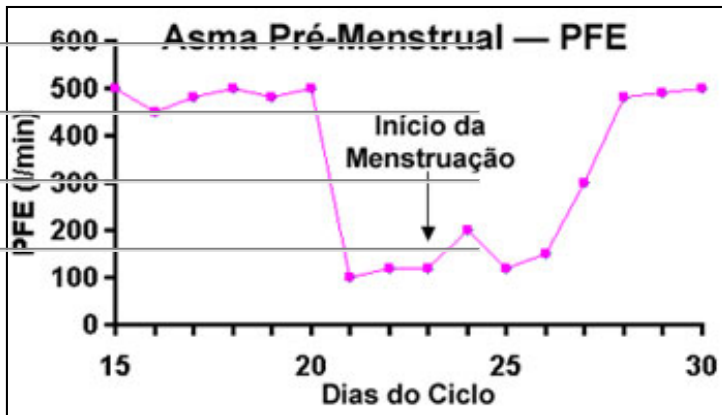


Asma Brônquica

Tipos de Asma

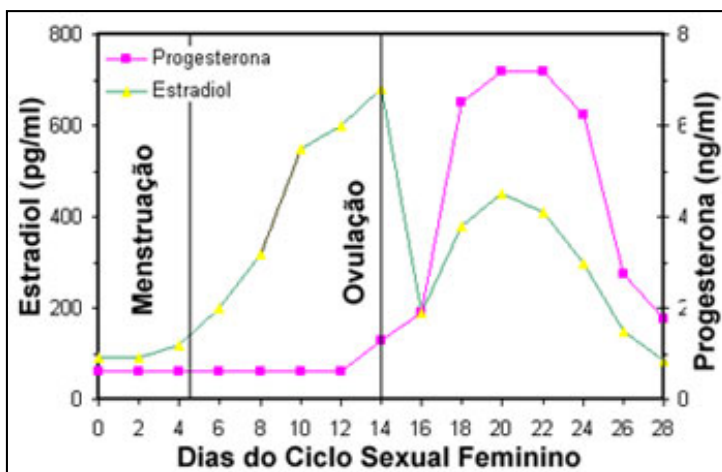
Asma Pré-menstrual

Entre os adultos, as mulheres de qualquer raça apresentam maior morbidade e mortalidade por asma, respondendo por 75% das internações hospitalares e 65% das visitas a serviços de emergência (1). A piora da asma com aumento na variabilidade do PFE se desenvolve no período de dois a cinco dias que antecede a menstruação (**Figura 1**) e acomete cerca de 30-40% das mulheres (1), tendo Frank (2) em 1931 introduzido o conceito de asma pré-menstrual. Na atualidade acredita-se que este tipo particular de asma ocorra em mulheres que já apresentem um certo grau de resistência aos corticóides.



Eliasson (3) analisando 632 pacientes admitidos devido à asma no período de um ano em um Hospital Universitário, encontrou em pacientes abaixo de dez anos predominância masculina com relação 1,9:1. Na faixa de 22 a 40 anos ocorreu predomínio do sexo feminino com relação 2,6:1. Entre 40 e 55 anos a relação era de 1,2:1 com preponderância do sexo feminino. Após os 55 anos esta relação elevava-se para 2,2:1. O autor concluiu que estas diferenças resultavam de alterações hormonais antes e após a puberdade.

Hanley (4) submeteu 102 pacientes com asma a um questionário avaliando a relação entre os sintomas de asma e o ciclo menstrual. Trinta e seis relataram piora por ocasião da menstruação, com redução significativa do PFE. Gibbs (5) em protocolo semelhante, medindo PFE duas vezes ao dia, detectou piora clínica e funcional em cerca de 40% das pacientes. Um estudo prospectivo com 182 mulheres entre 13 anos até a menopausa demonstrou um aumento de até quatro vezes na frequência de visitas ao serviço de emergência, nos sete dias que antecediam a menstruação (6), sendo que algumas pacientes necessitam de hospitalização e até suporte ventilatório mensal (7).



Nas mulheres em período fértil ocorrem alterações periódicas mensais nas taxas de secreção dos hormônios femininos. Este padrão rítmico é chamado de ciclo sexual feminino e dura em média 28 dias (**Figura 2**). Este ciclo, entretanto, pode ser de 20 dias ou atingir 45 dias mesmo em mulheres completamente normais. Durante o ciclo os níveis de estrogênios e de progesterona se elevam e caem. Sob a influência dos estrogênios, secretados em quantidades cada vez maiores pelos ovários durante a primeira parte do ciclo, ocorre a chamada fase proliferativa ou fase estrogênica, quando o endométrio aumenta muito a sua espessura. Durante a ovulação que ocorre no 14º-15º dias do ciclo acontece o pico de estrogênios. Posteriormente, na segunda metade do ciclo os estrogênios e a progesterona são

secretados em grandes quantidades (porém mais progesterona) pelo corpo lúteo, sucedendo-se uma elevação mantida destes hormônios entre o 19^o-25^o dias do ciclo, cujo sinergismo causa considerável espessamento endometrial, que praticamente dobra durante a fase secretora do ciclo. Cerca de dois dias antes do término do ciclo o corpo lúteo involui subitamente, e os hormônios estrogênicos e progesterona caem abruptamente a níveis de secreção muito baixos quando ocorre a menstruação, pondo fim ao ciclo ovariano.

No homem não existem estas variações dia-a-dia ou semana a semana. A testosterona alcança seu pico máximo na adolescência, ocorrendo então uma muito lenta e gradual redução nos níveis séricos até a terceira idade.

Acredita-se que estas oscilações hormonais na mulher sejam responsáveis pela maior tendência à asma brônquica. A hiper-responsividade brônquica está usualmente aumentada no período pré-menstrual, apresentando-se exacerbada em pacientes sintomáticas. Baseados na flutuação dos níveis de estradiol, Skobeloff *et al.* (6) dividiram o ciclo feminino em quatro, cada um deles com 7 dias de intervalo: pré-ovulatório (dias 5 a 11), periovulatório (dias 12 a 18), pós-ovulatório (dias 19 a 25) e perimenstrual (dias 26 a 4) e propuseram que a flutuação dinâmica do estrogênio após a elevação sustentada da segunda fase (secretória) do ciclo é que era a responsável pelas alterações nos mediadores inflamatórios nas vias aéreas. Este trabalho foi posteriormente confirmado por Cydulka (8), que avaliou 69 mulheres atendidas em um serviço de emergência universitário. Concluíram que não havia correlação entre os valores absolutos do estradiol sérico com a gravidade do broncoespasmo, com a resposta ao broncodilatador ou com a admissão hospitalar para tratamento da asma e inferiram a queda brusca dos níveis de estrogênio após o *plateau* pós-ovulatório como fator determinante para a asma pré-menstrual.

Uma outra vertente relaciona a asma pré-menstrual à queda da progesterona e à elevação da relação estrogênio-progesterona. Esta teoria baseia-se na hipótese de que a progesterona normalmente determina uma ação protetora, possivelmente antiinflamatória nestas pacientes.

Como uma das características da asma pré-menstrual é a ausência de resposta ao corticóide, mesmo em altas doses, embora responda a altas doses de progesterona (7), acredita-se que esta constatação derive de uma certa resistência, que deve ser regulada pelos níveis endógenos de hormônios sexuais femininos. Esta resistência parece decorrer de uma competição nos sítios de ligação dos receptores de corticóides (GR), pois os receptores de estrogênio e progesterona apresentam semelhanças estruturais com o GR.

Recentemente, uma interação entre o receptor da progesterona e o fator de transcrição NF-kB (*nuclear factor kB*) foi descrita (9), sugerindo que uma queda na progesterona possa aumentar a ativação do NF-k B. Como os corticóides bloqueiam o NF-kB, e na asma pré-menstrual ocorre resistência ao corticóide, isto pode indicar que exista excessiva formação de NF-kB nestas pacientes. O NF-kB é uma proteína necessária para máxima transcrição de muitas moléculas pró-inflamatórias que são importantes na geração da inflamação e em sua amplificação, incluindo moléculas de adesão intercelular como a ICAM-1, enzimas como a COX-2 e a *i* NOS e a maior parte das citocinas como IL-1 β , TNF- α , IL-6 e quimiocinas como a IL-8, RANTES, MCP-1, MIP-1 α e Eotaxina (10-12). O NF-kB é também importante na ativação de células T, onde está envolvido na *upregulation* da IL-2 e receptores IL-2 (13).

Outra possibilidade relaciona-se a anormalidades no desempenho dos β -receptores. Trabalhos demonstram que na asma pré-menstrual ocorre redução no número de receptores β_2 em linfócitos circulantes, sugerindo que a resposta aos broncodilatadores β_2 -agonistas possa estar deprimida nestas pacientes (14). Há algum tempo já sabemos que a progesterona determina *upregulation* dos receptores β -adrenérgicos em mulheres sadias, quando os níveis de estrogênio são mantidos em níveis normais (14). Tan *et al.* (15) demonstraram que na mulher adulta com asma a progesterona causa uma *downregulation* paradoxal dos β -receptores nos linfócitos. Esta *downregulation* dos receptores ocasiona uma baixa resposta do AMPc ao isoproterenol e outros β -agonistas. Estes autores chegaram a propor que este efeito paradoxal da progesterona em mulheres asmáticas seria a causa determinante para um mau funcionamento dos receptores β -

adrenérgicos, ocasionando a asma pré-menstrual, quando os níveis de progesterona encontram-se elevados na fase secretória do ciclo que antecede a menstruação (15).

A asma pré-menstrual é considerada na atualidade como que um "marcador" de doença severa, ocorrendo maior número de hospitalizações neste grupo (16). Existem relatos de morte súbita por asma pré-menstrual, sendo que uma publicação menciona a morte em duas irmãs (17).

Tratamento

O tratamento da asma pré-menstrual é o mesmo proposto pelos *guidelines*. Entretanto, algumas mulheres devido a gravidade da doença, podem necessitar na segunda metade do ciclo menstrual de um aumento na dose de corticóide por inalação ou a adição de um broncodilatador β_2 -agonista de longa duração de ação (18).

Existem relatos de boa resposta ao uso de elevadas doses de progesterona intramuscular nas exacerbações severas de asma pré-menstrual resistente aos corticóides sistêmicos (19). Esta modalidade de tratamento é capaz de eliminar as quedas do PFE e permite reduções nas doses de corticóides sistêmicos.

A utilização de pílulas anticoncepcionais pode ser utilizada quando as pacientes não conseguem controle com o tratamento convencional. Tan *et al* em uma avaliação de 18 mulheres com asma e em uso de contraceptivo oral, não observaram mudanças significativas na responsividade brônquica ao longo do ciclo hormonal, ao contrário daquelas que não faziam uso de pílula anticoncepcional, quando ocorria aumento da responsividade das vias aéreas durante a fase lútea do ciclo. A pílula anticoncepcional promove a supressão da elevação dos hormônios sexuais na fase lútea do ciclo normal, atenuando as variações da responsividade das vias aéreas, com conseqüente redução na variabilidade do PFE (20).

Não são muitos os estudos que avaliam a pílula anticonceptiva para o tratamento da asma pré-menstrual. Nestes estudos, as amostras são pequenas, sem um controle adequado dos vários medicamentos utilizados, sendo a apreciação do *status* alérgico muitas vezes falho. Não existem estudos comparando sintomas ou função pulmonar com as várias doses administradas ou tipo de contraceptivo hormonal oral utilizado. Entretanto, parece não haver dúvida de que este tipo de terapêutica pode eliminar as flutuações hormonais do ciclo feminino.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

[Início << Índice Tipos de Asma](#)
[Anterior << Infecção Viral e Asma](#)

[Próximo >> Asma Variante com Tosse](#)

Bibliografia:

- 01.Skobeloff EM. - Premenstrual Asthma. In : Barry E. Brenner. *Emergency Asthma* . New York: Marcel Dekker; 1999:145-155.
- 02.Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatr* 1931; 26:1053.
- 03.Eliasson O. The male-female ratio of hospital admissions for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:A110.
- 04.Hanley SP. Asthma variation with menstruation. *Br J Dis Chest* 1981; 75:306.
- 05.Gibbs CJ, Coutts II, Lock R, Finnegan OC, White RJ. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax* 1984 ; 39:833.
- 06.Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman R, Eskin BA, Harchelroad F, Alessi TA. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch Intern Med* 1996; 156:1837.

07. Beynon HLC, Garbett ND, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone. *Lancet* 1988; 2:370.
08. Cydulka RK, Emerman CL. Serum estradiol levels in women with acute exacerbations of asthma. *Acad Emerg Med* 1997; 4:481.
09. Kalkhoveng E, Wissink S, Van Der Saag PT, Van Der Burg B. Negative interaction between the Rel A (p65) subunit of NF- κ B and the progesterone receptor. *J Biol Chem* 1996; 271:6217.
10. Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor kappa B in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:3.
11. Blackwell TS, Lancaster LH, Christman JW. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998; 24:1131.
12. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF- κ B. *Ann Rev Cell Biol* 1994; 10:405.
13. Lenardo MJ, Baltimore D. NF- κ B: a pleiotropic mediator of inducible and tissue-specific gene control. *Cell* 1989; 58:227.
14. Tan KS, McFarlane LC, Coutie WJ, Lipworth BJ. The effect of exogenous female sex hormones on lymphocyte Beta 2 -adrenoceptors in normal females. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:414.
15. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Beta 2 adrenoceptor regulation and AMP reactivity during the menstrual cycle in female asthmatics. *Thorax* 1995; 50(suppl): A60.
16. Eliasson O, Scherzer HH, De Greff AC. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:87.
17. Barkman RP. Sudden death in asthma. *Med J Aust* 1981; 1:316.
18. Tan KS. Premenstrual asthma: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 64:2079.
19. Beynon H, Garbett N, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbations of asthma. Effect of intramuscular progesterone. *Lancet* 1988; 2:370.
20. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1273.

[Informações Médicas](#)
[Home](#)

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Índice Tipos de Asma](#)
[Anterior << Infecção Viral e Asma](#)

[Próximo >> Asma Variante com Tosse](#)