



# Asma Brônquica

## Tipos de Asma

### Asma Noturna

Muitos asmáticos apresentam exacerbação intermitente da doença durante a noite (asma relacionada ao sono). Acordam entre 3 e 4 h da manhã – (**Figura 1**) (1), com sibilância, dispnéia e tosse, que muitas vezes pode ser o único sintoma. Os sintomas noturnos contribuem para a privação do sono, sonolência diurna, fadiga e irritabilidade.

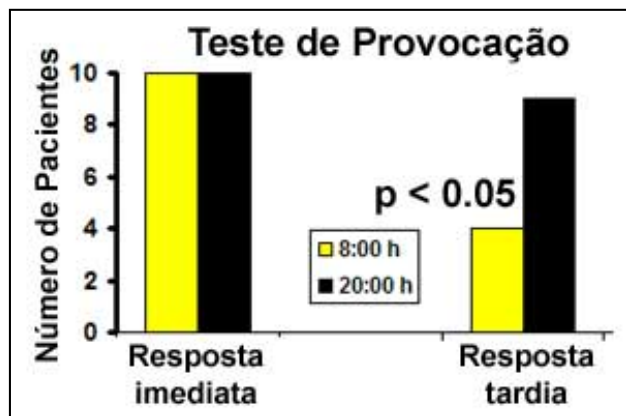


Muitos são os fatores que podem explicar a asma noturna, porém acordar à noite devido à asma significa doença malcontrolada. Asmáticos estáveis durante o dia pioram à noite. Turner-Warwick (2) estudou cerca de 7.729 pacientes ambulatoriais e constatou que 94% acordavam pelo menos uma noite por mês, 74% tinham sintomas de asma noturna, acordando-os pelo menos uma vez por semana, enquanto 39% acordavam toda noite. Cerca de 53% dos óbitos em asmáticos ocorrem no período noturno (3).

A cronobiologia é definida como uma ciência que quantifica e investiga mecanismos de estruturas temporais biológicas e a inclusão do tempo como um fator primordial nas investigações biológicas. Do ponto de vista cronobiológico, as condições fisiológicas e comportamentais de um organismo vivo mudam à medida que o tempo passa, percorrendo assim uma seqüência de estados que se repete periodicamente. Inclui o estudo dos ritmos biológicos como, por exemplo, as oscilações periódicas em variáveis biológicas e seus mecanismos (4). Cada ritmo biológico tem a sua periodicidade. O ritmo circadiano (*circa*, próximo; *dies*, dia) tem a periodicidade de cerca de  $24 \pm 4$  horas, e é por demais conhecida a sua influência em inúmeros eventos fisiológicos e em várias doenças (cronopatologia), incluindo-se os aspectos temporais da asma e a sua cronoterapêutica.

Do ponto de vista fisiológico, a caracterização da funcionalidade de um relógio biológico precisa muitas vezes ser inferida. Sabe-se, por exemplo, que a análise funcional pulmonar, mesmo em não-asmáticos, apresenta melhores resultados por volta das 16 h. Em contrapartida, verificam-se os piores valores entre 3 e 4 h da manhã (4). Na asma noturna, a responsividade brônquica está aumentada cerca de oito vezes, enquanto que em pacientes sem sintomas noturnos, somente duas vezes. Da mesma forma, a resistência das vias aéreas eleva-se progressivamente a partir de meia-noite até as primeiras horas da manhã. Os valores mais baixos do PFE, tanto em asmáticos como em normais, ocorrem nas primeiras horas da manhã. Os asmáticos apresentam valores mais baixos que os normais, indicando broncoconstrição. Clark e Hetzel (5) demonstraram que a variabilidade na função pulmonar existe tanto em asmáticos como em não-asmáticos. Todavia, a amplitude da variação é muito maior em asmáticos, devido à grande queda que ocorre no PFE às 4 h da manhã. Encontraram, em média, uma variabilidade diurna de 8% em indivíduos sem a doença e de 51% em asmáticos.

A responsividade brônquica não específica também aumenta à noite. Alguns estudos demonstraram que a responsividade à metacolina é maior durante a madrugada do que durante o período diurno. O aumento na responsividade pode ser tão severo que mesmo a inalação da solução salina utilizada como diluente pode determinar queda > 20% nos parâmetros de função pulmonar, quando a provocação é efetuada à noite (6).



Mohiuddin e Martin (7) avaliaram a resposta tardia da asma em dez pacientes após provocação alérgica às 8 h e 20 h, respectivamente. O teste de provocação efetuado durante a manhã determinou resposta tardia em 4 dos 10 pacientes. O mesmo teste às 20 h causou resposta tardia em 9 dos 10 pacientes, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Figura 2). O tempo decorrido entre a provocação e o início da resposta tardia foi de  $9,4 \pm 2,0$  h no teste efetuado pela manhã, contra  $3,1 \pm 0,3$  h à noite. A maior queda do  $VEF_1$  foi de  $32,8 \pm 5,6\%$  pela manhã e  $43,0 \pm 3,1\%$  à noite ( $p < 0,05$ ).

Martin *et al.* (8) analisaram a citologia do BAL obtido por broncofibroscopia em sete pacientes com asma noturna e compararam com o BAL de sete pacientes asmáticos sem sintomas noturnos. A contagem global de leucócitos não apresentava diferenças significativas às 16 h em ambos os grupos. Entretanto, às 4 h da manhã, importante alteração circadiana era evidenciada naqueles com asma noturna, com aumento no número total de leucócitos ( $24,0 \pm 7,0$  para  $41,1 \pm 9,9 \times 10^4$  células/ml -  $p < 0,05$ ), de neutrófilos ( $1,1 \pm 0,6$  para  $3,7 \pm 1,5 \times 10^4$  células/ml -  $p < 0,05$ ), de eosinófilos ( $0,5 \pm 0,1$  para  $1,7 \pm 0,7 \times 10^4$  células/ml -  $p < 0,05$ ), de linfócitos ( $7,0 \pm 2,0$  para  $10,8 \pm \times 10^4$  células/ml) e de células epiteliais. Em todos os pacientes com asma noturna ocorreu queda do PFE, que se correlacionava com as mudanças nas contagens de neutrófilos ( $r = 0,54$  -  $p < 0,05$ ), e de eosinófilos ( $r = 0,77$  -  $p < 0,05$ ). Os autores concluíram que os pacientes com asma noturna apresentam uma resposta inflamatória celular intensa durante a noite, que não é vista em outros asmáticos sem sintomas noturnos.

Kraft *et al.* (9,10) demonstraram que indivíduos com asma noturna apresentam aumento significativo no número de eosinófilos e linfócitos  $CD4^+$  ( $9,8$  células/ $mm^3$  versus  $1,5$  células/ $mm^3$ ) às 4 h da manhã. Estes achados não foram evidenciados em pacientes com asma não-noturna. O número de células  $CD4^+$  no tecido alveolar correlacionava-se negativamente com o percentual teórico previsto para o  $VEF_1$  às 4 h e positivamente com o número de eosinófilos no tecido alveolar. Estes resultados sugerem que a elevação do número de  $CD4^+$  nos alvéolos à noite pode contribuir para o recrutamento e ativação de eosinófilos, conduzindo a piora noturna da função pulmonar.

Associada à redução circadiana do calibre brônquico, ocorre a participação do sono, aumentando ainda mais a Rva, com piora adicional da função pulmonar. Ballard *et al.* (11) mediram a Rva em pacientes com asma noturna, de meia-noite às 6 h, durante uma noite, quando os pacientes eram mantidos acordados, e em outra noite quando dormiam. Em ambas as ocasiões, a Rva encontrava-se aumentada; todavia, o aumento era duas vezes maior quando os pacientes dormiam durante o exame. Os mesmos autores estudaram as mudanças dos volumes pulmonares durante o sono em pessoas com e sem asma. Seus resultados evidenciaram uma redução na CRF de 20% em normais e 41% em asmáticos, quando comparados aos valores medidos na posição supina em acordados. Postularam que esta queda nos volumes pulmonares durante o sono poderia ser fator de importância no desencadeamento da broncoconstrição noturna. Sabe-se que durante o sono ocorre inibição na atividade tônica da musculatura inspiratória (12), sendo que os músculos intercostais inspiratórios são mais afetados que os diafragmas. Esta redução é mais importante na fase REM do que na NREM. A inibição da atividade tônica inspiratória pode explicar em parte a redução do volume pulmonar durante o sono (13).

Outros fatores patogênicos ligados a exacerbações noturnas da asma podem ser relacionados:

- o cortisol que tem ação antiinflamatória brônquica, tem seu pico plasmático de manhã, com níveis baixos no período noturno (14);
- a adrenalina que relaxa a musculatura brônquica e inibe a liberação de histamina, tem seu pico de ação às 16 h com menor nível plasmático às 4 h da manhã (14);
- a variação circadiana na função dos receptores adrenérgicos, com *downregulation* dos  $\beta_2$  - receptores à noite em pacientes com asma noturna (15);
- o pico da histamina circulante às 4 h da manhã (14), correspondendo ao dobro do valor obtido às 16 h (não observado em não-asmáticos);
- os níveis significativamente maiores do  $\text{LTE}_4$  urinário à noite em pacientes com asma noturna, quando comparados aos níveis diurnos, são significativamente maiores em pacientes com asma noturna, quando comparados a pacientes sem asma noturna, ou com normais (16);
- a hipertonia vagal noturna determinando aumento do tônus brônquico (17,18);
- o aumento de superóxido, neutrófilos, linfócitos e eosinófilos no lavado broncoalveolar às 4 h da manhã (7,19), correlacionando-se com a queda do  $\text{VEF}_1$  no mesmo horário;
- os linfócitos e neutrófilos demonstram redução de 33% no número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos às 4 h, apresentando resposta alterada à infusão de isoproterenol, quando comparada à resposta das mesmas células obtidas por BAL às 16 h (15).
- a elevação importante da adenosina monofosfato cíclica (AMPC) às 4 h, com ciclo circadiano semelhante ao da adrenalina (14);
- a redução da temperatura corporal durante a noite, com conseqüente vasoconstrição e subseqüente resfriamento da mucosa das vias aéreas, determinando broncoespasmo (20,21);
- o contato prolongado com alérgenos do ácaro da poeira doméstica encontrados no leito do paciente;
- o contato diurno com alérgenos que não provocam resposta imediata, porém determinam resposta tardia.

No que concerne a genética, existem evidências que correlacionam a variante Gly-16 com o fenótipo da asma noturna. Nove polimorfismos do gene  $\beta_2$ -adrenoceptor foram descritos, dos quais dois são mais freqüentes, determinando mudanças de aminoácidos na suposta região extracelular N-terminal do gene:  $\beta_2$  AR-16 com substituição da arginina (Arg-16) pela glicina (Gly-16) e  $\beta_2$  AR-27 com substituição da glutamina (Gln-27) pelo ácido glutâmico (Glu-27). A variante Gly-16 está associada à asma grave, sendo também mais freqüente nos pacientes que apresentam asma noturna (22). A freqüência do alelo Gly-16 é de 80% em pacientes com asma noturna quando comparado com 52% em indivíduos asmáticos sem componente noturno

(7). Tanto o número como a função dos  $\beta$ 2-adrenoreceptores estão significativamente reduzidos em pacientes com asma noturna, no período de 16:00 h à 04:00 h, quando comparados a asmáticos sem asma noturna e a indivíduos normais (15).

Certos autores atribuem, ao decúbito supino e, conseqüente congestão pulmonar, uma participação no agravamento noturno da asma. Fisiologicamente mesmo durante o período diurno, certos parâmetros da ventilação modificam-se na posição supina, ocorrendo redução da complacência pulmonar, aumento da resistência das vias aéreas e aumento do volume de reserva expiratório (23).

Normalmente no ciclo circadiano ocorre uma queda da temperatura corporal durante a noite, com um concomitante resfriamento das vias aéreas, que tem sido questionado como uma causa potencial da asma noturna (24,25). Como a temperatura corporal cai aproximadamente 1°C durante o sono (26), Chen e Chai (27) investigaram este potencial mecanismo de broncoespasmo noturno, demonstrando que o ar administrado por máscara facial a 37°C e 100% de umidade relativa não prevenia o broncoespasmo, porém reduzia-o quando comparado a respiração do ar ambiente.

A asma e a apnéia do sono podem coexistir. Nestes pacientes, as manifestações da asma são mais severas, especialmente durante o sono. Em um estudo (28), o tratamento com CPAP (*continous positive airway pressure*) obteve importante melhora tanto da afecção do sono como da asma. O PFE medido tanto as 4 h como às 16 h obteve melhora significativa com a CPAP. Não existem relatos, entretanto, de melhora com a CPAP de pacientes com asma sem apnéia do sono (29).

### Informações Médicas Home

Design by Walter  
Serralheiro

[Início << Índice Tipos de Asma](#)  
[Anterior << Poluição Atmosférica e Asma Urbana](#)

[Próximo >> Asma e Refluxo Gastresofágico](#)

### Bibliografia:

01. Dethlefsen U, Reggas R. Ein neues therapieprinzip bei nechtlichen asthma. *Klin Med* 1985; 80:44.
02. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med* 1988; (suppl 1B):6.
03. Robertson CE, Rubinfeld AR, Bowej G. Deaths from asthma in Victoria: A 12-month study. *Med J Aust* 1990; 152:511.
04. Pincus DJ, Beam WR, Martin RJ. Chronobiology and chronotherapy of asthma. *Clin Chest Med* 1995; 16:699.
05. Clark TJ, Hetzel MR. Diurnal variation of asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71:87.
06. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:33.
07. Mohiuddin AA, Martin RJ. Circadian basis of the late asthmatic response. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1153.
08. Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR, et al. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:351.
09. Kreaft M, Djukanovic R, Wilson S et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1505.
10. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, et al. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Crit Care Med* 1999; 159:228.

11. Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, et al. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1990; 68:2034.
12. Ballard RD, Clover CW, White DP. Influence of non-REM sleep on inspiratory muscle activity and lung volume in asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:880.
13. D'Ambrosio CM, Mohsenin V. Sleep in asthma. *Clin Chest Med* 1998; 19:127.
14. Barnes P, FitzGerald G, Brown M, et al. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *N Engl J Med* 1980; 303:263.
15. Szefer SJ, Ando R, Cicutto LC. Plasma histamine, epinephrine, cortisol and leukocyte beta-adrenergic receptors in nocturnal asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49:59.
16. Bellia V, Bonamlo A, Cibella F et al. Urinary leukotriene E 4 in the assessment of nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:735.
17. Smolensky MH, D'Alonzo GE. Nocturnal asthma: mechanisms and chronotherapy. In: *Biological Rythms in Clinical and Laboratory Medicine* (Touitou Y, Haus E, eds). New York: Springer-Verlag, 1992:453.
18. Postma DS, Keyzer JJ, Löeterm HG et al. Influence of the parasympathetic and sympathetic nervous system on nocturnal bronchial obstruction. *Clin Sci* 1985; 69:251.
19. Jarjour NN, Calhoun WJ, Busse WW. Enhanced metabolism of oxygen radicals in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:905.
20. Chen WY, Horton DJ, Weiser PC. Airway obstruction induced by body cooling in asthmatics. *Physiology* 1977; 20:16.
21. Chen WY, Horton DJ. Airway obstruction in asthmatics induced by body cooling. *Scand J Respir Dis* 1978; 59:13.
22. Turki J, Pak J, Green SA et al. Genetic polymorphisms of the beta-2-adrenergic receptor in nocturnal and no nocturnal asthma. Evidence that Gly-16 correlates with nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995; 95:1635.
23. Behrakis PK, Baydur A, Jaeger MJ et al. Lung mechanics in sitting and horizontal body positions. *Chest* 1983; 83:643.
24. Chen WY, Horton DJ, Weiser PC. Airway obstruction induced by body cooling in asthmatics. *Physiology* 1977; 20:16.
25. Chen WY, Horton DJ. Airways obstruction in asthmatics induced by body cooling. *Sacbd J Respir Dis* 1978; 59:13.
26. Petersdorf RA. Disturbance of heat regulation. In: Wintrobe MM, Thorn GW, Adams RD, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1974.
27. Chen WY, Chai H. Airway cooling and nocturnal asthma. *Chest* 1982; 81:675.
28. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1502.
29. Martin RJ, Pak J. Nasal CPAP in nonapneic nocturnal asthma. *Chest* 1991; 100:1024.

**Informações Médicas**  
**Home**

Design by Walter  
Serralheiro

**Início << Índice Tipos de Asma**  
**Anterior << Poluição Atmosférica e Asma Urbana**

**Próximo >> Asma e Refluxo Gastresofagiano**