

Asma e doença cardiovasculares*

Asthma and cardiovascular diseases

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira¹, Jose Angelo Rizzo², Emanuel S. C. Sarinho³

*Recebido do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife. PE.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A asma e as doenças cardiovasculares (DCV) acometem milhões de pessoas em todo mundo. A imunidade e a inflamação crônica são características dessas doenças. Recentes pesquisas têm associado asma à ocorrência de eventos cardiovasculares. O objetivo deste estudo foi discutir aspectos inflamatórios e imunológicos da asma, das DCV e alguns estudos que associam asma à doença cardiovascular clínica e subclínica.

CONTEÚDO: Na asma, os sistemas imunológicos e mediadores inflamatórios têm papel central em sua fisiopatologia, destacando-se a participação de algumas células e substâncias tais como os mastócitos, linfócitos T, macrófagos, interferon gamma, interleucina (IL) 4, IL 5, IL 6, IL 13, imunoglobulina E, fator de necrose tumoral alfa, substância P, neurocinina A e outras. Não existem dúvidas que, dentre as DCV, é a doença aterosclerótica a responsável pela maioria dos eventos clínicos e por considerável parte de sua morbimortalidade. Atualmente, a doença aterosclerótica é associada a um estado inflamatório de baixa intensidade e à imunidade. Os macrófagos, mastócitos, linfócitos T, superglobulinas, selectinas, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, interferon gamma, ligante CD 40, óxido nítrico, fator de necrose tumoral alfa, metaloproteinases e outras moléculas participam da fisiopatologia da doença aterosclerótica.

CONCLUSÃO: Estudos revelam que pacientes asmáticos têm maior frequência de eventos clínicos e DCV subclínica quando comparados a pacientes não asmáticos.

Descritores: Asma, Doença arterial coronariana, Imunidade, Inflamação.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Millions of people have asthma and cardiovascular disease around the world. The immunity and chronic inflammation are characteristics of these diseases. Studies have showed that there is relationship between asthma and cardiovascular events. The objective of this study was described inflammatory and immunological aspects of the asthma and CVD. We discuss studies which have evaluated the relationship between asthma and CVD (clinical or sub-clinical).

CONTENTS: Immunological cells, such as mastocytes, macrophages and T lymphocytes, and inflammatory molecules, such as interferon-gamma, interleukin (IL) 4, IL 5, IL 6, IL13, immunoglobulin's, tumoral necrosis factor alpha, P substance, A neurocinine and others, have a central role in the pathophysiology of the asthma. There is no doubt that among cardiovascular diseases (CVD), the atherosclerosis is responsible for the majority of the clinical events, morbidity, and mortality of this disease. Recently, it has been demonstrated that inflammation and immunity participate in the etiology, progression and instability of the atheroma plaque. Atherosclerosis is currently believed to be a low grade inflammatory disease. Macrophages, mast cells, T lymphocytes, immunoglobulin's, selectins, IL 4, IL 5, IL 6, IL10, IL17, interferon- gamma, CD 40 ligand, nitric oxide, tumoral necrosis factor alpha, matrix metalloproteinase's and others have been show to be involved in the atherosclerotic process.

CONCLUSION: The data demonstrates that asthmatic patients have more clinical cardiovascular events and sub-clinical CVD than non-asthmatic patients.

Keywords: Asthma, Coronary artery disease, Immunity, Inflammation.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) têm alta incidência e prevalência em todo mundo. Apesar do avanço na prevenção e no tratamento das DCV, sua morbidade e mortalidade apresentam taxas que preocupam a sociedade e os profissionais de saúde¹.

A asma também é uma doença que acomete milhões de pessoas em todo mundo e tem sido motivo de atendimento e internação de significativo número de pacientes². É possível que essas duas doenças tenham alguns aspectos fisiopatológicos comuns e que essa peculiaridade contribua para a ocorrência de DCV em asmáticos^{3,4}.

O objetivo deste estudo foi discutir brevemente aspectos inflamatórios da asma e das DCV, e enfatizar a associação entre asma e risco de doença cardiovascular, especialmente a doença arterial coronariana.

1. Professor do Departamento de Medicina Clínica, Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Cardiologista do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

2. Professor Departamento de Pediatria e Doenças Alérgicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Pediatra e Alergologista do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

3. Professor Departamento de Medicina Clínica, Disciplina de Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Pneumologista do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

Apresentado em 10 de julho de 2010

Aceito para publicação em 02 de setembro de 2010

Conflito de interesses: Nenhum. Fontes de fomento: Nenhuma.

Endereço para correspondência:

Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Rua Padre Landim, 302/403 – Madalena

50710-470 Recife, PE.

Email: dinaldo@cardiol.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

ASMA, INFLAMAÇÃO E IMUNIDADE

A asma é a doença respiratória crônica de maior prevalência no mundo, sendo estimado que afete 300 milhões de indivíduos de forma significativa. Além do ônus causado para a saúde pública devido ao atendimento frequente em emergências e o aumento das internações com um risco de morte plenamente evitável, a asma prejudica a qualidade de vida dos indivíduos acometidos⁵. Ela faz parte do grupo das doenças alérgicas e, para explicar o aumento da prevalência deste grupo de doenças, foi levantada a hipótese da higiene, proposta por Strachan (1989), que até hoje não foi plenamente confirmada. Em todo o mundo tem havido uma procura por evidências que confirmem que o contato inicial com antígenos ambientais microbianos seja capaz de desviar a resposta do sistema imune para o tipo linfócitos T auxiliares 1 – contra infecções – reduzindo o processo inflamatório eosinofílico característico das doenças atópicas⁶⁻¹¹.

A inflamação brônquica é o evento fisiopatológico básico e universal em todos os pacientes asmáticos, desde a forma mais leve da doença até as formas graves com risco de morte, e é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas⁷⁻¹².

Esta resposta inflamatória da asma apresenta infiltração de eosinófilos, degranulação de mastócitos, lesão intersticial das vias aéreas, infiltração e ativação de linfócitos T auxiliares 2, que produzem inúmeras citocinas, sendo as mais importantes a IL-4, IL-5, e IL-13. O início deste processo ocorre em decorrência de um excesso de produção de IL-4 que aumenta a produção de imunoglobulina E (IgE) total, bem como da IgE específica ao alérgeno desencadeante, o que resulta ainda em aumento da expressão de receptores de alta e baixa afinidade à IgE existente em várias células inflamatórias⁷⁻¹¹. Em decorrência, vários mediadores inflamatórios são liberados e neoformados por mastócitos brônquicos (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), macrófagos (fator de necrose tumoral (TNF) α , IL-6, óxido nítrico), linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator alfa de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF), eosinófilos, neutrófilos (elastase) e células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico)⁷⁻¹².

Através de seus mediadores as células causam lesões e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autonômico (substância P, neurocinina A) e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso brônquico. Quando essa cascata de substâncias está presente de forma considerável, pode causar lesão e ruptura do epitélio ciliado, levando a hiperproliferação de células epiteliais e miofibroblastos subepiteliais, resultando no depósito intersticial de colágeno na lâmina reticular da membrana basal, o que é reconhecido como remodelamento das vias aéreas que se expressa pelo aparente espessamento da membrana basal com lesões irreversíveis, bem como hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, número exagerado de células calciformes e hipertrofia das glândulas submucosas⁷⁻¹².

Assim, existem vários estudos que sugerem que a asma é resultante do mecanismo inflamatório decorrente de uma hiperfunção dos linfócitos T auxiliares 2, com aumento de citocinas características deste grupo células, em especial IL-4 e IL-5, com posterior recrutamento de eosinófilos. Estas citocinas articulam várias respostas imunes celulares e humorais, alterando a resposta da musculatura lisa brônquica

que culmina com o aumento da sua contratilidade⁷⁻¹⁰. Em uma parcela menor de casos, que são denominados de “asma não alérgica ou não eosinofílica”, existe a participação mais efetiva dos neutrófilos no mecanismo inflamatório⁷⁻⁹.

DOENÇA CARDIOVASCULAR, INFLAMAÇÃO E IMUNIDADE

Informações cada vez mais consistentes associam a DCV à inflamação, tanto local quanto sistêmica¹³. Entre as DCV não há dúvidas que a aterosclerose seja responsável pela maioria dos eventos clínicos e das mortes que ocorrem nos pacientes. O papel da inflamação na formação da placa aterosclerótica e na ocorrência de eventos clínicos tem sido esclarecido na última década^{14,15}.

Quando o endotélio vascular está alterado (lesão ou disfunção), a sua permeabilidade torna-se aumentada. Esse evento permite que pequenas moléculas (LDL) entrem na parede dos vasos e sejam transformadas em proteoglicanas, que são mais facilmente oxidada^{14,15}.

Os fatores de risco para doença aterosclerótica contribuem para lesão e morte de células endoteliais, que são reconhecidas como substâncias estranhas ao organismo. Células progenitoras endoteliais, originadas da medula óssea, são mobilizadas para cicatrização do endotélio lesado, mas usualmente são insuficientes para perfeita recuperação da região acometida¹⁵.

Leucócitos são recrutados para essa região, por moléculas recrutadoras. Em seguida ocorre adesão desses leucócitos na região lesada por ação de moléculas de adesão, sendo que a família das superimunoglobulinas (VCAM1 e ICAM1) determina adesão e imobilidade, enquanto as selectinas (P-selectina e E-selectina) promovem locomoção em “saltos e rolantes”^{16,17}.

Moléculas como MCP-1, IL-8, IL-10, I-TAC e interferon gama estão envolvidas no recrutamento de leucócito e na sua penetração na parede dos vasos, onde fagocitam lipídeos e transformam-se em células espumosas¹⁸.

A progressão da aterosclerose está relacionada ao sistema imune, tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. O macrófago (imunidade inata) produz citocinas inflamatórias e fatores de crescimento que participam e têm importante papel na fisiopatologia da aterosclerose¹⁹⁻²¹.

Os receptores *Toll-like* regulam tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. A ativação desses receptores induz a produção de citocinas inflamatórias (por exemplo, IL-6, IL-12, IL-1B, fator de necrose tumoral), MCP-1, proteína inflamatória do macrófago e citocinas antiinflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-4, IL-10). A despeito do avanço no entendimento da participação dos receptores *Toll-like* na DAC, muitos aspectos ainda necessitam de esclarecimentos²².

Quanto à imunidade adaptativa, as células do sistema fagocitário (macrófagos, células endoteliais e células dendríticas) apresentam antígenos (lipoproteínas modificadas, proteína do choque, glicoproteína beta 2 I B e agentes infecciosos) aos linfócitos T, que são ativados a células T auxiliares (CD4). Os linfócitos CD4 originam linhagens de células, e três estão mais relacionadas a aterosclerose, a saber, T auxiliares 1 (Th 1), T auxiliares 2 (Th 2) e célula T citotóxica (CD8). Os Th 1 estão associados à liberação de interferon gama, linfotoxinas, ligante CD40 e fator de necrose tumoral alfa, que em conjunto contribuem para progressão, instabilização e trombogenicidade da placa aterosclerótica. Os linfócitos T auxiliares 2 estão associados à liberação de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10. As células T citotóxicas estão

relacionadas à citólise e apoptose celular¹⁹⁻²⁴.

Recentemente uma linhagem de linfócitos T, chamados de T17, tem sido relacionada à doença aterosclerótica coronariana. Essas células produzem interleucinas, tais como IL-17A, IL-21, IL-22 e outras. Essas citocinas induzem a expressão de IL-6, IL-8, IL-1 beta, fator de necrose tumoral, proteína C-reativa, quimiocinas, moléculas de adesão, prostaglandinas E2, óxido nítrico, ciclo-oxigenase 2, matriz metaloproteinases, células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos. Hashmi e Zeng²⁵ demonstraram que na síndrome coronariana aguda os níveis de IL-17 e linfócitos T 17 estão elevados. Cheng e col.²⁶ realizaram estudo que confirmou a elevação das IL-17 e dos linfócitos T 17 em sangue periférico de pacientes com síndrome coronariana aguda.

Estudos atuais têm sugerido participação dos mastócitos no processo aterosclerótico, pois são encontrados em lesões ateroscleróticas, e acredita-se que causam inflamação pela secreção de citocinas que podem atrair outras células imunológicas e alterar a atividade de células endoteliais, da musculatura lisa ou de proteases envolvidas no remodelamento vascular²¹.

Células musculares lisas (CML) migram da camada média para íntima, onde expressam um fenótipo embrionário, tornando-se capaz de secretar uma série de substâncias que estimulam a produção de matriz extracelular. O fator de crescimento derivado das plaquetas, o fator de crescimento derivado dos fibroblastos, a angiotensina II e a endotelina são substâncias que mediam a migração das células musculares lisas. As CML também podem aumentar sua quantidade no ateroma por processo de mitose. Entretanto, é possível haver apoptose dessas células, que é sinalizada por linfócitos T. Portanto a quantidade de CML depende do balanço entre migração, divisão e apoptose^{23,27}.

A matriz celular é o maior componente de uma placa aterosclerótica. É composta predominantemente por colágeno tipos I e III, proteoglicanas e fibras de elastina. Os linfócitos T sinalizam para fatores de crescimento derivados das plaquetas e TGF beta, que estimulam as CML a produzirem matriz extracelular. Enquanto a via citada determina a produção de matriz, certas enzimas conhecidas como matriz metaloproteinases age dissolvendo-a. Portanto a quantidade de matriz extracelular depende do balanço entre as citadas vias de produção e degradação²⁸.

Aspectos hidro-hemodinâmicos são relevantes no processo aterosclerótico. O estresse laminar estimula a superóxido dismutase, óxido nítrico sintetase, fator *Kupfer-like 2* (antiinflamatório, antitrombótico e vasodilatador), IκB2 (atuando na inibição do fator nuclear kappa beta), determinando redução do estado inflamatório e pró-trombótico, e diminui o TxNIP (atuando no aumento de tioredoxina, determinando efeito antiinflamatório e reduzindo ASK e JNK/p38)^{13,29}.

A migração e replicação de células endoteliais promovem a formação de neovascularização das placas, o que permite trânsito intraplaca dos mediadores descritos e a deposição de sais minerais, principalmente o cálcio^{13,14}. O fator I alfa induzido por hipóxia é o maior estímulo para neangiogênese e proliferação da *vasa vasorum*¹⁵.

ASMA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Asma tem sido associada à doença cardiovascular clínica e subclínica. Estudos epidemiológicos revelam que pacientes asmáticos apresentam maiores taxas de doença cardiovascular quando comparados a não asmáticos.

A DCV subclínica tem sido diagnosticada através da medida ultrassonográfica da espessura íntima-média (EIM) das artérias carótidas. Utilizando esse método diagnóstico, alguns estudos avaliaram a associação EIM e asma^{30,31}.

Onufrak, Abramson e Vaccarino³⁰ avaliaram 13627 pacientes (6087 homens, 8540 mulheres, com idade entre 45 e 64 anos) incluídos no *The Atherosclerosis Risk Community Study* (ARIC). Nesse estudo foi avaliada a EIM das artérias carótidas e sua associação com asma, sendo os pacientes divididos em asmáticos ou não, sendo os primeiros subdivididos naqueles de início antes ou após 21 anos.

Quando os homens foram analisados isoladamente não existiu maior probabilidade de DCV naqueles asmáticos, independente da idade do início da doença. Entretanto, quando essa análise foi realizada nas mulheres, aquelas com asma iniciada após os 21 anos tiveram maior probabilidade de EIM > 1 mm [OR = 2,31 (IC = 1,34 – 3,96)].

Após o ajuste para variáveis confundidoras (idade, índice de massa corpórea, tabagismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, nível social, valor de lipoproteínas, atividade física, doença isquêmica cardíaca, função pulmonar, uso de corticoide e beta2-agonista) a probabilidade de EIM > 1 mm permaneceu significativamente maior nas mulheres com asma de início > 21 anos [OR = 1,87 (IC = 1,01 – 3,46)].

Knoflach e col.³¹ estudaram 967 pacientes com asma e/ou rinite alérgica incluídos nos estudos Brunek e Army. Os autores avaliaram o EIM das artérias carótidas e os níveis sanguíneos de imunoglobulina E (IgE).

No estudo Brunek (n = 826) após análise ajustada para variáveis confundidoras (idade, sexo, índice de massa corpórea, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, valor de lipoproteínas, concentração de ferritina, número de leucócitos, consumo de bebida alcoólica, microalbuminúria, doença da tireoide, doença isquêmica cardíaca e função pulmonar) ser asmático e/ou ter rinite alérgica esteve associado a uma chance 3,9 vezes maior (IC = 1,3 – 11,5) de ter aterosclerose diagnosticada pela medida do EIM. Nesse grupo de pacientes, níveis elevados de IgE determinaram maior chance de aterosclerose subclínica [(OR = 1,7 (IC = 1,1 – 8)].

No estudo Army, no qual a idade dos participantes variou entre 17 e 18 anos, aqueles com asma e/ou rinite alérgica também apresentaram maior quantidade de aterosclerose subclínica de acordo com EIM, mesmo após ajuste para múltiplas variáveis confundidoras [(OR = 3,9 (IC = 1,1 – 7,9)].

A associação entre asma e doença cardiovascular clínica também tem sido estudada por alguns grupos de pesquisadores. Análise de 13501 pacientes incluídos no estudo ARIC com seguimento clínico de mais de 14 anos testou a hipótese da associação entre asma com DAC ou acidente vascular encefálico (AVE). Para essa análise os pacientes foram divididos em asmáticos ou não, sendo os asmáticos subdivididos em asmáticos antigos ou atuais³².

Entre os homens, os brancos tiveram maior prevalência de asma do que os negros, porém a raça não foi associada ao diagnóstico dessa doença em mulheres. O diagnóstico de asma foi associado ao uso de medicação anti-hipertensiva e reduzida função pulmonar em ambos os sexos³².

Não foi evidenciada maior ocorrência de eventos clínicos coronarianos nos pacientes asmáticos. É possível que o curto tempo de seguimento clínico não permita conclusões mais robustas desses desfechos³².

Entretanto, asmáticos tiveram mais chance de AVE [OR =

1,44 (IC = 1,06 – 1,97)] quando comparados com não asmáticos, e mesmo após ajuste para múltiplas variáveis confundidoras (índice de massa corpórea, razão cintura quadril, níveis lipídicos, volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital) a chance desse evento permaneceu maior [OR = 1,43 (IC = 1,03 – 1,98)]³².

Estudo realizado por Iribarren, Tolstykh e Eisner³³ avaliou 151.620 pessoas (70.047 homens e 81.573 mulheres com idade variando de 15 a 92 anos) quanto à presença ou não de asma e ao risco de doença coronariana cardíaca.

Homens asmáticos eram mais jovens, de melhor nível educacional, menos diabéticos e com mais história de exposição ocupacional do que os não asmáticos, enquanto que as mulheres asmáticas eram mais idosas, mais tabagistas, tinham maior índice de massa corpórea, maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, maior taxa de doença coronariana na família e maior exposição ocupacional quando comparadas às não asmáticas³³.

Na análise dos 70.047 homens incluídos nesse estudo não houve diferença de risco de eventos clínicos coronarianos entre asmáticos e não asmáticos de acordo com análise para múltiplas variáveis confundidoras (idade, raça, nível social, tabagismo, consumo de álcool, índice de massa corpórea, nível de colesterol, número de leucócitos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, antecedente pessoal de coronariopatia e exposição ocupacional). Entretanto, nas mulheres, análise similar à descrita para os pacientes do sexo masculino, revelou maior risco de eventos clínicos coronarianos [OR = 1,22 (IC = 1,14 – 1,31)]³³.

Nesse estudo a subanálise realizada para avaliar a influência do tabagismo nos resultados revelou que tanto mulheres asmáticas fumantes (ativa ou ex-tabagistas) quanto as que nunca fumaram tiveram maior risco de DAC³³.

O grupo Onufrak, Abramson e Vaccarino³⁴ estudou a associação entre asma e DCV em 14.567 pacientes de ambos os sexos e com idade variando de 45 a 64 anos. Em seu estudo avaliaram a associação de asma ou não, assim como o seu fenótipo (asma de início na infância e asma de início na idade adulta) e o risco de DAC e AVE.

Na análise ajustada para múltiplas variáveis confundidoras (idade, índice de massa corpórea, raça, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, nível educacional, nível de colesterol, atividade física), o risco de AVE foi maior entre as mulheres com asma de início na idade adulta [OR = 2,08 (IC = 1,30 – 3,32)], porém não foi maior naquelas com asma de início na infância [OR = 1,25 (IC = 0,64 – 2,44)] nem nos homens com asma, quer seja de início na idade adulta [OR = 0,35 (IC = 0,09 – 1,41)] ou na infância [OR = 0,65 (IC = 0,29 – 1,45)]³⁴.

A análise com ajuste para múltiplas variáveis confundidoras, semelhantes às já descritas, foi realizada para avaliação do risco de DAC. Observou-se que as mulheres com asma de início na idade adulta tiveram maior risco de eventos coronarianos [OR = 1,78 (IC = 1,18 – 2,67)], porém naquelas com asma de início na infância e nos homens com asma de início na idade adulta ou na infância não houve maior risco³⁴.

Estudo Canadense avaliou uma *coorte* de 74.342 pacientes (33.610 homens e 40.732 mulheres, idade média de 56,4 ± 12,5 anos) sem doença cardiovascular a fim de estudar a relação entre asma e a ocorrência de DCV. Os pacientes foram analisados quanto a presença ou não de asma, seus fenótipos e ocorrência de DCV³⁵.

Houve maior número de pessoas obesas, sedentárias e de menor salário no grupo de asmáticos. Na análise univariada, o grupo dos asmáticos apresentou maiores taxas de ocorrência de hipertensão arterial sistêmica, DAC e AVE. Quando a análise foi realizada de acordo com o sexo, tanto os homens quanto as mulheres asmáticas tiveram maiores taxas de ocorrência desses eventos clínicos³⁵.

Após a análise realizada com ajuste para variáveis confundidoras (índice de massa corpórea, índice de atividade física, consumo de frutas e vegetais, tabagismo, nível educacional, salário e raça) a chance de ocorrência de HAS foi maior nos asmáticos [OR = 1,36 (IC = 1,21 – 1,56)], e também de DAC [OR = 1,43 (IC = 1,19 – 1,72)]. Quando essa análise foi realizada de acordo com o sexo, os homens asmáticos apresentaram maior chance de desenvolvimento de HAS [OR = 1,31 (IC = 1,08 – 1,61)], enquanto que nas mulheres, as asmáticas tiveram maior chance de surgimento de HAS [OR = 1,33 (IC = 1,15 – 1,54)] e DAC [OR = 1,74 (IC = 1,36 – 2,21)]³⁵.

Quando foi realizada análise univariada para avaliação do risco de DCV de acordo com o fenótipo da asma, observou-se que asmáticos com início da doença na fase adulta tiveram maiores taxas de HAS quando comparados com aqueles que tinham asma desde a infância. Quando foi realizada análise de acordo com o sexo do paciente, constatou-se que homens e mulheres com asma de início na idade adulta apresentaram maiores taxas de DCV do que aqueles com asma de início na infância, a saber, HAS e DAC nos pacientes do sexo masculino e HAS nas mulheres³⁵.

Entretanto, após análise com ajuste para variáveis confundidoras (índice de massa corpórea, índice de atividade física, consumo de frutas e vegetais, tabagismo, nível educacional, salário e raça), pacientes com asma de idade adulta apresentaram maior chance de HAS [OR = 1,41 (IC = 1,08 – 1,84)] quando comparados com os de asma da infância. Quando essa análise foi ajustada também para o sexo do paciente, a única diferença encontrada foi a maior chance de HAS nos homens com asma de início na idade adulta [OR = 1,63 (IC = 1,05 – 2,53)]³⁵.

Appleton e col.³⁶ realizaram um estudo (The North West Adelaide Health Study) para avaliar a associação de asma e DCV considerando a hipótese da influência do estado atópico e uso de beta2-agonista.

Foram incluídos 6.925 pacientes (idade > 18 anos) e foi avaliada a presença ou não de asma, assim como estado atópico, uso de beta2-agonista e ocorrência de eventos cardiovasculares³⁶.

A análise univariada revelou que o grupo de asmático que tinha volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) < 80% e que usou beta2-agonista de curta duração apresentou maiores taxas de DCV. Quando essa análise foi realizada de acordo com o sexo do paciente, observou-se que nos homens o VEF1 < 80% e os beta2-agonistas de curta duração estiveram associados à maior ocorrência de eventos cardiovasculares, enquanto que nas mulheres apenas o uso de beta2-agonista³⁶.

A associação de beta2-agonista de longa duração e corticoide inalatório teve um efeito protetor contra a ocorrência de DCV³⁶.

Na análise realizada com ajuste para variáveis confundidoras (idade, hipertensão arterial sistêmica, história familiar de DCV, tabagismo, beta2-agonista de curta e longa duração, estado atópico, função pulmonar e corticoide inalatório) apenas as mulheres asmáticas apresentaram maior chance de DCV [OR = 3,24 (IC = 1,55 – 6,78)]³⁶.

CONCLUSÃO

De acordo com estudos disponíveis algumas questões pertinentes a asma e DCV devem ser consideradas:

A primeira é que a DCV associada à asma pode ser diagnosticada através de exames complementares em pacientes sem sintomas (doença subclínica) ou pela ocorrência de eventos clínicos, sendo as mais importantes síndromes coronarianas, AVE e HAS (doença clínica).

A segunda é que, de forma relativamente consistente, as mulheres com asma de início na idade adulta representam o subgrupo no qual a ocorrência de DCV é maior.

A terceira é que o uso de beta2-agonista de curta ou longa duração, associados ou não a corticoide inalatório, necessita de investigação adicional, mais robusta, para definição precisa do impacto na ocorrência de eventos cardiovasculares em asmáticos. Entretanto, à luz do conhecimento atual, essas medicações devem ser prescritas após avaliação de potenciais riscos e benefícios.

A quarta é que existe necessidade de estudos prospectivos, longitudinais, com grande número de pacientes e com longo seguimento clínico que avaliem asmáticos inicialmente sem DCV, para que possamos ter informações mais precisas sobre asma e DCV.

A última, mas não menos importante, é que parece ser a inflamação e a imunidade que determinam a existência de aspectos fisiopatológicos comuns às duas doenças. A inflamação crônica de baixa intensidade e a ativação da imunidade adaptativa possivelmente é responsável, em parte, pelas manifestações clínicas dessas duas doenças.

REFERÊNCIAS

- Heart Disease and Stroke Statistics. www.americanheart.org/. Acesso em 09/06/2010.
- Myers TR. Guidelines for asthma management: a review and comparison of 5 current guidelines. *Respir Care* 2008;53(6):751-69.
- Murphy DM, O'Byrne PM. Recent advances in the pathophysiology of asthma. *Chest* 2010;137(6):1417-26.
- Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *Eur Heart J* 2010;31(7):777-83.
- WHO. Vol. 20/11/2009 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>, 2009).
- Yssel H, Groux H. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121(1):10-8.
- Anderson GP. The immunobiology of early asthma. *Med J Aust* 2002;177(6 Suppl):S47-9.
- Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):395-400.
- Salvi SS, Babu KS, Holgate ST. Is asthma really due to a polarized T cell response toward a helper T cell type 2 phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1343-6.
- Tillie-Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy* 2005;60(1):23-9.
- Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, et al. The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(4):378-88.
- Holgate ST. Inflammatory and structural changes in the airways of patients with asthma. *Respir Med* 2000;94(Suppl D):S3-6.
- Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. (editors). *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2008. p. 985-1002.
- Hamm CW, Mollmann H, Bassand JP, et al. Acute coronary syndromes. In: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, (editors). *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc; 2009. p. 535-96
- Fuster V, Lois F, Franco M. Early identification of atherosclerotic disease by noninvasive imaging. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(6):327-33.
- Cybulsky MI, Won D, Haidari M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol* 2004;20(Suppl B):24B-28B.
- Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9(6):263-8.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.
- Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91(4):281-91.
- Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002;8(11):1218-26.
- Rackley CE. Pathogenesis of atherosclerosis. www.uptodate.com/ acesso em 20/05/2010.
- Wyss CA, Neidhart M, Altwegg L, et al. Cellular actors, Toll-like receptors, and local cytokine profile in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;31(12):1457-69.
- Pei F, Han Y, Zhang X, et al. Association analysis of the IL17-F His161Arg polymorphism in myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2009;20(8):513-7.
- Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(9):1370-80.
- Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006;17(8):699-706.
- Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008;127(1):89-97.
- Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(9):1553-8.
- Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovas Res* 2006;69(3):625-35.
- Libby P, Aikawa M, Jain MK. Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2006;(176 Pt 2):285-306.
- Onufrak S, Abramson J, Vaccarino V. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2007;195(1):129-37.
- Knoflach M, Kiechl S, Mayr A, et al. Allergic rhinitis, asthma, and atherosclerosis in the Bruneck and ARMY studies. *Arch Intern Med* 2005;165(21):2521-6.
- Schanen JG, Iribarren C, Shahar E, et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax* 2005;60(8):633-8.
- Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol* 2004;33(4):743-8.
- Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, et al. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *Am J Cardiol* 2008;101(9):1247-52.
- Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007;44(10):849-54.
- Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH, et al. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting beta2-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):124-30.