



# Avaliação da qualidade do sono e da qualidade de vida na asma

*Evaluation of quality of sleep and quality of life in asthma*

Deisiane Lima Araújo<sup>1,4</sup>; Cristina Salles<sup>1,2,6,7</sup>; Carolina Souza-Machado<sup>1,2,4,5</sup>; Adelmir Souza-Machado<sup>1,2,3,4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Revisar a literatura sobre a relação entre asma noturna, qualidade de vida e qualidade do sono em pacientes asmáticos. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão com busca na base de dados Bireme e PUBMED, de artigos publicados em língua inglesa, portuguesa e espanhola. O estudo restringiu-se a artigos originais e de revisão, que avaliaram o tema em questão, publicados no período de 1988 a 2013. **Resultados:** Pacientes com asma apresentam frequentes alterações do sono. As exacerbações da asma geralmente ocorrem à noite, comprometendo a qualidade do sono e a qualidade de vida nos asmáticos. Estudos sugerem que pacientes com asma controlada podem apresentar alterações do sono, tais como maior latência do sono, dificuldades de manter o sono, e vigília durante a noite, comprometendo a eficiência do sono. Indivíduos asmáticos apresentam sonolência excessiva diurna, déficit nas atividades diárias e na qualidade de vida. **Conclusão:** A qualidade do sono é afetada nos indivíduos com asma, o que pode explicar a sonolência diurna, déficit na saúde e na qualidade de vida. A ausência de controle e presença de sintomas noturnos está associada a pior índice de qualidade do sono e qualidade de vida. No entanto, pacientes asmáticos mesmo controlados relatam maior tempo de latência e vigília noturna. Essas alterações do sono na asma podem estar associadas a outros fatores, como a presença de comorbidades e terapia medicamentosa.

**Descritores:** Asma, sono, qualidade de vida.

## ABSTRACT

**Objective:** To review the literature on the relationship between nocturnal asthma, quality of life and quality of sleep in patients with asthma. **Methods:** In this review, we searched the Bireme and PubMed databases for articles published in English, Portuguese, and Spanish. Literature selection was limited to original and review articles focusing on the topic and published between 1988 and 2013. **Results:** Patients with asthma commonly have sleep disturbances. Asthma exacerbations usually occur at night, affecting the quality of sleep and quality of life of asthmatic patients. Studies suggest that patients with controlled asthma may have sleep disturbances such as increased sleep latency, difficulty maintaining sleep, and wakefulness during the night, compromising sleep efficiency. Asthmatics present excessive daytime sleepiness, deficits in daily life activities, and impaired quality of life. **Conclusion:** Sleep quality is affected in individuals with asthma, which may explain the daytime sleepiness, health problems, and impaired quality of life observed in these patients. Lack of control and the presence of nocturnal symptoms are associated with poor sleep quality and poor quality of life. Even patients with controlled asthma report increased sleep latency and wakefulness during the night. These asthma-related sleep disturbances may be associated with other factors, such as the presence of comorbidities and drug therapy.

**Keywords:** Asthma, sleep, quality of life.

<sup>1</sup> Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) - Universidade Federal da Bahia (UFBA).

<sup>2</sup> Núcleo de Excelência em Asma, UFBA.

<sup>3</sup> Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde, UFBA.

<sup>4</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, UFBA.

<sup>5</sup> Escola de Enfermagem, UFBA.

<sup>6</sup> Otorrinolaringologista e Médica do Sono.

<sup>7</sup> Docente da Faculdade UNIME.

## Correspondência para:

Deisiane Lima Araújo  
E-mail: deisianearaujo@yahoo.com.br

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em: 24/03/2014,  
aceito em: 27/04/2015.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que afeta os indivíduos a qualquer hora do dia ou da noite<sup>1</sup>. Caracteriza-se por hiper-responsividade brônquica que leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse<sup>2</sup>. As manifestações clínicas da asma costumam ocorrer a noite ou entre 3 e 4 horas da manhã, quando a queda do fluxo expiratório é mais pronunciada<sup>3</sup>. Tem sido documentado que os sintomas noturnos estão relacionados com a ausência de controle da doença e/ou eventos circadianos<sup>4,5</sup>. A fragmentação do sono geralmente presente nos indivíduos asmáticos pode prejudicar a qualidade do sono e a qualidade de vida, bem-estar físico e emocional, além do desempenho das atividades laborais dos pacientes<sup>6,7</sup>. Pacientes com asma apresentam maior tempo de latência e despertares noturnos<sup>8</sup>. A incapacidade de consolidar o sono frequentemente resulta em sonolência diurna excessiva, podendo contribuir para comprometimento da cognição e das atividades diárias, concorrendo o surgimento de problemas sociais e neurocomportamentais<sup>9</sup>.

Compreender a influência dos sintomas noturnos da asma na qualidade do sono é importante para entender o impacto da doença na qualidade de vida do paciente asmático. Portanto, a vivência de uma doença crônica envolve um complexo processo de adaptação que pode influenciar na concepção que o indivíduo tem de si e de suas capacidades, diante de alterações pessoais, sociais e profissionais<sup>10</sup>. A qualidade de vida não significa apenas o resultado final de um tratamento, mas sim ter qualidade em todos os aspectos que compõem o bem estar do indivíduo: físico, emocional, social e espiritual<sup>11</sup>. Nesta perspectiva, a qualidade de vida reflete mais do que um estado de saúde, mas, sobretudo a maneira como o doente percebe e reage às limitações impostas pela doença, sendo sua avaliação um ótimo parâmetro de controle da doença<sup>12</sup>. Diversos estudos transversais descrevem que pacientes com asma têm má qualidade do sono e comprometimento na qualidade de vida, porém poucos trabalhos foram realizados com pacientes com asma grave.

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre a relação entre asma noturna, qualidade do sono e de vida nos pacientes asmáticos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão com busca na base de dados Bireme e PUBMED, de artigos publicados em língua inglesa, portuguesa e espanhola. O estudo identificou artigos originais e de revisão, publicados em idioma português, inglês e espanhol, que abor-

dassem o tema em questão, publicados no período de 1988 a 2013, utilizando os seguintes descritores: asma, sono e qualidade de vida. As referências dos artigos selecionados foram também avaliadas com o objetivo de localizar os artigos que não haviam sido identificados pela busca nas bases de dados. Foram localizados 279 artigos, publicados entre 2000 a 2013. Selecionaram-se em última análise 17 artigos que abordaram asma, sono e qualidade de vida em asmáticos adultos com idade > 18 anos. Os resultados foram divididos e exibidos em três categorias de análise: aspectos epidemiológicos da asma; cronobiologia da asma; relação entre alteração do sono, qualidade do sono e qualidade de vida.

## RESULTADOS

### *Aspecto epidemiológico da asma*

A asma brônquica é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas de elevada prevalência mundial. Esse processo inflamatório crônico causa um ciclo contínuo de agressão e reparo que pode levar a alterações estruturais irreversíveis (remodelamento das vias aéreas) dificultando o controle da doença<sup>3</sup>. O objetivo atual do tratamento da asma é alcançar e manter o controle dos sintomas da doença, com consequente melhoria na qualidade de vida do paciente. De acordo com as diretrizes atuais da GINA 2012<sup>13</sup> e da SBPT<sup>3</sup>, os parâmetros para considerar controle adequado da asma devem incluir sintomas diurnos ou noturnos mínimos ou ausentes, ausência de limitação à atividade física, necessidade mínima de uso de medicação de resgate, função pulmonar normal ou próxima do melhor valor, e ausência de exacerbações utilizando o mínimo de medicações.

Cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, nas diversas faixas etárias, apresentam sintomas sugestivos da doença<sup>14</sup>. Estima-se que no Brasil existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos, considerando uma prevalência global de 10%<sup>15,16</sup>. Diversos fatores de risco exercem forte influência no desenvolvimento da enfermidade em indivíduos suscetíveis, tais como: sexo feminino, idade avançada, baixa renda familiar e escolaridade, história familiar de asma e atopia, tabagismo, obesidade, exposição ambiental, dentre outros<sup>17,18</sup>. As manifestações clínicas da asma costumam ocorrer a noite ou entre 3 e 4 horas da manhã, quando a queda do fluxo expiratório é mais pronunciada<sup>19</sup>. Em um estudo que analisou 7.729 pacientes com asma, 74% dos asmáticos relataram presença do sintoma noturno da asma pelo menos uma vez por semana, e 64% relataram a presença dos sintomas pelo menos três vezes por semana<sup>20</sup>. A asma é uma doença respiratória crônica que pode ter influência negativa no sono, na qualidade de vida e saúde dos pacientes<sup>21</sup>.

### **Cronobiologia da asma**

A asma noturna é manifestação clínica particular da doença<sup>22</sup>. Os sintomas noturnos da asma estão relacionados com a ausência de controle da doença e/ou eventos circadianos<sup>23</sup>.

O ritmo circadiano designa o período de aproximadamente um dia (24 horas) sobre o qual se baseia todo o ciclo biológico do corpo humano. Esse processo fisiológico proporciona uma organização temporal e de comportamento no ciclo vigília e sono com influência em todo sistema corpóreo, a exemplo da variação da temperatura corporal, funcionamento do sistema endócrino e do sistema nervoso autônomo. Transtornos da regulação circadiana expressam-se usualmente através de distúrbios do sono a exemplo do observado na asma noturna<sup>24,25</sup>. A fisiologia respiratória do sono é consideravelmente diferente quando comparada à vigília. Nos indivíduos saudáveis, ocorre uma queda de 10 a 15% da ventilação por minuto. Vários são os fatores responsáveis pela queda da ventilação durante o sono: redução da taxa metabólica basal, aumento da resistência da via aérea superior, perda de estímulo da vigília para respirar, e fatores relacionados ao sono (diminuição do estímulo central muscular respiratório e hipotonia da musculatura acessória e intercostal da respiração)<sup>26</sup>.

Em indivíduos saudáveis, no processo do sono ocorre redução na capacidade residual funcional (CRF) e na taxa de pico de fluxo expiratório (PFE). Tem sido vastamente documentado que o calibre brônquico sofre variações diurnas, apresentando-se mais contraídos às 4 horas da madrugada. Da mesma forma, a resistência das vias aéreas eleva-se, progressivamente, a partir da meia-noite até as primeiras horas da manhã, e esta se relaciona com a diminuição do fluxo expiratório. Esses processos são amplificados na asma noturna, condição em que modificações endógenas do calibre brônquico têm sido atribuídas a fenômenos endócrinos. Apesar de ocorrer um decréscimo do pico de fluxo expiratório durante a noite em indivíduos normais, esta diminuição pode ser muito mais acentuada em pacientes asmáticos, tendo sido observada queda de 30-50% em relação aos valores diurnos em até dois terços dos pacientes com asma<sup>27</sup>. Em um estudo prospectivo exploratório foram analisadas as variações diurnas na função pulmonar e sua associação em 20 pacientes asmáticos adultos. Os resultados sugerem que os pacientes com maior declínio da função pulmonar têm maior tempo de latência, passam menos tempo dormindo e apresentaram pobre eficiência do sono. As variações diurnas no pico de fluxo espirométrico podem comprometer a qualidade do sono e qualidade de vida<sup>28</sup>.

As concentrações de cortisol e adrenérgicos diminuem, podendo favorecer aos agentes e fenômenos broncoconstritores agudos como a histamina, pros-

taglandinas, leucotrienos e acetilcolina<sup>29</sup>. A inflamação das vias aéreas é o principal mecanismo subjacente da hiper-reatividade das vias aéreas na asma. Logo, o número de elevações de neutrófilos e eosinófilos indicam piora da função pulmonar<sup>30</sup>. Estudos confirmaram que a inflamação piora em pacientes que apresentaram sintomas noturnos<sup>31-34</sup>. O volume pulmonar apresenta-se diminuído no sono normal. Associada à obstrução brônquica, a redução do volume pulmonar durante o sono pode aumentar ainda mais a resistência das vias aéreas, com piora da função pulmonar. A redução do volume pulmonar pode ser explicada em parte pela inibição da atividade tônica inspiratória<sup>35</sup>. O mecanismo exato para a exacerbação da asma noturna não está completamente estabelecido. O diagnóstico precoce da asma, bem como a identificação de comorbidades tais como a rinite alérgica, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), obesidade e apneia obstrutiva do sono, são etapas cruciais para o manejo da asma noturna. Adicionalmente, as medidas para educação para saúde e supervisão do tratamento são essenciais para o controle da asma, para melhorar o sono e a qualidade de vida<sup>36</sup>.

### **Relação entre a alteração do sono, qualidade do sono e qualidade de vida na asma**

Indivíduos com asma frequentemente apresentam alterações no sono, possivelmente devido à presença dos sintomas noturnos da asma<sup>37</sup>. Observou-se a partir de estudos descritivos que a maioria dos pacientes com asma relatou alterações no sono<sup>38-40</sup>. A presença de sintomas noturnos em asmáticos pode gerar fragmentação do sono frequentes, acentuadamente em pacientes com formas mais graves e não controladas da doença. Os sintomas noturnos podem comprometer, por conseguinte, a qualidade do sono e a qualidade de vida<sup>41-43</sup>.

Em um estudo multicêntrico brasileiro observou-se que indivíduos com asma não controlada ou parcialmente controlada apresentavam maior déficit no sono, esforço físico, atividade física e social, relato de absenteísmo e hospitalizações<sup>44</sup>. Resultados semelhantes foram observados em dois estudos – transversais e exploratórios prospectivos, nos quais pacientes com asma não controlada apresentavam menor eficiência do sono, sonolência diurna e déficit na produtividade e no presenteísmo<sup>45,41</sup>. Prospectivamente foi examinada a prevalência de queixas de sono em 98 participantes com asma, em comparação com um grupo controle de 226 indivíduos não asmáticos. Embasado nas informações do diário do sono, foi notificado que aqueles pacientes com asma moderada a grave apresentaram maior tempo de latência (28% dos pacientes), e dificuldades em manter o sono e sonolência diurna (44% dos pacientes)<sup>46,47</sup>. Foi

observado que a ausência de controle dos sintomas pode estar relacionada à má qualidade do sono nos indivíduos com asma<sup>41</sup>. No entanto, mesmo na ausência de sintomas noturnos, pacientes asmáticos podem apresentar alterações no sono, tais como maior tempo de latência e episódios de vigília durante a noite<sup>8</sup>. As principais diretrizes nacionais e internacionais para o manejo da asma preconizam para o tratamento farmacológico da asma o uso de corticosteroides inalatórios isolados ou combinados a agentes beta-2 agonistas de longa ação, e beta-2 adrenérgicos de curta ação para alívio dos sintomas. Em um subgrupo de asmáticos a adição de corticosteroides orais pode ser necessária para controle da doença<sup>48</sup>. O tratamento farmacológico da asma pode concorrer para alterações do sono e insônia<sup>41</sup>. Em um estudo que avaliou 10 pacientes com asma por sete dias seguidos com o actígrafo, os resultados sugeriram que a maior frequência no uso de medicação de alívio associou-se a menor eficiência do sono, maior limitação física e menor tolerância emocional<sup>42</sup>.

O sono interrompido no indivíduo com asma também pode ser devido à presença de comorbidades como: rinite alérgica, apneia do sono, refluxo gastroesofágico e obesidade, ou alterações do sono não relacionadas com a respiração. O ronco e apneia podem estar presentes em indivíduos com asma sintomática, afetando, assim, a qualidade do sono e qualidade de vida dos asmáticos<sup>49</sup>. Foi observado a partir de entrevistas em uma amostra de 813 indivíduos, que a maioria dos pacientes com asma apresenta rinite alérgica associada. Pacientes asmáticos relataram limitações relacionadas à vida diária e sono devido à presença de sintomas de ambas as doenças<sup>50</sup>. Não foi claramente evidenciado se existe relação entre as comorbidades e qualidade do sono no paciente com asma. Um estudo descreveu que não observaram associação entre o índice de qualidade do sono nos pacientes asmáticos com ou sem a doença do refluxo gastroesofágico e rinite<sup>51</sup>; observou-se que a presença dessas comorbidades pode piorar os sintomas da asma, especialmente durante o sono<sup>52</sup>. Pacientes asmáticos relataram menor qualidade do sono em comparação a indivíduos sem a doença<sup>53</sup>. Asmáticos podem apresentar alterações do sono, depressão, ansiedade, falta de energia, fadiga e sonolência diurna, afetando significativamente a qualidade do sono, qualidade de vida e saúde geral<sup>54</sup>. Um estudo avaliou a qualidade do sono e a qualidade de vida, em pacientes com asma leve e grave em comparação a um grupo de indivíduos saudáveis sem asma. Os autores observaram que a má qualidade do sono esteve presente em pacientes com asma, mais acentuadamente em asmáticos graves. O maior tempo de latência esteve relacionado com pior qualidade de vida e ausência de controle da asma<sup>55</sup>. Um estudo exploratório prospectivo avaliou 10 pacientes com

asma persistente leve e moderada. Os indivíduos foram monitorizados por meio de actígrafo diuturnamente por 7 dias consecutivos de sono/vigília. Observou que indivíduos com função pulmonar diminuída, (PFE), necessitaram de mais tempo de sono, resultado este que poderia explicar os relatos de sensação de cansaço realizados por asmáticos<sup>42</sup>.

Os resultados de um estudo similar detectaram que o maior declínio da função pulmonar em asmáticos associou-se a maior tempo de latência, menor duração e eficiência do sono. Os autores concluíram que as variações diurnas no pico de fluxo expiratório podem comprometer a qualidade do sono e qualidade de vida em asmáticos<sup>56</sup>. Pode-se inferir, portanto que os pacientes com doença respiratória crônica podem apresentar limitações funcionais, psicológicas, redução da qualidade de vida e do sono<sup>28</sup>. Diante da estreita relação entre sono e a qualidade de vida, é preciso considerar a qualidade do sono como indicador de qualidade de vida<sup>57</sup>. A asma pode causar relevantes restrições físicas, emocionais e sociais ao indivíduo. De modo geral, a redução da qualidade de vida dos asmáticos parece relacionar-se a magnitude de atividade da doença<sup>58</sup>.

## CONCLUSÃO

A qualidade do sono é afetada nos indivíduos com asma, o que pode explicar a sonolência diurna, déficit na saúde e qualidade de vida. A ausência de controle e presença de sintomas noturnos está associada à pior índice de qualidade do sono e qualidade de vida. No entanto, pacientes com asma controlada relatam maior tempo de latência e vigília noturna. A presença de comorbidades e terapia medicamentosa podem contribuir e concorrer para os distúrbios do sono em

## REFERÊNCIAS

1. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130(1):4-12.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Program GfAG. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
3. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38,(1):S1-S46.
4. Greenberg H, Cohen RI. Nocturnal asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Jan;18(1):57-62.
5. Martin RJ, Banks-Schlegel S. Chronobiology of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1002-7.
6. Ambrosio D, Mohsenin V. Sleep and Asthma. *Clinics in Chest Medicine*. 1998;19(1):127-38.
7. Ellison-Loschmann L, Sunyer J, Plana E, Pearce N, Zock JP, Jarvis D, et al. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur Respir J*. 2007;29(5):897-905.
8. Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, Deary IJ, Shapiro CM, Douglas NJ. Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax*. 1991;46:569-73.

9. Kim HC, Young T, Matthews CG, Weber SM, Woodward AR, Palta M. Sleep disordered breathing and neuropsychological deficits: population-based study. *Am J Crit Care Med.* 1997;156:1813-9.
10. Bishop M. Quality life and psychosocial adaptation to chronic illness and acquired disability: a conceptual and theoretical synthesis. *Rehabilitation Counseling Bulletin.* 2005;48(4):219-31.
11. O'Boyle CA, McGee H, Hickey A, O'Malley K, Joyce CRB. Individual quality of life in patients undergoing hip replacement. *Lancet.* 1992;339:1088-91.
12. Silva M G, Naspitz CK, Solé D. Qualidade de vida nas doenças alérgicas: Por que é importante avaliar? *Rev bras alerg imunopatol.* 2000;23(6):260-9.
13. GINA. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention. 2012.
14. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005;83(7):548-54.
15. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC-Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5):341-6.
16. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Pastorino AC, Jacob CM, Gonzalez C, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(1):6-13.
17. Macedo SE, Menezes AM, Knorst M, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Olinto MT, et al. Risk factors for asthma in adults in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(4):863-74.
18. Redd SC. Asthma in the United States: burden and current theories. *Environ Health Perspect.* 2002;110(4):557-60.
19. Calhoun WJ. Nocturnal asthma. *Chest.* 2003;123(3):399-405.
20. Turner-Warwick MT. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med.* 1988;5:6-8.
21. Sutherland ER. Nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1179-86.
22. Weersink EJM, Postma DS. Nocturnal asthma: not a separate disease entity. *Respir Med.* 1994;88:483-91.
23. Greenberg H, Cohen RI. Nocturnal asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Jan;18(1):57-62.
24. Moore RY. 1997. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Ann Rev Med.* 1997;48:253-66.
25. Moore RY. Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system. *Brain Res.* 1996;111:103-19.
26. Douglas NJ, White D P, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax.* 1982;37:840-4.
27. Storms WW, Bodman SF, Nathan RA, Byer P. Nocturnal asthma symptoms may be more prevalent than we think. *J Asthma.* 1994;31:313-8.
28. Krouse HJ, Krouse JH. Diurnal variability of lung function and its association with sleep among patients with asthma. *J Asthma.* 2007 Nov;44(9):759-63.
29. Mackay TW, Hulks G, Douglas NJ. Nonadrenergic, noncholinergic function in the human airway. *Respir Med.* 1998;92:461-6.
30. Martin RJ, Cicutto LC, Smith RH, Ballard RD, Szeffler SJ. Airways inflammation in nocturnal asthma. *American Review of Respiratory Disease.* 1991;143:351-7.
31. Jarjour NN, Busse WW. Cytokines in bronchoalveolar lavage fluid of patients with nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1474-7.
32. Bates ME, Clayton M, Calhoun W, et al. Relationship of plasma epinephrine and circulating eosinophils to nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:667-72.
33. Mackay TW, Wallace WAH, Howie SEM, et al. Role of inflammation in nocturnal asthma. *Thorax.* 1994;49:257-62.
34. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1505-10.
35. Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, et al. Influence of sleep on lung volume I asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol.* 1990;68:2034-41.
36. Catherine K, KHomm S, Faiza Q. *Journal of Asthma Allergy Educators.* 2012;3:99-105.
37. Manocchia M, Keller S, Ware JE. Sleep problems, health-related quality of life, work functioning and health care utilization among the chronically ill. *Qual Life Res.* 2001;10:331-45.
38. Lanier BQ, Nayak A. Prevalence and impact of nighttime symptoms in adults and children with asthma: a survey. *Postgrad Med.* 2008;120(4):58-66.
39. Wertz DA, Pollack M, Rodgers K, Bohn RL, Sacco P, Sullivan SD. Impact of asthma control on sleep, attendance at work, normal activities, and disease burden. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):118-23.
40. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev.* 2010 Jun;19(116):150-7.
41. Mastronarde JG, Wise RA, Shade DM, Olopade CO, Scharf SM. Sleep quality in asthma: results of a large prospective clinical trial. *J Asthma.* 2008;45:183-9.
42. HJ Krouse, H Yarandi, J McIntosh, C Cowen, V Selim. Assessing sleep quality and daytime wakefulness in asthma using wrist actigraphy. *J Asthma.* 2008;45:389-95.
43. Molzon ES, Bonner MS, Hullmann SE, Ramsey RR, Suorsa KI, Chaney JM, et al. Differences in sleep quality and health-related quality of life in young adults with allergies and asthma and their healthy peers. *J Am Coll Health.* 2013;61(8):484-9.
44. Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Nível de controle da asma e seu impacto nas atividades de vida diária em asmáticos no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2013;39(5):532-8.
45. Babcock J, Krouse HJ. Evaluating the sleep/wake cycle in persons with asthma: Three case scenarios. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010;22(5):270-7.
46. Janson C, Gislason T, Bornan G, Hetta J, Roos BE. Sleep disturbances in patients with asthma. *Respir Med.* 1990;84:37-42.
47. Janson C, De Backer W, Gislason T, Plaschke P, Bjornsson E, Hetta J, et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J.* 1996;9:2132-8.
48. Braido F, Baiardini I, Ghigliione V, Fassio O, Bordo A, Cauglia S, et al. Sleep disturbances and asthma control: a real life study. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008;27:27-33.
49. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Keles H, Kara T, Tunckol M, et al. Association of asthma related symptoms with snoring and apnea and effect on health related quality of life. *Chest.* 2005;128(5):3358-63.
50. Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulm Med.* 2006;6 Suppl 1:S3.
51. Luyster FS, Teodorescu M, Bleecker E, et al. Sleep quality and asthma control and quality of life in non-severe and severe asthma. *Sleep Breath.* 2012;16:1129-37.
52. Shigemitsu H, Afshar K. Nocturnal asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(2):156-7.
53. Bellia V, Cuttitta G, Insalaco G, Visconti A, Bonsignore G. Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stages. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:363-7.
54. García-Sancho C, Fernández-Plata R, Martínez-Briseño D, Franco-Marina F, Pérez-Padilla JR. Prevalencia y riesgos asociados con pacientes adultos con asma de 40 años o más de la Ciudad de México: estudio de base poblacional. *Salud Publica Mex.* 2012 Jul-Aug;54(4):425-32.
55. Oh EG, Kim SH, Kim BH, Park MS, Kim SK, Kim YS. Health behavior and quality of life in Korean adults with respiratory disease: National Health Survey, 2005. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Jun;14(6):772-8.
56. Zeitlhofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G, Rosenberger A, Bolitschek J, Kapfhammer G, et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta Neurol Scand.* 2000 Oct;102(4):249-57.
57. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax.* 1992;47(2):76-83.
58. Juniper EF. Assessing asthma quality of life: its role in clinical practice. *Breathe.* 2005;1(3):192-205.