

André Luís Mancini<sup>1</sup>  
Sonia Regina da Silva Carvalho<sup>2</sup>  
Maria do Carmo Valente de Crasto<sup>3</sup>  
Ricardo Marques Dias<sup>4</sup>

### Alterações ecocardiográficas em doentes asmáticos

### *Echocardiograph alterations in asthma patients*

Recebido para publicação/received for publication: 07.02.22

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.01.07

#### Resumo

**Introdução:** A asma é uma doença inflamatória crónica cuja prevalência vem aumentando nos últimos 20 anos. Demanda grande utilização de recursos, principalmente no grupo grave. Neste, há consumo crónico de corticóides inalatórios e de  $\beta_2$ -agonistas, que podem produzir uma série de problemas. O objectivo deste trabalho é o de rastrear as alterações electro e ecocardiográficas e relacioná-las ao grau da asma.

**Metodologia:** Seleccionámos 87 doentes do ambulatório de asma do HUGG, que, por rotina, possuem

#### Abstract

**Introduction:** Asthma is a chronic inflammatory disease which has increased during the last 20 years, putting a strain on medical resources, particularly severe forms of the disease. Treatment in such cases is inhaled corticosteroids and beta agonist drugs that can produce a range of side effects. The aim of this study is to identify echocardiograph abnormalities and correlate them with severity of disease.

**Methodology:** Eight-seven outpatients were selected at the asthma unit of the Gaffrée Guinle University

<sup>1</sup> Médico formado pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Monitor da disciplina de Iniciação Científica 2 / Doctor trained at Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Teaching Assistant, Iniciação Científica 2

<sup>2</sup> Prof. Assistente da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Mestre em medicina / Assistant Professor, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. MSc, Medicine

<sup>3</sup> Prof. Adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Doutor em medicina / Adjunct Professor, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. PhD, Medicine

<sup>4</sup> Prof. Titular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Doutor em medicina / Professor at Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. PhD, Medicine

Trabalho realizado no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Parte do trabalho de final de curso do primeiro autor. Não existe conflito de interesse / Study undertaken at Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Part of final course project by 1. No conflict of interest declared.

#### Endereço correspondência / Corresponding author:

Ricardo Marques Dias  
Rua Barão da Torre 388/104  
Ipanema, Rio de Janeiro  
Brasil. CEP 22411.000  
E-Mail: dias.ricardomarques@gmail.com  
Tel: 55 21 22472431.

uma espirografia, um eletrocardiograma (ECG) e um ecocardiograma (ECO) feitos com um intervalo máximo de um mês. As alterações ecocardiográficas encontradas foram relacionadas com o grau da asma. Foram usadas estatísticas não paramétricas para essas comparações.

**Resultados:** Encontrámos diferenças significativas ( $p \leq 0,05$ ) quanto à idade, tempo de asma e saturação da hemoglobina ( $\text{SaO}_2$ ) entre os grupos leve e grave. Na amostra, foi identificada alta prevalência de insuficiência tricúspide (41,4%).

**Conclusões:** O ECO identificou uma série de anormalidades, dependentes ou não da gravidade da asma. O ECO pode identificar a hipertensão arterial pulmonar, pelo cálculo da pressão média da artéria pulmonar.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (3): 363-377

**Palavras-chave:** Asma, ecocardiograma, hipertensão arterial pulmonar.

Hospital (HUGG). Each patient underwent spirometry, electrocardiogram (ECG) and echocardiogram (ECO) during the trial within a month maximum. Echocardiograph abnormalities found related to degree of asthma. Statistical analysis was made by non-parametric tests.

**Results:** We found significant differences ( $p \leq 0.05$ ) for age, disease duration and haemoglobin saturation ( $\text{SaO}_2$ ) between the moderate and severe groups. In the sample a high prevalence of tricuspid insufficiency (41.4%) was identified.

**Conclusions:** ECO identified a series of abnormalities that were not always dependent on severity of disease. ECO can identify pulmonary hypertension through calculation of mean pressure of the pulmonary artery.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (3): 363-377

**Key-words:** Asthma, electrocardiogram, echocardiogram.

## Introdução

Asma é uma doença inflamatória crónica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se, clinicamente, por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã, ao despertar. Resulta de uma interacção entre genética, exposição ambiental e outros factores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.<sup>1</sup>

Segundo Upton *et al.*,<sup>2</sup> a sua prevalência aumentou mais de duas vezes num período de vinte anos (entre 1976 a 1996), em indivíduos adultos, associada principalmente à atopia.

## Introduction

Asthma is a chronic inflammatory disease characterised by hyperreactivity of the lower airways and variable limitation of airflow that reverses spontaneously or with treatment. It presents through recurrent episodes of wheezing, dyspnoea, tightening of chest and cough, particularly at night and on morning waking. It is the result of the interplay between genetic, environmental and other specific factors which lead to the development and maintenance of symptoms<sup>1</sup>. The incidence rate of asthma, particular of atopic forms, increased more than twofold between 1976 and 1996 in adults, according to Upton *et al.*<sup>2</sup>.

Quanto à gravidade, a asma pode ser classificada, segundo o Consenso Brasileiro de Asma de 2002<sup>1</sup> e a GINA,<sup>3</sup> em leve intermitente, leve persistente, moderada e grave. Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25% a 30% moderados e 5% a 10% graves.<sup>1</sup>

O tratamento da asma, nos grupos moderado e grave, envolve uso crónico de  $\beta_2$ -agonistas e de corticóides inalatórios, gerando alterações adicionais às da doença. Del Rio-Navarro *et al.*<sup>4</sup> mostraram um aumento da morbilidade e da mortalidade relacionado com a asma, possivelmente devido ao uso excessivo de  $\beta_2$ -agonistas. Taylor *et al.*<sup>5</sup> verificaram que o uso de  $\beta_2$ -agonistas produziu um aumento significativo da frequência cardíaca e um encurtamento do intervalo QT. De modo não significativo, identificaram uma redução da amplitude da onda T e relacionaram o seu uso a actividades ectópicas supraventriculares e ventriculares. O tratamento com prednisona não alterou significativamente a resposta cardiovascular. Por outro lado, concluíram que os efeitos bioquímicos agudos do uso de  $\beta_2$ -agonistas são maiores em doentes com tratamento prévio com corticóides e que o grau de hipocalcemia produzido pela interacção entre as drogas pode ter significância clínica nas condições hipoxémicas na obstrução aguda do fluxo aéreo.

Quanto às alterações ecocardiográficas, Uyan *et al.*<sup>6</sup> apontam para evidências de disfunção ventricular diastólica direita e esquerda e melhoria nos parâmetros de enchimento diastólico ventricular direito após o tratamento em crianças com asma.

Da mesma forma, Hirono *et al.*<sup>7</sup> mostraram que os índices diastólicos ventriculares esquerdos, mas não a função sistólica, encontravam-se deteriorados no grupo que fazia uso crónico de  $\beta_2$ -agonistas adrenérgicos.

In terms of severity, asthma can be classified according to the 2002 Brazilian Asthma Consensus<sup>1</sup> and GINA<sup>3</sup> as mild-intermittent, mild-persistent, moderate and severe. It is estimated that 60% of asthma cases are intermittent or mild-persistent, 25 to 30% moderate and 5 to 10% severe<sup>1</sup>.

Treatment of moderate to severe asthma involves the use of beta agonists and corticosteroid inhalers, which generate alterations additional to disease-caused ones. Del Rio-Navarro *et al.*<sup>4</sup> identified increased asthma-related morbidity and mortality, possibly due to excessive use of beta agonists.

Taylor *et al.*<sup>5</sup> showed that the use of beta agonists produced a significantly increased cardiac rate and a shortening of long QT syndrome. They identified a non-significant reduction in amplitude of the T wave and associated its use to supra-ventricular and ventricular ectopic activities. Treatment with prednisone did not significantly alter cardiovascular response. Further, this research showed that the acute biochemical effects stemming from beta agonist use are greater in patients with previous corticoid treatment and that the degree of hypokalaemia, produced by drug interaction, could have clinical significance on hypoxemic conditions in acute airflow obstruction.

In the area of echocardiograph abnormalities Uyan *et al.*<sup>6</sup> indicated evidence of right and left diastolic ventricular dysfunction and improvement of right diastolic filling parameters after asthmatic children received treatment.

Similarly, Hirono *et al.*<sup>7</sup> showed that left ventricular diastolic indicators, but not systolic function, were deteriorated in the groups with chronic use of adrenergic beta agonists.

Bagnato *et al.*<sup>8</sup> verificaram pelo Doppler que o VmaxE (velocidade máxima da onda E no fluxo tricúspide) era significativamente maior no grupo com asma brônquica. Além disso, viram que o tempo de aceleração pulmonar (TAP) nos grupos de asmáticos e de portadores de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), era diferente daquele em indivíduos saudáveis.

Chazam *et al.*<sup>9</sup> mostraram um aumento significativo na fracção de ejeção e do VCFM (velocidade máxima do encurtamento circunferencial).

Em relação à hipertensão arterial pulmonar (HAP), Sarac<sup>10</sup> demonstrou que o ecocardiograma com Doppler era o mais sensível e o menos invasivo método disponível para diagnóstico e acompanhamento de hipertensão arterial pulmonar em asmáticos. A graduação de hipertensão pulmonar pré-capilar segue o modelo proposto por Galie *et al.*<sup>11</sup>

A utilização de  $\beta$ 2-agonistas pode produzir hipocalémia decorrente da estimulação do receptor de membrana  $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ , que promove o influxo de potássio nas células. Além disso, o uso de altas doses de  $\beta$ 2-agonistas pode estar associado a arritmias cardíacas em doentes com obstrução crónica do fluxo aéreo, estando também implicado em alguns casos de morte súbita.<sup>12</sup>

Deste modo, é importante avaliar as alterações cardiovasculares nos asmáticos, a fim de identificar possíveis factores de risco. O objectivo deste trabalho é determinar a prevalência das alterações ecocardiográficas em doentes do ambulatório de asma do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) e correlacionar as alterações encontradas com a classificação de gravidade da asma.<sup>1,3</sup>

Bagnato *et al.*<sup>8</sup> used the Doppler technique to verify that peak velocity of early tricuspidal flow (VmaxE) was significantly higher in the group with bronchial asthma. Additionally, pulmonary acceleration time (PVAT) in the asthmatic groups and subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) was different to that of healthy individuals.

Chazam *et al.*<sup>9</sup> showed a significant increase in the ejection fraction and of maximal velocity of circumferential fibre shortening (VCFMax).

In terms of pulmonary arterial hypertension (PAH), Sarac<sup>10</sup> showed that echocardiogram with Doppler was the most sensitive and least invasive method available for diagnosis and monitoring of PAH in asthmatic patients. Graduation of pre-capillary pulmonary hypertension followed the model proposed by Galie *et al.*<sup>11</sup>.

Use of beta agonists can produce hypokalaemia following stimulation of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$  receptor membrane –  $\text{ATPase}$ , which promotes potassium influx to cells. Additionally, high dosage of beta agonists can be associated to cardiac arrhythmias in patients with chronic obstruction of airflow; thus also implicated in some cases of sudden death<sup>12</sup>.

It is important, therefore, to evaluate cardiovascular abnormalities in asthmatics in order to identify possible risk factors. The aim of this study was to determine the prevalence of echocardiograph abnormalities in asthmatic outpatients at HUGG and correlate abnormalities found to severity of asthma.<sup>1,3</sup>

## Metodologia

Trata-se de um estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG. Foram seleccionados, de forma consecutiva, 100 adultos de ambos os sexos atendidos no ambulatório de asma da disciplina Cardiopulmonar do HUGG da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, com diagnóstico de asma.<sup>1,3</sup> Foram excluídos os doentes com idade inferior a 15 anos e superior a 75 e aqueles que realizaram os exames com mais de 30 dias de diferença.

Para participar no estudo, os indivíduos preencheram um formulário de consentimento livre e esclarecido e receberam solicitação de exame de prova de função pulmonar, ECG e ECO.

Os métodos de avaliação realizados foram:

1 – Revisão de prontuário, buscando por dados de doença prévia ou concomitante, medicamentos em uso regular, tratamento anterior para a asma, tratamento recomendado pelo serviço, tempo de asma, etc.

2 – Avaliação da função pulmonar, realizada com espirógrafo de fole, computadorizado, empregando a versão 4.0 do programa Spiromatic. As variáveis pesquisadas, obtidas da manobra de capacidade vital forçada, foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEMS), relação VEMS/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF25-75%), tempo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (TEF25-75%), pico de fluxo expiratório (PFE) e fluxos expiratórios forçados a 50% e 75% da CVF (FEF50-75%). Os valores previstos foram os de Knudson *et al.*<sup>13</sup> As técnicas de exame e mensuração são as recomendadas pelo Consenso Brasileiro,<sup>1</sup> GINA<sup>3</sup> e pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS).<sup>14,15</sup> A classificação do tipo e do grau de distúrbio ventilatório, assim como o

## Methods

This transversal study was approved by the HUGG Research Ethics Committee. A hundred male and female adults diagnosed with asthma and attending the out-patient unit at HUGG were selected<sup>1,3</sup>. Patients aged below 15 years and above 75 years were excluded from the study, as well as those who underwent tests more than 30 days apart.

Patients filled in a consent form to take part in the study and were referred for lung function test, ECG and ECO.

Evaluation methods used were the following:

1 – Review of clinical record to find details of previous or associated disease, medicines in regular use, previous treatment for asthma, treatment recommended by the department, period of asthma, etc.

2 – Evaluation of lung function with spirometry using Spiromatic version 4.0 software. Values derived from the forced vital capacity technique were Forced Vital Capacity (FVC), Forced Expiratory Volume in one second (FEV1), the FEV1/FVC ratio, Forced Expiratory Volume between 25 and 75% of FVC (FEV-25-75), Forced Expiratory Time between 25 and 75% of FVC (FET-25-75), Peak Expiratory Flow (PEF) rate and Forced Expiratory Flow of 25 to 75% of FVC (FEF 50-75%). Predicted values were those of Knudson *et al.*<sup>13</sup>. Test and measurement methods were as recommended by the Brazilian Consensus<sup>1</sup>, GINA<sup>3</sup> and the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)<sup>14, 15</sup>.

Classification of type and degree of ventilatory disturbance, as well as criteria of positive bronchodilator test, were those recom-



critério de prova broncodilatadora positiva, são os recomendados pela ATS/ERS.<sup>14,15</sup> Desta forma, os doentes foram classificados em três grupos: asma leve, moderada e grave.

3 – ECO uni e bidimensional com Doppler no aparelho “HP Somos 100CF”, realizado em decúbito dorsal e semidecúbito lateral esquerdo.<sup>16</sup> Foram considerados os critérios de normalidade segundo Febiger.<sup>16</sup>

Foram avaliadas a pressão média da arterial pulmonar (PMAP) e a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP).<sup>11,17,18</sup> A classificação da HAP segue o proposto por Galie *et al.*<sup>11</sup>

Os exames foram realizados por profissionais experientes do próprio ambulatório do HUGG, e os laudos de cada tipo de exame foram dados por um mesmo examinador.

A estatística descritiva foi feita pela mediana e pelos percentis 25 e 75%. Em razão da natureza das variáveis, confirmada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, foram empregados testes não paramétricos. O teste do qui-quadrado foi empregado para as variáveis categóricas e os testes de Kruskal-Wallis para as contínuas, sendo o contraste realizado pelo teste de Student-Newman-Keuls. O nível de significância de 5% foi estabelecido para rejeição da hipótese de nulidade ou igualdade ( $\alpha=0,05$ ), em teste bicaudal.

Foram usados o MS Excel 2003®<sup>19</sup> e o GraphPad InStat®<sup>20</sup>.

## Resultados

As características da amostra estão resumidas no Quadro I. Pelo facto de nem todos os dados estarem disponíveis nos prontuários avaliados, foi necessário explicitar o tamanho amostral para cada parâmetro apresentado. Houve predomínio do sexo feminino em rela-

mended by ATS/ERS<sup>14,15</sup>. The patients were thus classified into light, moderate and severe asthma groups.

2 – Uni and bi-dimensional ECO with Doppler using an HP Somos 100CF were carried out on dorsal decubitus and left-lateral semi-decubitus<sup>16</sup>. Normality criteria were those of Febiger<sup>16</sup>.

Average pulmonary artery pressure and systolic pulmonary artery pressure were measured<sup>11,17,18</sup>. PAH classification was in line with proposals by Galie *et al.*<sup>11</sup>.

The tests were undertaken by experienced professionals in the HUGG out-patients department and results of each type of test were provided by the same evaluator.

Statistical analysis was made using median and 25 and 75 percentiles. Due to the nature of these variables, corroborated by the Kolmogorov-Smirnov test, non-parametric tests were employed. The chi-square test was used for variable categories and the Kruskal-Wallis tests for continuous, with contrast made with the Student-Newman-Keuls test. Level of significance of 5% was established by rejection of the nullity or equality hypothesis in bi-caudal test.

MS Excel 2003®<sup>19</sup> and GraphPad InStat®<sup>20</sup> were used to process data.

## Results

Characteristics of the sample are summarised in Table I. As none of the data was to be found in clinical records studied, it was necessary to itemise the sample size for each parameter presented.

There were more females than males in all the groups as follows: 13:3 (81.3%) in light asthma, 24:11 (68.6%) in moderate asthma

Quadro I – Características da amostra estudada

Variável	Teste	Leve n = 16 (18,4%)	Moderada n = 35 (40,2%)	Grave n = 36 (41,4%)
		Mediana (p.25% e p.75%)	Mediana (p.25% e p.75%)	Mediana (p.25% e p.75%)
Idade (anos)	p=0,0230*	n= 16/16 (100,%)	n= 35/35 (100,%)	n= 36/36 (100,%)
		41,0 (25,5 – 47,0)	44,0 (33,0 – 52,75)	49,0 (40,0 – 62,0)
		n= 10/16 (62,5%)	n= 27/35 (77,1%)	n= 29/36 (80,6%)
Tempo de doença (anos)	p=0,0068*	15,5 (2,0 – 36,0)	13,0 (7,5 – 28,5)	33,0 (17,0 – 50,0)
		n= 9/16 (56,3%)	n= 23/35 (65,7%)	n= 28/36 (77,8%)
		52,0 (31,0 – 55,0)	49,0 (33,0 – 55,5)	49,0 (31,8 – 65,0)
Tempo de tratamento no HUGG (meses)	p=0,9618			
Tabagismo	p=0,2317	2/16 (12,5%)	6/35 (17,1%)	9/36 (25,0%)
HAS	p=0,0386*	n= 5/16 (31,3%)	n= 22/35 (62,9%)	n= 24/36 (66,7%)
		0/5 (0,0%)	5/22 (22,7%)	10/24 (41,7%)
		n= 9/16 (56,3%)	n= 19/35 (54,3%)	n= 22/36 (61,1%)
PAS (mmHg)	p=0,0850	110,0 (110 – 110)	120,0 (110 – 130)	130,0 (120 – 148,5)
		n= 5/16 (31,3%)	n= 30/35 (85,7%)	n= 32/36 (88,9%)
		97,0 (97,0 – 98,0)	97,0 (96,0 – 98,0)	96,0 (94,5 – 97,0)
SaO <sub>2</sub> (%)	p=0,0091*			

\* teste estatisticamente significativo (p&lt;0,05).

HAS – Hipertensão arterial sistémica; PAS – Pressão arterial sistólica; SaO<sub>2</sub> – Saturação de oxigénio; HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

ção ao masculino em todos os grupos, na proporção de: 13:3 (81,3%) na asma leve, 24:11 (68,6%) na asma moderada e 28:8 (77,8%) na asma grave. Não houve, porém, diferença entre os grupos (p=0,5380).

Em relação à idade, foi verificada uma diferença estatisticamente significativa entre os graus grave e leve. Na asma grave, os doentes apresentaram um maior tempo de doença, com diferença estatisticamente significativa em relação aos outros grupos.

O tabagismo, definido como uma carga tabágica de mais de 5 maços/anos, foi encontrado em 19,5% (17/87) dos doentes. E não foi sig-

and 28:8 (77.8%) in severe asthma. There was, nevertheless, no difference between the groups (p=0.5380).

In relation to age, significant statistical difference was found between severe and light forms of disease. In severe asthma, patients presented a longer disease period, with significant statistical difference in relation to the other groups.

Some 19.5% (17/87) of subjects were heavy smokers, defined as more than 5 pack/years. There was no significant difference between this and other groups, as seen in Table I.

Table I – Characteristics of studied samples

Variable	Test	Light n = 16 (18.4%)	Moderate n = 35 (40.2%)	Severe n = 36 (41.4%)
		Median (p.25% and p.75%)	Median (p.25% and p.75%)	Median (p.25% and p.75%)
Age (years)	p=0.0230*	n= 16/16 (100.%) 41.0 (25.5 – 47.0)	n= 35/35 (100.%) 44.0 (33.0 – 52.75)	n= 36/36 (100.%) 49.0 (40.0 – 62.0)
Duration of disease (years)	p=0.0068*	n= 10/16 (62.5%) 15.5 (2.0 – 36.0)	n= 27/35 (77.1%) 13.0 (7.5 – 28.5)	n= 29/36 (80.6%) 33.0 (17.0 – 50.0)
Time of treatment in HUGG (months)	p=0.9618	n= 9/16 (56.3%) 52.0 (31.0 – 55.0)	n= 23/35 (65.7%) 49.0 (33.0 – 55.5)	n= 28/36 (77.8%) 49.0 (31.8 – 65.0)
Smoking	p=0.2317	2/16 (12.5%)	6/35 (17.1%)	9/36 (25.0%)
SAH	p=0.0386*	n= 5/16 (31.3%) 0/5 (0.0%)	n= 22/35 (62.9%) 5/22 (22.7%)	n= 24/36 (66.7%) 10/24 (41.7%)
SAP (mmHg)	p=0.0850	n= 9/16 (56.3%) 110.0 (110 – 110)	n= 19/35 (54.3%) 120.0 (110 – 130)	n= 22/36 (61.1%) 130.0 (120 – 148.5)
SaO <sub>2</sub> (%)	p=0.0091*	n= 5/16 (31.3%) 97.0 (97.0 – 98.0)	n= 30/35 (85.7%) 97.0 (96.0 – 98.0)	n= 32/36 (88.9%) 96.0 (94.5 – 97.0)

\* statistically significant test (p&lt;0.05).

SAH – Systemic Arterial Hypertension; SAP – Systolic Arterial Pressure; SaO<sub>2</sub> – Oxygen saturation; HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

nificativamente diferente entre os grupos, conforme Quadro I.

Foi encontrada hipertensão arterial sistémica (HAS) em 15/51 (29,4%), principalmente no grupo de asma grave (41,7%).

A média de idade nos doentes com história de hipertensão foi significativamente maior ( $54,67 \pm 13,937$  anos, IC95% 46,95 a 62,38,  $p=0,0102$ ) do que nos que não apresentaram história de HAS ( $42,68 \pm 15,250$ , IC95% 37,87 a 47,49).

Deste modo, com exceção de idade, tempo de asma e SaO<sub>2</sub>, não foram identificadas diferen-

Systemic arterial hypertension was found in 15/51 (29.4%), mainly in the severe asthma group (41.7%)

The average age of patients with a history of hypertension was significantly greater ( $54.67 \pm 13.937$  years, CI95% 46.95 to 62.38,  $p=0.0102$ ) than in those who not presenting a history of systemic arterial hypertension ( $42.68 \pm 15.250$ , CI95% 37.87 to 47.49).

Thus, with the exception of age, period of asthma and SaO<sub>2</sub>, no significant statistical differences ( $p>0.05$ ) were identified for the



ças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) para os parâmetros referidos, quando comparados ao grau da asma (Quadro I).

Os achados ecocardiográficos, classificados pelo grau de asma, estão resumidos no Quadro II.

### Asma leve

Identificámos insuficiência valvar em 6/16 (37,5%), na asma leve; dentre elas, insuficiência mitral leve em 2/6 (33,3%), insuficiência tricúspide leve em 3/6 (50%) e insuficiência tricúspide leve a moderada em 1/6 (16,7%).

### Asma moderada

Identificámos insuficiência valvar em 21/35 (60,0%); dentre elas, insuficiência tricúspide (IT) leve em 14/21 (66,7%), IT leve à moderada em 2/21 (9,5%), insuficiência mitral (IM) leve em 2/21 (9,5%), IT moderada em um caso (4,8%), IT leve associada a insuficiência aórtica leve e IM leve em 1/20 (4,8%) e, finalmente, IT leve associada a insuficiência mitral leve a moderada em 1/21 (4,8%).

### Asma grave

Identificámos insuficiência valvar em 16/36 (44,4%); dentre elas, insuficiência tricúspide leve em 7/16 (43,8%), IT leve associado a insuficiência mitral em 3/16 (18,8%) e IM leve em 2/16 (12,5%). Identificámos, ainda, um caso de insuficiências mitral, tricúspide e aórtica em grau leve associadas (6,3%), uma insuficiência tricúspide moderada (6,3%), uma insuficiência mitral e aórtica leve (6,3%) e, finalmente, um caso de IT leve à moderada (6,3%).

Encontrámos diferença estatisticamente significativa entre a razão da onda E e da onda A

abovementioned parameters when compared to the degree of asthma (Table I).

Echocardiograph results, classified according to degree of asthma, are outlined in Table II.

### Light asthma

Here we found valvular insufficiency in 6/16 (37.5%), among these, light mitral insufficiency in 2/6 (33.3%), light tricuspid insufficiency in 3/6 (50%) and light to moderate tricuspid insufficiency in 1/6 (16.7%).

### Moderate asthma

Here we found valvular insufficiency in 21/35 (60.0%), among these, light tricuspid insufficiency (TI) in 14/21 (66.7%), light to moderate TI in 2/21 (9.5%), light mitral insufficiency in 2/21 (9.5%), moderate TI in one patient (4.8%), light TI associated to light aortic insufficiency and light mitral insufficiency in 1/20 (4.8%) and, lastly, light TI associated to light to moderate mitral insufficiency in 1/21 (4.8%).

### Severe asthma

Here we identified valvular insufficiency in 16/36 (44.4%), among these, light TI in 7/16 (43.8%), light TI associated to mitral insufficiency in 3/16 (18.8%) and light mitral insufficiency in 2/16 (12.5%). Additionally, we confirmed a case of mitral, tricuspid and aortic insufficiencies associated to light degree (6.3%), a moderate TI (6.3%), a light mitral and aortic insufficiency (6.3%) and lastly a case of light to moderate TI (6.3%). We also found significant statistical difference between the E wave and A wave ratio

Quadro II – Parâmetros ecocardiográficos

Variável	Teste	Leve n = 16 (18,4%)	Moderada n = 35 (40,2%)	Grave n = 36 (41,4%)
Fração de ejeção	p=0,6268	Mediana = 73,0 (p25%=68,0 e p75%=76,3)	Mediana = 75,0 (p25%=71,0 e p75%=79,5)	Mediana = 69,5 (p25%=61,3 e p75%=77,0)
Encurtamento (D%)	p=0,2264	Mediana = 42,0 (p25%=38,0 e p75%=44,3)	Mediana = 44,0 (p25%=41,0 e p75%=48,8)	Mediana = 42,5 (p25%=38,8 e p75%=46,5)
Vcmf	p=0,7428	Mediana = 1,4 (p25%=1,4 e p75%=1,7)	Mediana = 1,5 (p25%=1,4 e p75%=1,7)	Mediana = 1,6 (p25%=1,4 e p75%=1,7)
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	p=0,7568	Mediana = 2,7 (p25%=2,4 e p75%=3,2)	Mediana = 2,6 (p25%=2,3 e p75%=3,4)	Mediana = 3,0 (p25%=2,3 e p75%=3,9)
E/A	p=0,0322 *	Mediana = 1,53 (p25%=1,28 e p75%=1,75)	Mediana = 1,40 (p25%=1,14 e p75%=1,62)	Mediana = 1,17 (p25%=0,83 e p75%=1,50)
E/A (<1,0)	p=0,0296 * ☆	2/15 = 13,3%	7/34 = 20,6%	14/35 = 40,0%
Espessamento SIV	p=0,6060	Mediana = 63,00 (p25%=52,5 e p75%=88,5)	Mediana = 68,00 (p25%=61,0 e p75%=83,50)	Mediana = 63,50 (p25%=54,00 e p75%=75,00)
Espessamento PPVE	p=0,0150 *	Mediana = 90,50 (p25%=72,5 e p75%=104,0)	Mediana = 83,00 (p25%=72,25 e p75%=100,0)	Mediana = 72,50 (p25%=60,00 e p75%=87,00)
Fluxo pulmonar: TA (seg)	p=0,4231	Mediana = 0,100 (p25%=0,09 e p75%=0,120)	Mediana = 0,120 (p25%=0,090 e p75%=0,140)	Mediana = 0,110 (p25%=0,090 e p75%=0,120)
PSAP (mmHg)	p=0,7525	Mediana = 27,50 (p25%=25,8 e p75%=28,0)	Mediana = 24,00 (p25%=20,5 e p75%=28,5)	Mediana = 25,00 (p25%=22,00 e p75%=29,0)
PMAP (mmHg)	p=0,9775	Mediana = 33,00 (p25%=25,00 e p75%=37,0)	Mediana = 30,50 (p25%=22,5 e p75%=40,75)	Mediana = 29,50 (p25%=28,00 e p75%=36,0)
Hipertensão pulmonar leve	p=0,5987 ☆	2/9 = 22,2%	5/18 = 27,8%	3/9 = 33,3%
Hipertensão pulmonar moderada	p=0,6089 ☆	3/9 = 33,3%	4/18 = 22,2%	4/9 = 44,4%
Hipertensão pulmonar grave	p=0,1947 ☆	0/9 = 0,0%	3/18 = 16,7%	0/9 = 0,0%
Insuficiência tricúspide leve / moderada	p=0,8309 ☆	4/16 = 25,0%	19/35 = 54,3%	13/36 = 36,1%

\* teste estatisticamente significativo (p&lt;0,05).

☆ Teste qui-quadrado para tendência.

Vcmf – Velocidade máxima do encurtamento circunferencial; E/A – Relação onda E / Onda A; SIV – Septo interventricular; PPVE – Parede posterior do ventrículo esquerdo  
TA – Tempo de aceleração; PSAP – Pressão sistólica da artéria pulmonar; PMAP – Pressão média da artéria pulmonar

(E/A) no grupo de doentes com asma leve e asma grave (Quadro III). Ainda em relação ao índice E/A, investigámos se ele se encontrava <1,0, o que indicaria sinal de alteração do relaxamento (disfunção diastólica). De modo geral, em 26,4% (23/87) dos doentes encontramos essa alteração, sendo que nos grupos leve, moderado e grave, temos, respectivamente,

(E/A) in the group of patients with light and severe asthma. (Table III). In relation to the E/A index, we investigated whether it was <1.0, which would indicate alteration in relaxation (diastolic dysfunction). In general we found this alteration in 26.4% (23/87) of patients, existing in the light, moderate and severe groups, respectively, 2/15 (13.3%),

Table II – Echocardiograph parameters

Variable	Test	Light n = 16 (18.4%)	Moderate n = 35 (40.2%)	Severe n = 36 (41.4%)
Ejection fraction	p=0.6268	Median = 73.0 (p25%=68.0 and p75%=76.3)	Median = 75.0 (p25%=71.0 and p75%=79.5)	Median = 69.5 (p25%=61.3 and p75%=77.0)
Shortening (D%)	p=0.2264	Median = 42.0 (p25%=38.0 and p75%=44.3)	Median = 44.0 (p25%=41.0 and p75%=48.8)	Median = 42.5 (p25%=38.8 and p75%=46.5)
VCFMax	p=0.7428	Median = 1.4 (p25%=1.4 and p75%=1.7)	Median = 1.5 (p25%=1.4 and p75%=1.7)	Median = 1.6 (p25%=1.4 and p75%=1.7)
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	p=0.7568	Median = 2.7 (p25%=2.4 and p75%=3.2)	Median = 2.6 (p25%=2.3 and p75%=3.4)	Median = 3.0 (p25%=2.3 and p75%=3.9)
E/A	p=0.0322 *	Median = 1.53 (p25%=1.28 and p75%=1.75)	Median = 1.40 (p25%=1.14 and p75%=1.62)	Median = 1.17 (p25%=0.83 and p75%=1.50)
E/A (<1.0)	p=0.0296 * ☆	2/15 = 13.3%	7/34 = 20.6%	14/35 = 40.0%
IVS thickening	p=0.6060	Median = 63.00 (p25%=52.5 and p75%=88.5)	Median = 68.00 (p25%=61.0 and p75%=83.50)	Median = 63.50 (p25%=54.00 and p75%=75.00)
LVPW thickening	p=0.0150 *	Median = 90.50 (p25%=72.5 and p75%=104.0)	Median = 83.00 (p25%=72.25 and p75%=100.0)	Median = 72.50 (p25%=60.00 and p75%=87.00)
Pulmonary airflow AT (seconds)	p=0.4231	Median = 0.100 (p25%=0.09 and p75%=0.120)	Median = 0.120 (p25%=0.090 and p75%=0.140)	Median = 0.110 (p25%=0.090 and p75%=0.120)
PASP (mmHg)	p=0.7525	Median = 27.50 (p25%=25.8 and p75%=28.0)	Median = 24.00 (p25%=20.5 and p75%=28.5)	Median = 25.00 (p25%=22.00 and p75%=29.0)
PAAP (mmHg)	p=0.9775	Median = 33.00 (p25%=25.00 and p75%=37.0)	Median = 30.50 (p25%=22.5 and p75%=40.75)	Median = 29.50 (p25%=28.00 and p75%=36.0)
Light pulmonary hypertension	p=0.5987 ☆	2/9 = 22.2%	5/18 = 27.8%	3/9 = 33.3%
Moderate pulmonary hypertension	p=0.6089 ☆	3/9 = 33.3%	4/18 = 22.2%	4/9 = 44.4%
Severe pulmonary hypertension	p=0.1947 ☆	0/9 = 0.0%	3/18 = 16.7%	0/9 = 0.0%
Tricuspid insufficiency light / moderate	p=0.8309 ☆	4/16 = 25.0%	19/35 = 54.3%	13/36 = 36.1%

\* statistically significant test (p&lt;0.05).

☆ Chi-square test for VCFMax tendency

VCFMax – maximal velocity of circumferential fibre shortening; E/A – E / A Wave ratio; IVS- Interventricular Septum; LVPW – Left Ventricular Posterior Wall; AT – Acceleration Time; PASP – Pulmonary Artery Systolic Pressure; PAAP – Pulmonary Artery Average Pressure

2/15 (13,3%), 7/34 (20,6%) e 14/35 (40,0%). Não encontramos associação estatisticamente significativa (p=0,0738) entre o grau da asma e relação E/A <1,0, mas verificámos uma tendência estatisticamente significativa de que a evolução dos graus da asma está directamente relacionada com o desfecho (p=0,0296).

7/34 (20,6%) and 14/35 (40,0%). We encountered no significant statistical association (p=0,0738) between the degree of asthma and the E/A <1.0, but we found a statistically statistical trend for the evolution of degrees of asthma to be directly related to this conclusion (p=0,0296).

Na amostra, 43/87 doentes (49,4%) apresentaram algum tipo de insuficiência valvar, sendo a mais frequente a insuficiência tricúspide leve (isolada) com 27,6% (24/87) de prevalência, correspondendo a 55,8% dentre os que apresentaram alguma insuficiência. Aqueles com IT leve são encontrados, com maior frequência, na asma moderada (58,3%).

Não verificámos uma tendência estatisticamente significativa, relacionando o grau da doença com um maior ou menor número de casos de IT (Quadro II).

### Discussão

As avaliações dos exames ecocardiográficos demonstram um conjunto de alterações nos doentes em tratamento ambulatorial regular para asma. Apesar de alguns achados serem mais frequentes nos classificados como asma grave,<sup>1,3</sup> devemos levar em consideração aspectos importantes nesse subgrupo, um dos quais seria a idade. Neste caso, verificamos uma tendência estatisticamente significativa de aumento da média de idade, acompanhando a evolução da doença. O grupo com asma grave apresenta, para a idade, IC95% de 44,7 a 55,3 anos. Em contrapartida, a população classificada como asma leve apresenta IC95% de 29,2 a 45,9 anos. Relacionado com este dado, podemos inferir, também, que a maior frequência de HAS encontrada no grupo grave (41,7%) possa estar associada à idade avançada, já que houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias de idade nos hipertensos, em relação aos não hipertensos. Ademais, temos uma maior possibilidade de ocorrência de outras doenças cardiovasculares à medida que a idade aumenta. Deste modo, a inferência de que alguns achados encontrados no ecocardiograma possam estar isolada-

In the study's sample, 43/87 patients (49.4%) presented some type of valvular insufficiency, with the most frequent light TI (isolated) with a rate of 27.6% (24/87), corresponding to 55.8% of those presenting some insufficiency. Those with light TI were found to have the greatest occurrence of moderate asthma; 58.3%.

We did not find any significant statistical tendency relating degree of illness to fewer or greater cases of TI (Table II).

### Discussion

Study of echocardiograph tests revealed a range of abnormalities in our patients receiving regular out-patient treatment for asthma. Despite some findings being more common in those classified with severe asthma, we have to take into consideration important aspects of this sub-group, one of which is age. In this case, we found a statistically significant trend towards increased mean age, together with progress of the disease.

The group with severe asthma presented CI95% of 44.7 to 55.3 years. In contrast, the population classified with light asthma presented CI95% of 29.2 to 45.9 years. In line with this finding, we can also infer that the greater frequency of systemic arterial hypertension found in the severe group (41.7%) could be associated to advanced age, as there are already significant statistical differences between the age means of hypertensive and non-hypertensive subjects.

Additionally, there is more possibility of occurrence of other cardiovascular diseases as age increases. Thus, the inference that some echocardiogram results could have an isolated relation to asthma could be compro-

mente relacionadas com a asma pode ficar comprometida. Por outro lado, estes achados nos asmáticos justificam a sua investigação rotineira, com a finalidade de diagnosticar, precocemente, alguma complicação possível.

Além da idade avançada, o grupo com asma grave apresenta maior tempo de doença, com diferença média de, aproximadamente, 13 anos entre eles.

Encontramos insuficiência tricúspide em 36/87 (41,4%), sendo apenas 11,1% (4/36) no grupo leve, enquanto os outros 88,9% são representados pelos casos moderado e grave. Este dado poderia ser um sinal indirecto de HAP (regurgitação tricúspide).

Da mesma forma que Uyan *et al*<sup>6</sup> apontam para evidências de disfunção diastólica direita e esquerda, também observamos uma tendência estatisticamente significativa na relação E/A <1, o que pode sugerir, de forma indirecta, a HAP, confirmando o que sugerem Bagnato *et al*.<sup>8</sup>

Em relação a HAP, o ecocardiograma bidimensional transtorácico com Doppler é o método não invasivo mais sensível para a sua investigação, como afirmou Sarac,<sup>10</sup> além de ser um instrumento valioso para a exclusão de causas cardíacas associadas. Além da medida estimada da pressão da artéria pulmonar, outros achados sugestivos que corroboram o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar são: aumento de câmaras direitas, insuficiência tricúspide e movimento paradoxal do septo interventricular. Em fase mais avançada da doença, pode haver diminuição da complacência do ventrículo esquerdo. A partir destes achados, uma vez confirmada a hipótese de HAP através do ecocardiograma, deve-se caminhar para a avaliação complementar destes doentes, com o intuito de esclarecer a sua etiologia.

O estudo mostrou uma frequência de 10/36 (27,8%) de HAP leve, 11/36 (30,55%) de

mised. On the other hand, these findings in non-asthmatic patients justify routine investigation aiming at early diagnosis of possible complications.

In addition to advanced age, the group with severe asthma presented a longer period of disease with an average difference of approximately 13 years between them.

We found tricuspid insufficiency in 36/87 (41.4%), with just 11.1% (4/36) in the light group, while the other 88.9% are represented by moderate and severe cases. This finding could be a sign of pulmonary arterial hypertension.

In the same manner that Uyan *et al*<sup>6</sup> highlighted evidence of right and left diastolic dysfunction, we also observed a significant statistical tendency in the E/A relation <1, which could indirectly suggest pulmonary arterial hypertension, as confirmed by Bagnato *et al*.<sup>8</sup>

In relation to PAH, trans-thoracic bi-dimensional echocardiogram with Doppler is the most sensitive non-invasive investigation tool, as confirmed by Sarac<sup>10</sup>, in addition to being a valuable method for exclusion of associated cardiac factors. Further to estimated measurement of pulmonary arterial pressure, other findings confirming diagnosis of pulmonary arterial hypertension are an increase in right-side chambers, tricuspid insufficiency and paradoxical movement of the interventricular septum. In the most advanced state of disease there can be diminution of left ventricle complacency. With these findings, once PAH is confirmed through echocardiogram, these patients must undergo complementary tests to clarifying their aetiology.

The study shows a rate of light PAH of 10/36 (27.8%), 11/36 (30.55%) of moderate PAH



moderada e 3/36 (8,33%) de grave, totalizando 24/36 (66,7%) dos doentes com algum grau de HAP. Destes, há uma alta prevalência de HAP na asma grave (Quadro II). Este grupo apresenta idade avançada, o que pode influenciar na PMAP, juntamente com o índice de massa corpórea, o qual pode estar elevado sem representar HAP.<sup>17</sup> A HAP grave foi encontrada apenas no grupo da asma moderada, sendo que, neste grupo, dos 18 doentes que tiveram PMAP calculada, 12 apresentaram algum grau de HAP (66,7%). Na asma grave, apresentaram HAP 7/9 (77,8%) e na asma leve 5/9 (55,6%). Deste modo, verificamos a importância do tratamento o mais precoce possível. Em semelhança a Chazam *et al.*,<sup>9</sup> também encontramos um aumento do VCMF; porém, o mesmo não ocorreu com a fracção de ejeção, em que foi verificada uma queda em função do grau da asma.

Podemos concluir que o ECO pode detectar alterações precoces nos asmáticos, da mesma forma que ocorreu com o eletrocardiograma<sup>21</sup>. É importante um aumento da amostra para melhor avaliar possíveis diferenças entre os grupos. Há grande importância na medida da PMAP no diagnóstico da HAP.

and 3/36 (8.3%) of severe, totaling 24/36 (66.7%) of subjects with some degree of PAH. Of these, there is a high rate of PAH in severe asthma (Table II). This group presents advanced age, which could influence average pulmonary arterial pressure, together with body mass index, which could be high without representing PAH<sup>17</sup>. Severe PAH was only found in the group with moderate asthma. Of 12 of the 18 subjects in this group who had average pulmonary arterial pressure calculated presented some form of PAH (66.77%). In severe asthma, PAH was present in 7/9 (77.8%) and in light asthma 5/9 (55.6%). In this way, we show the importance of treatment as early as possible.

Similar to Chazam *et al.*,<sup>9</sup> we also found an increase in VCFMax, although this did not occur with the ejection fraction, which fell in relation to degree of asthma severity.

We can conclude that ECO can detect early abnormalities in asthmatics in the same way as electrocardiogram<sup>21</sup>. It is important to increase the sample population to allow better evaluation of possible differences between the groups. Measurement of average pulmonary arterial pressure is of great importance in diagnosing PAH.

## Bibliografia

1. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Jornal de Pneumologia 2002;28(Supl 1):S1-S28, 2002.
2. Upton MN, McConnachie A, Mcsharry C, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, *et al.* Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. British Medical Journal 2000; 321: 88-92.
3. Global Initiative for Asthma (GINA) – www.ginasthma.com, acessado em 14/03/2005 às 19:00.
4. Del Río-Navarro BE, Sienra-Monge JJ, Álvarez-Amador M, Reyes-Ruiz N, Arevalo-Salas A, Berber A. Serum potassium levels, CPK-MB and ECG in children suffering asthma treated with beclomethasone or

beclomethasone-salmeterol. Allergol et Immunopathol 2001;29(1):16-21.

5. Taylor DR, Wilkins GT, Herbison GP, Flannery EM. Interaction between corticosteroid and beta-agonist drugs. Biochemical and cardiovascular effects in normal subjects. Chest 1992;102(2):519-24.

6. Uyan AP, Uyan C, Ozyurek H. Assessment of right diastolic filling parameters by Doppler echocardiography. Pediatr Int [SI] 2003; 45(3):263-7.

7. Hirono O, Kubota I, Minamihaba O, *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with long-term oral beta2-adrenoceptor agonists. Am Heart J [SI] 2001; 142(6):E11.

8. Bagnato GF, Mileto A, Gulli S, *et al.* Non invasive assessment of cardiac function in patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Allergol Imminopathol (Madr)* 1999; 27(1): 5-10.
9. Chazan R, Jakubowska-Najnigier M, Liszewska-Pfejfer D, *et al.* Effect of salbutamol on left ventricular function and selected biochemical parameters in patients with bronchial asthma. *Pol Arch Med Wewn [SI]* 1994; 92(4): 299-305.
10. Sarac R. The effect of acute bronchospasm on pulmonary artery pressure. *Lijec Vjesn [SI]* 1991; 113 (11-12): 390-3.
11. Galie N, Manes A, Uguccioni L, *et al.* Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest [SI]* 1998;114:184-94.
12. Lipworth BJ, *et al.* Hypokalemic and ECG Sequelae of Combined Beta-Agonist/Diuretic Therapy. *Chest* 1990;98:811-5.
13. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, *et al.* Changes in the normal maximal expiratory flow volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-34.
14. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
15. American Thoracic Society. Epidemiology standardization project: recommended standardization procedure for pulmonary function testing. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (Suppl 2):55-88.
16. Febiger LE. *Echocardiography Harvey*. 5th Edition, EUA 1994.
17. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J Brás Pneumol* 2005; 31(Supl 2): S1-S8.
18. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *Ecocardiografia – Clínica Mayo*. 1997 – Ed. MEDSI.
19. Microsoft® Office Excel 2003 versão 11.6560.6568 SP2. Microsoft Office Professional Edição; USA, 2003.
20. GraphPad InStat versão 3.01 para Windows 95, Copyright 1992-1998. GraphPad Software Inc, San Diego California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com).
21. Mancini AL, Carvalho SRS, Crasto MCV *et al.* Alterações eletrocardiográficas em pacientes asmáticos. *Pulmão RJ* 2006; 15(2):70-4.
22. Harrison *et al.* *Medicina Interna*. Vol. II, Cap. 252:1539-45 – 15.ª Ed. 2002 – Ed. Guanabara Koogan.
23. Goodman e Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 28:551-68 – 10.ª Ed. – Ed. McGraw-Hill.