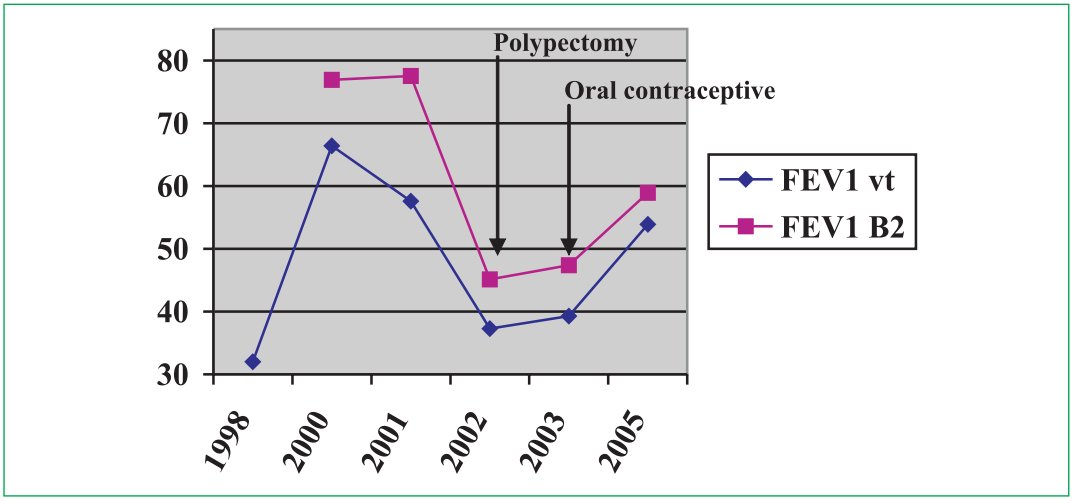


Fig. 4 – Evolution of a clinical case

Discussão

A asma grave ou refractária, apesar de atingir uma pequena percentagem (< 10%) da população asmática, permanece uma patologia frustrante, quer para o doente, quer para o médico que o trata. Pode desenvolver-se ao longo do tempo, ou rapidamente após instalação da doença[7].

A tentativa mais compreensível de definição de asma grave foi talvez feita pela *American Thoracic Society* em 2000. Esta definição inclui um de dois critérios *major*, requerendo também dois de sete critérios *minor*[8] (Quadro I).

Juntamente com estes critérios, os doentes devem ter boa adesão à terapêutica e factores de risco correctamente identificados.

A asma grave representa uma doença que não responde ao tratamento institucionalizado, permanecendo por isso mal controlada, apesar das várias tentativas de optimização. Esta forma de asma afecta em maior número o sexo feminino. Teorias para esta relação incluem as alterações hormonais, assim como a influência da obesidade, que é mais prevalente na mulher[9].

Discussion

Serious or refractory asthma, despite affecting a small percentage (< 10%) of the asthmatic population, remains a frustrating pathology for patient and doctor alike. It can develop over a long period of time, or rapidly following onset of disease[7].

The most intelligible attempt to define serious asthma was possibly that made by the *American Thoracic Society* in 2000. This definition included one of two major criteria, as well as two of seven minor ones[8] (Table I).

Together with these criteria, patients must have good adherence to treatment and correctly identified risk factors. Serious asthma is a disease that does not respond to institutionalised treatment, remaining poorly controlled despite the attempts made to alleviate symptoms. This form of asthma affects mainly females. Theories advanced for this relationship include hormonal changes, as well as the influence of obesity – a condition more commonly found in women[9].

Quadro I

Critérios *major*
1. Tratamento com doses contínuas ou quase contínuas (≥50% do ano) de corticoterapia oral
2. Necessidade de tratamento com elevadas doses de corticoterapia inalada
Critérios *minor*
1. Necessidade de tratamento adicional diário com medicação de controlo (β2-agonista de longa acção, teofilina ou antagonista dos leucotrienos)
2. Sintomas asmáticos requerendo um β2-agonista de curta acção de forma diária ou quase diária
3. Obstrução das vias aéreas persistente (FEV1 < 80% do previsto, variação diurna do PEF > 20%)
4. Um ou mais recursos ao SU por ano
5. Três ou mais cursos de corticoterapia oral por ano
6. Deterioração rápida com redução de 25% ou menos da dose de corticoterapia oral ou inalada
7. Episódio de mal asmático no passado

Table I

Major criteria
1. Treatment with continuous or almost continuous doses (≥50% of the year) with oral corticotherapy
2. Need for treatment with high doses on inhalator corticotherapy
***Minor* criteria**
1. Need for additional daily treatment with control medication (long-duration β2-blockers, theophylline or leukotriene blockers)
2. Asthmatic symptoms requiring a short-action β2-blocker daily or nearly daily
3. Persistent airways obstruction (FEV1 < 80% of predicted, daily variation in PEF > 20%)
4. One of more referrals for surgery per year
5. Three or more courses or oral corticotherapy per year
6. Rapid deterioration with reduction of 25% or less in oral or inhaled corticotherapy
7. Bad attack of asthma in past

A genética e os factores ambientais que podem ser importantes no desenvolvimento da forma grave da doença não estão totalmente compreendidos, mas incluem elementos alérgicos e não alérgicos. Fisiologicamente, estes doentes têm, frequentemente, *air trapping*, colapso das vias aéreas e um elevado grau de hiperreactividade à metacolina. Fenótipos específicos da asma grave estão apenas a começar a ser definidos. Em particular, a asma grave de instalação precoce é uma doença mais associada à alergia do que a asma grave de instalação tardia. Adicionalmente, os doentes com asma grave podem ser definidos com base na presença e no tipo de inflamação. A asma grave com eosinofilia persistente (de instalação precoce ou tardia) é mais sintomática e tem mais episódios de mal asmático. No entanto, pelo menos 50% dos doentes têm escassa inflamação detectável[7].

While genetics and environmental factors that can be important in the development of the severe form of the disease are not fully understood, they can include allergic and non-allergic elements. Physiologically, these patients often have air trapping, collapse of airways and an elevated degree of methacoline hyperreactivity. Specific phenotypes of severe asthma are only just beginning to be defined. In particular, severe early onset asthma is a disease more associated with allergy than with severe late onset asthma. Furthermore, patients with severe asthma can be identified on the basis of presence and type of inflammation. Severe asthma with persistent eosinophilia (early or late onset) is most symptomatic and accounts for most attacks of bad asthma. However, at least 50% of patients have barely detectable inflammation[7].

Os doentes portadores desta patologia caracterizam-se pela precoce deterioração da função pulmonar. Níveis elevados de IgE e presença de tosse produtiva com expectoração mucosa persistente são fortes marcadores de asma persistente grave[11].

As exacerbações recorrentes na asma estão associadas a factores de risco específicos que podem ser detectados e também tratados. As intervenções terapêuticas que visam a correcção destes mesmos factores permitem reduzir a morbilidade e os gastos médicos dos doentes em causa.

Um estudo efectuado com 136 doentes, com análise de 13 factores de risco com potencial para exacerbações na asma grave, mostrou uma associação significativa entre as exacerbações e os seguintes factores: doença nasal grave (sinusite, por exemplo), DRGE, infecções respiratórias de repetição, patologia psiquiátrica e síndroma da apneia obstrutiva do sono (SAOS)[4].

Um outro estudo que envolveu 937 crianças com asma atópica residentes em cidades norte-americanas mostrou que a intervenção ambiental melhorada diminui a exposição a alergénios no seu meio ambiente, reduzindo assim a morbilidade associada à asma[5]. No entanto, os factores de risco de exacerbações da asma em crianças não urbanas são similares aos das crianças urbanas, como foi demonstrado num outro trabalho. A etnia é factor de risco, independentemente do estado sócio-económico, dado que as crianças afro-americanas e hispânicas apresentam asma mais frequentemente e de forma mais grave do que as crianças de outras etnias nos Estados Unidos da América[6].

A **atopia** é um importante factor de risco nas exacerbações da asma. Determinados alergénios, como pólenes, ácaros e pêlo de animais desencadeiam agudizações da doença, pelo que é importante controlar a exposição aos mesmos. Quando a **patologia psiquiátrica**

Patients with this pathology are characterised by early deterioration of lung function. High IgE levels and the presence of productive cough with persistent mucous expectoration are strong indicators of severe persistent asthma[11].

Recurrent exacerbations in asthma are associated to specific risk factors that can be detected and also treated. Therapeutic interventions aimed at correcting these factors allow for reduced mobility and medical expenditure of the patients in question.

A study involving 136 patients, analysing 13 risk factors with potential for exacerbations in severe asthma, showed a significant association between exacerbations and the following factors: severe nasal disease (e.g. sinusitis) GERD, repeat respiratory infections, psychiatric pathology and Obstructive Sleep Apnoea Syndrome[4].

Another study with 937 children with atopic asthma living in American cities showed that improved environmental intervention reduced exposure to allergens in their locality, thus lowering the mobility associated with asthma[5]. However, the risk factors for exacerbations of asthma in non-urban children are similar to those living in cities, as was demonstrated in another study. Ethnicity is another risk factor, independent of socioeconomic status, as Afro-American and Hispanic children present more frequent asthma, in a more serious form, than children from other ethnic groups in the United States[6].

Atopy is an important risk factor in exacerbations of asthma. Certain allergens such as pollens, acarids and animal fur trigger acute episodes of disease, so that it is important to control exposure to these. When the psychiatric pathology in patients with

em doentes com asma é reconhecida e tratada, a morbilidade e a frequência das exacerbações nestes doentes podem ser significativamente reduzidas. ten Brinke *et al*[10] concluíram num estudo que os doentes com asma grave que recorrem mais aos cuidados de saúde apresentam mais distúrbios psíquicos do que aqueles que recorrem menos frequentemente. As **infecções respiratórias**, particularmente víricas, induzem a agudização da asma. Contudo, as bactérias, incluindo as atípicas, têm sido também relacionadas com as exacerbações, particularmente quando a sinusite está presente. A **DRGE** é considerada um potente factor agravante da asma, mesmo na ausência de sintomas gastroesofágicos. O mecanismo de broncoconstrição induzido pelo ácido gástrico inclui um reflexo mediado pelo sistema nervoso parassimpático, um aumento da resposta das vias aéreas e microaspiração. O tratamento desta patologia pode trazer benefício aos doentes com asma. A **sinusite** é muito frequente na asma grave, podendo atingir cerca de 80% destes doentes, tendo também um papel no agravamento na doença. Estudos clínicos e experimentais indicam que a inflamação sino-nasal pode resultar no agravamento da doença das vias aéreas inferiores, potencialmente induzido pela escorrência nasal posterior, reflexo nasobrônquico ou mediadores inflamatórios. A repercussão está associada à inflamação e à alteração da função pulmonar[7]. O tratamento médico e cirúrgico adequado da sinusite em doentes asmáticos tem resultado na melhoria dos sintomas nasais e da asma, permitindo uma diminuição da necessidade de medicação e de recursos ao médico. Em relação ao **SAOS**, tem-se constatado a sua relação com presença de sintomas de asma nocturnos, e, também, a melhoria do controlo da asma após início do seu

asthma is recognised and treated, the mobility and frequency of exacerbations of asthma in these patients can be significantly reduced. A study by ten Brinke *et al.*[10] concluded that patients with severe asthma requiring more medical care present more psychiatric disturbances than those who seek treatment less frequently. Respiratory infections, particularly viral, provoke worsening of asthma. However, bacteria, including the atypical, have also been related to exacerbations, particularly when sinusitis is present. GERD is considered a powerful factor in the worsening of asthma, even in the absence of gastroesophageal symptoms. The mechanism of bronchoconstriction induced by gastric acid includes a reflex mediated by the parasympathetic nervous system, increased airway response and micro-aspiration. The treatment of this pathology can confer benefits on asthma patients. Sinusitis is more frequent in severe asthma, affecting around 80% of these patients and also playing a role in worsening of disease. Clinical and laboratory studies indicate that sino-nasal inflammation can result in worsening of disease in the lower airways, potentially induced by posterior nasal run-off, naso-bronchial reflex or inflammatory mediators. The effect is associated to inflammation and alteration of lung function[7].
Appropriate medical and surgical treatment of sinusitis in asthmatic patients has resulted in improvement of nasal symptoms and of asthma, allowing a reduction in the need for medication and fewer visits to the doctor. The relation of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome to the presence of symptoms of nocturnal asthma, and also improved control of asthma af-

tratamento com CPAP (*continuous positive airway pressure*)[4]. A **obesidade** é também um factor de risco de exacerbação na asma grave persistente. Um estudo epidemiológico recente de larga escala em que 76% dos doentes com asma grave tinham excesso de peso ou obesidade concluiu que o aumento do índice de massa corporal está relacionado com a crescente gravidade da asma. A perda de peso em alguns doentes permitiu a melhoria da função pulmonar[9].

A resistência absoluta à corticoterapia raramente ocorre na asma grave. Concretamente, esta doença é geralmente caracterizada por um desvio da resposta à dose para a direita, implicando doses mais elevadas de corticóides para manter a estabilidade. Assim, apesar de a ausência de resposta à corticoterapia não ser uma causa de asma grave, está certamente envolvida no controlo da doença[7].

Os resultados deste trabalho mostram que as exacerbações da asma persistente grave nestes doentes estão frequentemente associadas a um ou mais factores de risco, para além da doença propriamente dita. Os factores de risco encontrados foram: atopia, infecções respiratórias, asma pré-menstrual, sintomas nasais, como rinite e polipose nasal, DRGE, factores psicológicos e obesidade. Neste trabalho, o impacto mais significativo no controlo da asma foi conseguido através da contracepção oral numa adolescente, com redução do número e severidade das exacerbações e melhoria do FEV1. Dois doentes tiveram alteração do grau de gravidade da asma, passando de um quadro de asma persistente para moderada com o controlo da depressão e ataques de pânico e correcção cirúrgica do refluxo gastroesofágico.

Os sintomas nasais foram um factor de risco com uma prevalência de 59%. Este valor é inferior ao que está descrito na literatura

ter the start of treatment with continuous positive airways pressure must be considered[4]. Obesity is also a risk factor for exacerbation of severe persistent asthma. A recent large-scale epidemiological study in which 76% of patients with severe asthma were overweight concluded that a higher body-mass index is related to increased severity of asthma. Weight loss in some patients permitted better lung function[9].

Absolute resistance to corticotherapy rarely occurs in severe asthma. Certainly, this disease is generally characterised by a diverted response to the right to the dose, requiring higher doses of corticoids to maintain stability. Thus, while lack of response to corticotherapy is not a cause of severe asthma, it is undoubtedly involved in control of the disease[7].

The results of this study show that the exacerbations of persistent severe asthma in these patients is frequently associated to one or more risk factors, besides the actual disease. The risk factors found were atopy, respiratory infections, pre-menstrual asthma, nasal symptoms such as rhinitis and nasal polyposis, GERD, psychological factors and obesity. This study showed that the most significant impact in asthma control was achieved through oral contraception in a teenager, with reduction of frequency and severity of exacerbations and improved FEV1. Two patients had changed degree of severity of asthma, passing from the category of persistent to moderate asthma with control of depression and panic attacks and surgical correction of the gastroesophageal reflux. Nasal symptoms were a risk factor with a prevalence of 59%. This figure is lower than

(cerca de 80%). Na nossa opinião, isto deve-se ao facto de ser uma amostra relativamente pequena, com 27 doentes.
Em conclusão, a correcta identificação de todos os factores de risco de exacerbação da asma, a selecção dos factores que podem ser controlados e a sua correcção podem melhorar o controlo da doença.

described in the literature (about 80%). In our opinion, this is due to the fact that the sample was relatively small, with just 27 patients. In conclusion, the correct identification of all risk factors for exacerbation of asthma and selection of factors than can be controlled and their correction can improve control of the disease.

Bibliografia / Bibliography

1. Williams AE, Rabe KF. Cost of scheduled and unscheduled asthma management in seven European Union countries. Eur Respir Rev 2006; 15:Rev. 98, 4-9.
2. Bateman ED. The economic burden of uncontrolled asthma across Europe and the Asia-Pacific region; can we afford to not control asthma? Eur Respir Rev 2006; 15:Rev. 98, 1-3.
3. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. Eur Respir Rev 2006; 28:182-99.
4. Brinke A, Bel EH. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir Rev 2005; 26:812-8.
5. Morgan WJ, Mitchell H. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. N Eng J Med 2004; 351:1068-1080
6. Higgins PS, Cloutier MM. Risk factors for asthma and asthma severity in nonurban children in Connecticut. Chest 2005; 128:3846-3.
7. Wenzel SE. Severe asthma in adults. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:149-60.
8. Wenzel SE, Szefler SJ. Proceedings of the ATS Workshop on Refactory Asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:2341-51.
9. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur Respir J 2003; 22:470-7.
10. ten Brinke A, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1093-6.
11. Marco R, Janson C. Prognostic factors of asthma severity: A 9-year international prospective cohort study. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006; 117(6):1249-56.