



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2018/2019

Monique Correia Alves

Aspetos Psicossomáticos na Asma

Asthma Psychosomatic Aspects

março, 2019

FMUP

Monique Correia Alves
Aspetos Psicossomáticos na Asma
Asthma Psychosomatic Aspects

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ciências Médicas e da Saúde
Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof^a. Doutora Lia Paula Nogueira Sousa Fernandes
E sob a Coorientação de:
Doutora Sónia Patrícia Vilar Martins

Trabalho organizado de acordo com as normas da FMUP

FMUP

Resumo

As perturbações psiquiátricas, nomeadamente a depressão, a ansiedade e os ataques de pânico são prevalentes nos indivíduos com asma. A presença concomitante destas perturbações acarreta consequências para o indivíduo, traduzindo-se numa maior dificuldade em controlar os sintomas da doença asmática, pior qualidade de vida, maior recurso à terapêutica e sobrecarga dos serviços de saúde. Neste contexto, o presente trabalho consiste numa revisão teórica que teve como principal objetivo a análise de estudos sobre a relação entre asma e perturbações psiquiátricas, nomeadamente depressão e ansiedade. Foi ainda abordada a relação entre personalidade e doença asmática.

Deste modo, foi realizada uma pesquisa no motor de busca PubMed, tendo-se privilegiado os artigos de revisão sistemática. Foram ainda analisados e pesquisados livros nacionais e internacionais, assim como manuais com linhas de orientação sobre a doença asmática.

Em relação às perturbações do humor, a maioria dos estudos sugere, embora sem consenso que os indivíduos asmáticos são mais propensos a desenvolver depressão ao longo da sua vida, sendo vários os mecanismos explicativos da relação entre estas patologias.

Constatou-se ainda, uma elevada prevalência de ansiedade nos indivíduos asmáticos, sendo reconhecida a sua influência na doença. Os efeitos adversos da ansiedade e das crises de pânico na asma, acrescentam sofrimento ao indivíduo, gravidade e contribuem para o aumento de custos com o seu tratamento, traduzindo-se numa maior prescrição de terapêutica, recurso aos serviços de saúde e internamentos hospitalares.

Relativamente à personalidade, o neuroticismo é apontado como o traço que parece estar mais relacionado com a doença asmática.

Neste sentido, a deteção precoce destas perturbações nos doentes asmáticos torna-se fundamental para uma abordagem global e sistémica do indivíduo asmático, prevenindo assim morbilidade adicional.

Abstract

Psychiatric disorders, namely depression, anxiety, and panic attacks are prevalent in individuals with asthma. The concomitant presence of these disorders has consequences for the individual, resulting in greater difficulty in controlling the symptoms of asthmatic disease, worse quality of life, more use of therapeutics and the overload of health services. In this context, the present work consists of a theoretical review which main goal is to analyze studies on the relationship between asthma and psychiatric disorders, namely depression and anxiety. The association between personality and asthmatic disease was also analyzed.

In this way, an electronic search on PubMed was conducted, focusing on systematic review articles. This review also included additional search of national and international literature, as well as of guidelines on asthma disease.

Regarding mood disorders, although without consensus, most studies suggest that asthmatic individuals are more likely to develop depression throughout their life, and that there are several mechanisms which can explain the relationship between these pathologies.

A higher prevalence of anxiety in asthmatic individuals, as well as its influence in the disease were also found. The adverse effects of anxiety and panic attacks on asthma leads to higher individual suffering, as well as severity and contribute to the increase of costs with their treatment, resulting in a greater prescription of medicines, use of health services and increased hospital stays.

With regards to personality, the trait that seems to be more related to asthmatic disease appears to be the neuroticism.

In this context, the early detection of these disorders in asthmatic patients is fundamental for a global and systemic approach of these patients, thus preventing further morbidity.

Lista de Tabelas

Tabela I - Fatores de risco e estímulos desencadeantes de asma

Tabela II - Tratamento da asma em degraus

Tabela III – Doses de corticoterapia inalada

Tabela IV – Classificação da gravidade das agudizações

Tabela V – Níveis de controlo da asma

Tabela VI- Características da ansiedade

Lista de Figuras

Figura 1- Prevalência de sintomas de asma nos últimos 12 meses, em pessoas com idades compreendidas entre 18 e 45 anos em 70 países

Figura 2- Tratamento das agudizações da asma nos Cuidados de Saúde Primários

Figura 3- Tratamento das agudizações da asma nos Cuidados de Saúde Hospitalares

Lista de Abreviaturas

CI- Corticoterapia Inalada

CO- Corticoterapia Oral

CSP- Cuidados de Saúde Primários

DGS- Direção Geral de Saúde

DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DRC- Doenças Respiratória Crónicas

EAACI- European Academy of Allergy and Clinical Immunology

FEV1- Volume Expiratório Forçado

FeNO- Fração Exalada de Óxido Nitríco

FVC- Capacidade Vital Forçada

GINA- Global Initiative for Asthma

IL- Interleucina

IMC- Índice de Massa Corporal

IG- Imunoglobulina

LABA- b2- Agonista de Longa Duração

LTRA- Antagonistas dos Recetores de Leucotrienos

MMPI- Minnesota Multiphasic Personality Inventory

OMS- Organização Mundial de Saúde

PEF- Peak Expiratory Flow

RVS- Rinovírus

SABA- b2- Agosnista de Curta Duração

SU- Serviço de Urgência

TC- Testes Cutâneos

TSC- Testes de Sensibilidade Cutânea

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

VSR- Vírus Sincicial Respiratório

WHS- The World Health Survey

Índice

0. Introdução	10
1. Epidemiologia e definição de asma	12
2. Fisiopatologia da asma	16
3. Fatores etiológicos, desencadeantes ou de agravamento da asma	16
3.1. Predisposição genética	17
3.2. Atopia	18
3.3. Sexo	19
3.4. Etnia	20
3.5. Obesidade	20
3.6. Infecções	21
3.7. Alergénios	21
3.8. Exposição ocupacional	22
3.9. Dieta	23
3.10. Tabagismo e poluição	23
4. Diagnóstico da asma	24
5. Tratamento da asma	27
6. Personalidade do indivíduo com asma	36
7. Aspetos psicossomáticos na asma	39
7.1. Depressão	39
7.2. Ansiedade	43
Discussão e Conclusão	48
Bibliografia	50

Introdução

Segundo as recomendações internacionais da Global Initiative For Asthma (GINA, 2018) a asma é uma doença respiratória crônica comum que afeta cerca de 1-18% da população em diferentes países.

A asma é uma patologia de elevada prevalência quer a nível mundial, afetando 334 milhões de indivíduos (Oladunni, 2019), quer a nível nacional, afetando 600 000 a 700 000 indivíduos (Bárbara, 2016).

É caracterizada por uma variedade de sintomas como sibilância, dispneia, dor torácica e/ou tosse e por limitação do fluxo aéreo expiratório. Tanto os sintomas como a limitação do fluxo aéreo são características que variam com o tempo e de intensidade. Estas variações são frequentemente desencadeadas por fatores como o exercício, exposição a alérgenos ou irritantes, alterações climáticas ou infeções respiratórias víricas (GINA, 2018).

A asma está geralmente associada à hiperreatividade das vias aéreas, a estímulos diretos ou indiretos e à inflamação crónica. Esta característica geralmente persiste, mesmo quando os sintomas estão ausentes ou a função pulmonar é normal, podendo-se normalizar com recurso ao tratamento. Existem agrupamentos reconhecidos de características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas que são frequentemente designados de fenótipos de asma. Foram já identificados vários fenótipos. A asma alérgica é dos fenótipos mais comuns e o mais facilmente reconhecido, frequentemente com início na infância e está associado a história prévia e/ou familiar de doença alérgica, como o eczema, rinite alérgica ou alergia a medicamentos ou a alimentos. O exame da expetoração neste tipo de asma, revela uma inflamação da via aérea por eosinófilos. Geralmente este fenotipo responde bem ao tratamento com corticosteroides inalados. Outro fenotipo comum é a asma não alérgica, que como o próprio nome indica não está associada a nenhuma alergia, e geralmente responde menos a corticosteroides inalados. A asma de início tardio, surge como outro fenotipo frequente, que está presente em alguns adultos, particularmente em mulheres, e surge sobretudo pela primeira vez na idade adulta. Estes doentes geralmente não são alérgicos, necessitando muitas vezes de doses de corticosteroides mais elevadas, ou são mesmo refratários a estes. A asma com limitação do fluxo de ar fixo é também um fenotipo comum, estando presente em alguns dos doentes com asma de longa duração, que desenvolvem limitação de fluxo de ar fixo,

provavelmente devido à remodelação da parede das vias aéreas. Outro fenótipo é a asma com obesidade, que se caracteriza por alguns doentes obesos com asma que apresentam sintomas respiratórios proeminentes e pouca inflamação eosinofílica das vias aéreas.

O controlo e a abordagem da asma, implicam, para além da abordagem biológica, um conhecimento da perspetiva psicológica dos doentes com esta patologia. Os aspetos psicossomáticos relacionados com a asma têm vindo a ser foco de diversos estudos, assumindo particular importância nas últimas décadas. Estudos recentes reconhecem que determinadas perturbações do humor, assim como perturbações de ansiedade são frequentes nos doentes asmáticos, sendo assim necessário ter em conta estas perturbações na altura de abordar o doente asmático, com o objetivo de obter um maior benefício no controlo da sua doença. As investigações no âmbito da personalidade, reconhecem o impacto desta nas doenças crónicas, nomeadamente na asma. Tem sido destacada por diversos estudos, a prevalência de determinados traços de personalidade em doentes com asma, influenciando a forma como reagem à mesma, assim como a perceção sobre a sua qualidade de vida.

Assim, e considerando que a asma está associada a graves repercussões no doente, é crucial que esta patologia seja abordada do ponto de vista biológico e psicossomático.

Neste contexto, esta revisão teórica tem como objetivo principal abordar os principais aspetos psicossomáticos na asma. Definem-se ainda como objetivos secundários: 1) analisar a evidência sobre a relação entre doença asmática e a ansiedade e doença asmática e depressão 2) analisar a evidência sobre a relação da personalidade com a asma.

Com este propósito, foi realizada uma pesquisa no motor de busca PubMed, tendo-se privilegiado os artigos de revisão sistemática. Foram ainda analisados e pesquisados livros nacionais e internacionais, assim como manuais com linhas de orientação sobre a doença asmática.

Deste modo, este trabalho está estruturado em duas partes principais. A primeira parte inclui um enquadramento teórico sobre a asma, nomeadamente a sua definição, epidemiologia, fisiopatologia, fatores etiológicos, diagnóstico e tratamento. Na segunda parte, é abordada a personalidade do doente asmático, bem como aspetos psicossomáticos relacionados com esta patologia, nomeadamente a depressão e a ansiedade.

Enquadramento teórico

1. Epidemiologia e definição de asma

De acordo com a GINA (GINA, 2018), a asma brônquica é uma doença heterogénea, caracterizada pela inflamação crónica das vias aéreas, sendo definida pela presença de sintomas respiratórios, tais como sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, que variam em intensidade e no tempo e se associam a uma limitação variável no fluxo expiratório. Habitualmente acompanha-se de um aumento de reatividade brônquica, a que se poderão associar alterações estruturais das vias aéreas.

Estimar com precisão a prevalência e a incidência da asma à escala global é um desafio, uma vez que o diagnóstico é frequentemente baseado em respostas a questões sobre sintomas relativamente inespecíficos e de interpretação subjetiva (Burney, 2015; Baiz, 2012). Um recente estudo de coorte multicêntrico realizado no Canadá, que envolveu 701 adultos selecionados aleatoriamente com diagnóstico médico de asma, mostrou que a asma atualmente não pode ser confirmada em 33% dos pacientes, devido à subjetividade da avaliação (Aaron, 2008). Além disso, não existe uma definição universalmente aceite, nem um único método para diagnosticar definitivamente a asma (Lugogo, 2006). Por outro lado, a asma tem sido cada vez mais reconhecida como uma doença heterogénea, composta por fenótipos alérgicos e não alérgicos, uma característica que não foi tida em conta em estudos realizados anteriormente.

To et al.(2012), baseado no *World Health Survey* (WHS) onde foi aplicando um questionário padronizado concebido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), recolheu dados sobre a prevalência de várias condições médicas, incluindo a asma, em adultos entre 18 e 45 anos de vários países em todo o mundo (Figura 1).

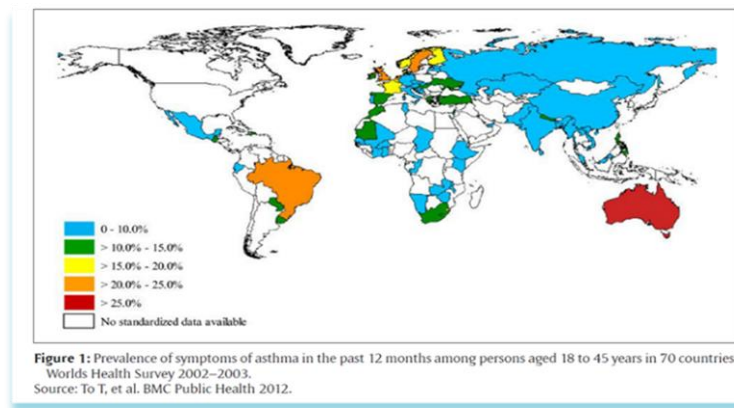


Figura 1: Prevalência de sintomas de asma nos últimos 12 meses, em pessoas com idades compreendidas entre 18 e 45 anos em 70 países (Oladunni Enilari, 2019).

O país com maior prevalência de asma foi a Austrália (21,5%), seguido da Suécia (20,2%), Reino Unido (18,2%), Holanda (15,3%) e Brasil (13,0%). No entanto, os Estados Unidos da América (EUA) e o Canadá não foram incluídos neste estudo (To, 2012). As taxas mais baixas foram observadas no Vietnã (1,0%), Bósnia-Herzegovina (1,4%) e na China (1,4%) (To, 2012). Além disso, observou-se uma maior prevalência nos países mais desenvolvidos o que se pode dever ao aumento da urbanização/estilo de vida ocidentalizado, taxas mais elevadas de obesidade e/ou poluição. As taxas mais baixas de prevalência de asma foram encontradas para a Ásia e África, o que poderá estar mais relacionado com o meio ambiente e estilo de vida do que com diferenças genéticas (Wong, 2013). Neste estudo da OMS, verificou-se ainda que indivíduos que residiam em países desenvolvidos tinham maior prevalência de asma em comparação com os seus homólogos com genética semelhante, mas que viviam em países em desenvolvimento ou que tinham imigrado mais tarde (Wong, 2013). Outra hipótese que poderia explicar a menor prevalência nos países em desenvolvimento, como a China, relaciona-se com a presença de taxas mais baixas de atopia, mais amamentação, maior agregado familiar e, por vezes, residência em contexto rural durante a infância (Wang, 2013).

A asma brônquica é, portanto, uma das doenças crónicas não transmissíveis mais frequentes, afetando 300 milhões de pessoas em todo o mundo e cerca de 30 milhões de crianças e adultos com idade inferior a 45 anos na Europa. Em Portugal, estima-se que existam entre 600 000 a 700 000 asmáticos (Bugalho et al, 2009; Sá- Sousa, 2012), sendo a asma brônquica considerada um problema de saúde pública. A tomada de consciência desta situação fez emergir em 2000, o Programa Nacional de Controlo da Asma (PNCA)

sob responsabilidade da Direção Geral de Saúde (DGS) (DGS, 2014). Em 2012, as orientações deste programa foram incluídas no Programa Nacional para as Doenças Respiratórias (PNDR), que mediante uma visão integrada e abrangente, tem como missão reduzir a carga das Doenças Respiratórias Crónicas (DRC) em Portugal (Fonseca, 2012; Bárbara, 2016). Estima-se que esta doença será responsável, anualmente, por mais de 300 000 mortes. A nível mundial, o peso da asma, avaliado em termos de anos de vida ajustados à incapacidade (DALY), tem um impacto semelhante ao da diabetes, implicando custos globais muito significativos, sejam eles diretos, indiretos e não quantificáveis ou intangíveis (GINA, 2014; Almeida, 2016).

Em Portugal, mais de 5% dos atendimentos em Serviço de Urgência (SU) pediátricos correspondem a crianças com clínica de asma, e uma em cada três crianças asmáticas é internada por esta doença. A análise dos internamentos ocorridos em hospitais públicos de Portugal Continental permite concluir que, ao longo das últimas décadas, se verificou uma redução progressiva das taxas de internamento por asma até ao ano de 2000, existindo uma evidente estabilização desde então. Em 1995, a taxa de internamento era de 54,1 por 100 000 habitantes, enquanto que em 2010 a taxa de internamento era de 25,4 por 100 000 habitantes, constituindo uma redução superior a 50 %. A duração média dos internamentos é de seis dias, sendo inferior em idade pediátrica (2,9 dias) e claramente superior entre os adultos com mais de 65 anos de idade (9,7 dias). O número de dias de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) correspondeu a 2,8 % do total, sendo destes 30 % asmáticos em idade pediátrica (Almeida, 2010; Santos, 2016).

Segundo a OMS (citado em Almeida, 2016) estima-se que a asma seja responsável a nível mundial por 1 em cada 250 mortes e que a maioria das mortes será evitável, denotando uma falência em termos de reconhecimento da gravidade da situação e da possibilidade do seu controlo. De uma forma geral, constata-se que as mortes por asma acontecem predominantemente em meio extra-hospitalar, tal como se regista em Portugal, ocorrendo em menos de um terço dos casos em estabelecimentos hospitalares. Os dados relativos à mortalidade por asma em Portugal, desde 1980, indicam que as taxas de mortalidade por asma por 100 000 habitantes diminuíram nos últimos anos, com uma queda para cerca de 1/6 em 25 anos. Em 2005, a taxa global de mortalidade por 100 000 habitantes era de 1,1, sendo de 0,7 nos homens e de 1,3 nas mulheres, mantendo-se razoavelmente estável até à atualidade. Relativamente à distribuição das taxas de mortalidade consoante os vários grupos etários, constata-se que a mortalidade por asma no grupo etário pediátrico é um

evento raro, ocorrendo a maioria dos casos na população com mais de 65 anos. Como referido, a taxa de mortalidade reduziu muito significativamente, mas esta tendência descendente não foi acompanhada pela taxa de internamento, a qual continua a ser significativamente alta, em especial em idade pediátrica e no adulto idoso (Moraes-Almeida, 2010; Santos, 2016; Almeida, 2016).

A asma é, assim, uma síndrome complexa com diferentes fenótipos clínicos em adultos e em crianças. A grande variedade de apresentações clínicas e de evolução é um obstáculo para uma classificação única, o que seria um passo importante para definições diagnósticas e terapêuticas. A asma costuma ser classificada segundo os fatores desencadeantes de sintomas, a gravidade e frequência dos mesmos, ou de acordo com a resposta aos tratamentos disponíveis.

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, cuja causa ainda não está completamente compreendida. Como resultado da inflamação, as vias aéreas são hiper responsivas e contraem-se facilmente em resposta a uma ampla gama de estímulos. Essa alteração pode causar tosse, sibilos, dispneia e opressão torácica. O estreitamento das vias aéreas é usualmente reversível, mas, em alguns asmáticos, a obstrução ao fluxo aéreo pode ser irreversível. As principais alterações anatomopatológicas incluem: presença de células inflamatórias nas vias aéreas, exsudação de plasma, edema, hipertrofia da musculatura lisa peribrônquica, tampões mucosos e desnudamento do epitélio brônquico (Campos, 2007).

A asma é um grave problema de saúde pública em todo o mundo, afetando pessoas de diferentes idades, pelo que desde há muitos anos se foram constituindo organizações internacionais para o seu estudo, prevenção, terapêutica e apoio aos doentes. Estas têm por finalidade promover a investigação internacional, produzir recomendações e consensos, bem como preparar reuniões onde são analisadas as tarefas eficazmente cumpridas e, simultaneamente, as necessidades que persistem nos diferentes países que as integram. Portugal tem estado quase sempre representado nestas organizações (Pinto, 2016).

2. Fisiopatologia da asma

A inflamação é o aspeto central de muitas doenças crónicas pulmonares, incluindo da asma. O processo inflamatório característico da asma é complexo e envolve múltiplas células e mediadores (Campos, 2007).

Têm sido descritos diferentes fenótipos e endótipos da doença, vários graus de gravidade e diferentes respostas à terapêutica instituída, que se sustentam em mecanismos fisiopatológicos diversos. A presença de co-morbilidades terá também interferência na apresentação clínica e nos diferentes aspetos fisiopatológicos da asma. A inflamação crónica da via aérea é um achado comum na maioria dos doentes que não cumpre medicação, persistindo mesmo em períodos assintomáticos, não se relacionando obrigatoriamente com a intensidade dos sintomas. As células estruturais das vias aéreas, como células epiteliais, células do músculo liso, células endoteliais, fibroblastos/miofibroblastos e células nervosas, produzem mediadores inflamatórios com responsabilidade direta na inflamação da via aérea. Outras células residentes ou provenientes da circulação sanguínea, tais como mastócitos, eosinófilos, linfócitos, neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, têm contributos mais ou menos marcados, conforme o fenótipo da asma. A intervenção preponderante de cada tipo celular não é fixa, já que o mesmo doente sofre modificações pelo ambiente externo e pela resposta endógena que, em cada momento, fornece a essa exposição (Pinto, 2017).

3. Fatores etiológicos, desencadeantes ou de agravamento da asma

Existe evidência de que a asma começa a ser definida ainda na fase intra-uterina. Segundo um estudo de coorte, a asma é, em grande parte determinada durante o desenvolvimento fetal e nos primeiros três a cinco anos de vida (Warner, 1998).

Sendo a asma uma doença heterogénea com fatores genéticos e ambientais inter-relacionados, são vários os fatores de risco que predis põem a esta doença (Tabela 1). Contudo, estes têm que ser diferenciados dos fatores desencadeantes, que são fatores ambientais que pioram a asma nos pacientes já com a doença estabelecida. No entanto, os mecanismos pelos quais estes fatores influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma são complexos, interativos e suscetíveis de interagir não só com genes, mas também com outros fatores ambientais que determinam a suscetibilidade para asma (Ober, 2011). A heterogeneidade da asma e a falta de um marcador biológico *gold standard* representam

os problemas mais significativos no estudo do papel dos diferentes fatores etiológicos e desencadeantes desta doença de elevada complexidade (Amaral, 2016).

Tabela I - Fatores de risco e estímulos desencadeantes de asma (Barnes, 2017)

Fatores endógenos	Fatores ambientais
Predisposição genética	Alergénios do ambiente doméstico
Atopia	Alergénios do ambiente externo
Hiper-reactividade das vias respiratórias	Sensibilizantes ocupacionais
Sexo	Tabagismo passivo
Etnia	Infeções respiratórias
Obesidade	Dieta
Infeções virais nos primeiros anos de vida	Paracetamol
Desencadeantes	
Alergénios	
Infeções virais das vias respiratórias	
Exercício de hiperventilação	
Ar frio	
Dióxido de enxofre e gases irritantes	
Fármacos (B- bloqueadores, ácido acetilsalicílico)	
Stress	
Irritantes (aerossóis de uso doméstico, vapores de tintas)	

3.1. Predisposição genética

Ainda não está claro se os genes que predispõem à asma são semelhantes ou diferentes dos que predispõem a atopia. Triagens genéticas, com análises clássicas de *linkage* e dos polimorfismos de nucleótidos simples de vários genes potenciais, indicaram que a asma é poligénica, ou seja, cada gene identificado produz um efeito pequeno e que geralmente não se reproduz nas diferentes populações. Os achados mais consistentes foram as associações com os polimorfismos dos genes do cromossoma 5q, inclusive das interleucinas (IL)4, IL-5, IL- 9, e IL-13 das células T auxiliares tipo 2 (TH2), que estão associadas à atopia. Existem evidências crescentes de uma interação complexa entre os polimorfismos genéticos e fatores ambientais. No entanto, são necessários mais estudos

que incluam amostras de grandes dimensões para elucidar estas relações. Novos genes associados à asma, inclusive o ADAM-13 e DPP-10, também foram identificados, mas a sua função na patogénese da doença é ainda desconhecida (4).

Há vários genes que podem estar envolvidos na patogénese e podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da doença em diferentes grupos étnicos (Torgerson, 2011). Estudos caso-controlo identificaram algumas regiões cromossómicas que poderão estar associadas à suscetibilidade de resposta aos diferentes agentes agressores. Uma variante do HLA-DQB1 foi identificada como preditor dos níveis séricos de imunoglobulina E (IGE) total dos vários grupos étnicos (Levin, 2013). Outro estudo definiu um importante potencial de genes como IL33, IL1R1L, IL18R1 e TSLP, que estão envolvidos nas vias de sinalização de perigo das células epiteliais (Moffatt, 2010). Por outro lado, alguns genes estão associados à resposta à terapêutica. Tal, como variações no gene do recetor B2 (Israel, 2004), outros genes podem modificar a resposta aos corticoides (Ito, 2006) e antagonistas dos recetores dos leucotrienos (In, 1997).

3.2. Atopia

A atopia é definida pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) como uma tendência familiar, ou pessoal, para o desenvolvimento de respostas imunes mediadas por anticorpos IgE, após exposição a alérgenos ambientais, usualmente proteínas, que desenvolvem sintomas típicos como asma, rinoconjuntivite ou eczema/dermatite (Johansson, 2001).

A atopia é o principal fator de risco para a asma. Os pacientes asmáticos apresentam frequentemente outras doenças atópicas, sobretudo rinite alérgica (detetada em mais de 80 % dos asmáticos) e dermatite (eczema) atópica. A atopia afeta cerca de 40 a 50 % das populações dos países desenvolvidos, mas apenas um pequeno grupo de indivíduos desenvolve asma. Esta observação sugere que existirão outros fatores ambientais ou genéticos que predis põem ao desenvolvimento da asma nestes indivíduos atópicos. Os alérgenos que causam sensibilização em geral são proteínas com atividade de protease, e os alérgenos mais comuns são derivados de ácaros de poeiras domésticas, dos pelos dos gatos e cães, das baratas, do pólen das gramíneas e das árvores, e dos roedores. A atopia é causada pela produção geneticamente determinada de anticorpos IgE específicos, e muitos pacientes têm história familiar de doenças alérgicas (Barnes, 2017).

A associação entre atopia, alergia e asma está bem documentada, encontrando-se uma maior prevalência de atopia nos asmáticos relativamente à restante população. Nas crianças entre os 3 e os 14 anos, a positividade de testes cutâneos (TC) para os alérgenos e o aumento dos níveis de IgE estão fortemente associados à asma (Gaffin, 2014). De igual modo, a presença de outras doenças alérgicas, como a rinite alérgica e o eczema atópico, são fatores de risco para a asma (Pinart, 2014). De facto, apesar da atopia ser um fator de risco para a asma, a presença de atopia, ou seja, a predisposição de um indivíduo para produzir IgE específicas dirigidas para alérgenos inalantes, não é condição suficiente nem necessária para o desenvolvimento da asma (5).

Aparentemente, os genes relacionados com a atopia e com a asma não são ativados na ausência de fatores ambientais e de exposições específicas a determinados alérgenos.

A interação entre atopia e infeções víricas parece ser complexa, de tal forma que o estado atópico poderá influenciar a resposta das vias aéreas inferiores desencadeada por infeções víricas, e estas, por seu turno, poderão influenciar a sensibilização a alérgenos (Murray et al, 2006).

3.3. Sexo

Dados epidemiológicos mostram que a prevalência, a incidência e a gravidade da asma diferem quanto ao sexo. A prevalência da asma, gravidade, taxa de exacerbação, hospitalizações e mortalidade é, no geral, superior nas mulheres comparativamente aos homens. No entanto, as hospitalizações relacionadas com a asma são superiores nos rapazes comparativamente com as raparigas, nas idades compreendidas entre 0 e os 14 anos (Mooran, 2012; Patel, 2014; Davidson, 2010). As razões para as diferenças entre os sexos são ainda desconhecidas, podendo estar ligadas a fatores imunológicos e hormonais e/ou a diferenças nas respostas específicas a exposições ambientais ou ocupacionais (Becklake et al, 1999; Melgert et al, 2007). Por exemplo, as crianças que habitam em quintas têm menor incidência de asma (Fuchs, 2012), facto que tem sido relacionado com a exposição precoce do sistema imunitário (Von, 2010; sti, 2012).

Na infância, o sexo masculino é consistentemente associado a maior prevalência de sibilância recorrente e asma do que o sexo feminino (proporção 4: 1), mas o padrão altera-se com o início da adolescência, em que se torna mais prevalente nas mulheres. A asma após a infância tende a ser mais grave no sexo feminino. Esta prevalência continua a aumentar desproporcionalmente, e pelo fim da meia idade é cerca de duas vezes mais

frequente nas mulheres do que nos homens. Para além disso, as mulheres apresentam maior propensão a serem hospitalizadas por complicações associadas à asma (DS, 2007)

As diferenças específicas na prevalência e na morbilidade relacionadas com o sexo não têm sido atribuídas a fatores etiológicos ou desencadeantes específicos, parecendo relacionar-se principalmente com os níveis hormonais e calibre das vias aéreas (Amaral, 2016).

3.4. Etnia

Aparentemente, as diferenças étnicas na prevalência da doença são explicadas por diferenças ambientais e socioeconómicas das populações. Estudos em populações migrantes sugerem que as diferentes raças adquirem o grau de risco que caracteriza a população para onde migram (Fonseca, 2004).

Nos EUA, a prevalência atual de asma entre adultos é de aproximadamente 7,6%, mas as taxas variam dramaticamente entre os diferentes grupos étnicos. A prevalência é de 9,1% entre os negros não hispânicos e de 13,6% entre os porto-riquenhos, sendo apenas perto de 5% nos mexicanos e asiáticos (CDC, 2017; Oladunni, 2019). A maioria dos dados e evidência sobre diferenças étnicas na prevalência de asma provém no Reino Unido ou do Canadá. Netuveli et al. (2005) relataram taxas semelhantes de asma, mas verificaram o aumento do risco de internamento, entre as populações negras e do sul da Ásia, a residir no Reino Unido (Netuveli, 2005; Sheikh, 2016). Wang et al (2008) verificaram que as crianças com ascendência chinesa nascidas no Canadá tinham taxas mais altas de asma do que as nascidas na China.

3.5. Obesidade

A prevalência e a incidência de asma em indivíduos obesos, ou seja, com Índice de Massa Corporal (IMC) $> 30 \text{ Kg/m}^2$, está a aumentar, particularmente nas mulheres com obesidade abdominal (Schatz, 2015). Existem vários fatores que podem explicar esta causalidade entre asma e obesidade, nomeadamente as alterações das vias aéreas, que se devem aos efeitos mecânicos da obesidade e a sua influência sobre a função pulmonar, o desenvolvimento de um estado pró-inflamatório e o aumento da prevalência de comorbilidades e alterações hormonais, do desenvolvimento, neurogénicas e/ou genéticas (LP, 2013) (Amaral, 2016).

3.6. Infecções

As infecções com determinados vírus durante a infância têm sido associadas ao início do desenvolvimento da asma. O rinovírus (RVH), o vírus sincicial respiratório (VSR) e o vírus *parainfluenza* produzem um padrão de sintomas e situações clínicas, como a bronquiolite, que apresentam características semelhantes à asma na infância. Por outro lado, algumas infecções respiratórias na infância, incluindo o sarampo e o VSR, parecem proteger contra o desenvolvimento da asma. Os dados disponíveis não permitem ainda tirar conclusões específicas. No entanto, com a melhoria das técnicas moleculares para detecção destes patógenos víricos, tem sido cada vez mais reconhecida a importância de infecções respiratórias de RVH durante a infância e na idade pré-escolar para o subsequente desenvolvimento da asma. Tanto a sensibilização alérgica como determinados *loci* genéticos parecem interagir, potenciando a sibilância da infância associada a infecções de RVH, e, simultaneamente, aumentando o risco de desenvolvimento de asma na idade pré-escolar e escolar (Jackson, 2012; Çaliskan, 2013).

A hipótese da higiene propõe que a exposição precoce a infecções influencia o sistema imunitário da criança, mantendo-o numa via não alérgica, conduzindo a um menor risco de asma e outras patologias alérgicas. Este mecanismo poderá explicar algumas associações que têm sido observadas entre o tamanho da família, a ordem de nascimento da criança e a frequência de infantários com o risco de desenvolvimento de asma. Deste modo, crianças com irmãos mais velhos e aquelas que frequentam o infantário têm um maior risco de infecções que podem funcionar como desencadeantes de sibilância, mas que poderão, no entanto, funcionar como uma proteção contra o desenvolvimento de doenças alérgicas, incluindo asma, numa idade mais avançada (Books C, 2013; Amaral, 2016).

3.7. Alergénios

Os alergénios inalados são desencadeantes comuns dos sintomas asmáticos e também têm sido implicados na sensibilização alérgica. A exposição aos ácaros da poeira doméstica nos primeiros anos de vida é um fator de risco para a sensibilização alérgica e asma, mas o controlo rigoroso dos alergénios não mostrou qualquer efeito na redução de risco de desenvolver asma. A proliferação dos ácaros da poeira doméstica em casas mal ventiladas com aquecimento central e carpetes foi implicada na prevalência crescente de asma nos países desenvolvidos. Os animais domésticos principalmente gatos, também foram

associados à sensibilização alérgica, mas a exposição a gatos nos primeiros anos de vida pode conferir proteção por indução de tolerância (Barnes, 2017).

Embora os aeroalergénios (interiores e exteriores) sejam desencadeantes bem conhecidos de exacerbação da asma, o seu papel específico no desenvolvimento desta patologia ainda não está totalmente estabelecido. Estudos de coorte de nascimento (Wahn, 1997; Hogaboam, 2005) demonstraram que a sensibilização aos ácaros domésticos, epitélios de gato e cão, assim como aos esporos de *Aspergillus* são fatores de risco independentes para sibilância em crianças até aos três anos. No entanto, a relação entre a exposição ao alergénio e a sensibilização depende das interações entre os alergénios, da dose e do tempo de exposição, da idade e da genética da criança. Para alguns alergénios, tais como os ácaros domésticos, a prevalência de sensibilização parece estar relacionada diretamente com a exposição (Huss, 2001). Outros autores referem que a exposição a ácaros domésticos poderá ser um dos fatores etiológicos para o desenvolvimento da asma (Sears, 2003).

Alguns estudos epidemiológicos (Ownby, 2002), relatam que a exposição precoce a cães e gatos contribui para uma proteção contra a sensibilização alérgica e/ou risco de desenvolvimento de asma. Outros estudos (Celedón, 2002; Melen, 2001) sugerem que esta exposição precoce poderá aumentar o risco de sensibilização alérgica.

3.8. Exposição ocupacional

A asma é uma das doenças ocupacionais mais prevalentes nos países industrializados, estimando-se que os agentes ocupacionais sejam responsáveis por 15 % dos casos de asma entre os adultos em idade ativa. Mais de 300 substâncias têm sido associadas à asma ocupacional, incluindo pequenas partículas, como os isocianatos, irritantes que pode alterar a resposta das vias respiratórias e produtos de origem vegetal ou animal que estimulam reações mediadas por IgE (por exemplo, farinha, pó de madeira, epitélio de animais de laboratório). A agricultura e a produção alimentar, as empresas de biotecnologia, as limpezas, o trabalho de pintura (inclusivamente por pulverização) e ainda a indústria de plásticos constituem as principais atividades de maior risco para o desenvolvimento de asma ocupacional. A maior parte dos casos de asma ocupacional é imunologicamente mediada (IgE ou celular) e tem um período de latência após exposição, que poderá ir de meses a anos. A melhor forma de prevenir o desenvolvimento de asma ocupacional é eliminar ou reduzir a exposição aos alergénios ocupacionais. Contudo, uma

vez presente, a asma ocupacional persiste na maioria dos doentes, mesmo após a eliminação da exposição (Baur, 2012; Amaral, 2016).

3.9. Dieta

O papel dos fatores dietéticos é controverso. Estudos de observação mostram que dietas pobres em antioxidantes (vitamina A e C), magnésio, selênio e gorduras poli-insaturadas ômega-3 (óleo de peixe), ou ricas em sódio e poli-insaturadas ômega-6, estão associadas a maior risco de desenvolver asma. A deficiência de vitamina D também pode predispor ao desenvolvimento desta doença. Entretanto estudos de intervenção com suplementos dietéticos não confirmaram que os fatores dietéticos desempenhem um papel importante (Barnes, 2017). Por outro lado, alguns estudos sugerem que determinadas características da dieta ocidental, como o consumo de alimentos processados em detrimento de frutos e vegetais com efeitos antioxidantes e diminuição de ingestão de ácidos gordos ômega-3, poderão estar associadas ao aumento de incidência das doenças alérgicas e da asma (Julia, 2015).

Também o aleitamento materno tem sido extensamente estudado. Os dados revelam que lactentes alimentados com leite de vaca ou bebidas de soja apresentam maior incidência de sibilância na infância, comparativamente aos que são alimentados com leite materno (Friedman, 2005).

3.10. Tabagismo e poluição

A exposição ao fumo do tabaco, quer pré-natal quer após nascimento, está associada a efeitos lesivos com consequente desenvolvimento de sibilância durante a infância. O tabagismo materno durante a gestação influencia o desenvolvimento pulmonar. A exposição ao fumo do tabaco aumenta também a suscetibilidade para infeções respiratórias baixas na infância e em idade pré-escolar e escolar (Burke, 2012). Em indivíduos com asma, o fumo de tabaco está ainda associado a uma rápida diminuição da função pulmonar, diminuição da resposta a terapêutica com corticóides inalados e sistêmicos, assim como à redução significativa da probabilidade de controlo da doença (Boulet, 2008).

As crianças expostas a ambientes com elevados níveis de poluição apresentam uma redução da sua função pulmonar, sendo que o contacto com poluentes externos está associado a efeitos significativos na morbilidade da asma em crianças e adultos (Breysse,

2010). Associações semelhantes têm sido feitas aos poluentes domésticos (fumos de gás ou biocombustíveis, fungos ou infestações de baratas), mas o seu papel como causador de asma carece ainda de evidência (Amaral, 2016).

4. Diagnóstico da asma

De acordo com as *guidelines*, da GINA (GINA, 2015), as características clínicas típicas da asma são a presença de, pelo menos, dois dos seguintes sintomas: pieira, dispneia, tosse e/ou opressão torácica. Habitualmente, os sintomas pioram durante a noite ou ao amanhecer, são de intensidade variável ao longo do tempo e desencadeados por infeções respiratórias virais, exercício físico, riso, exposição alérgica ou alterações ambientais. Já a existência de tosse isolada, produção crónica de expectoração, dispneia associada a lipotimia ou parestesias, dor no peito e dispneia induzida pelo exercício com ruído inspiratório diminuem a probabilidade de se tratar de asma.

Os doentes asmáticos, designadamente os de fenótipo alérgico, referem, de uma forma geral, que as suas queixas se iniciaram na infância. Nestes casos existe também história pessoal de rinite ou eczema atópico e história familiar de asma ou rinite alérgica (GINA, 2015).

Em termos de exame físico do doente asmático, o mesmo tende a não apresentar alterações fora do período de exacerbações. A manifestação mais frequente consiste na presença de sibilos à auscultação pulmonar, apesar de estes só surgirem quando existe uma obstrução significativa das vias aéreas. A utilização dos músculos acessórios respiratórios de uma forma crónica em crianças com asma não controlada, pode condicionar alterações da geometria toraco-abdominal e disfunções posturais. O exame nasal revela habitualmente existência de sinais de rinite alérgica e, a nível da pele, poderão ser encontradas manifestações de eczema atópico (Martins, 2017).

São três as alterações funcionais mais importantes na asma: padrão obstrutivo das vias aéreas, hiper-reatividade brônquica a diversos estímulos e variabilidade temporal dos débitos das vias aéreas, que podem ser verificados através da espirometria pré e pós broncodilatação e dos testes de bronco provocação com metacolina, histamina ou exercício (prova a realizar-se se no estudo funcional respiratório basal o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) for superior a 70% do valor teórico).

O registo diário do débito expiratório máximo instantâneo – *Peak Expiratory Flow* (PEF) é calculado duas vezes por dia, registando-se de cada vez, a melhor de três determinações, durante um período de duas semanas. Este registo, pode ser um auxiliar com utilidade individual, por um curto período e, após o diagnóstico de asma, para monitorizar a resposta à terapêutica, assim como poderá contribuir para a avaliação do risco de agravamento dos sintomas em ambiente laboral. Tem sido recomendado o seu uso em doentes com asma grave e com fraca perceção dos sintomas (GINA, 2018).

A espirometria é o método recomendado para suportar o diagnóstico e avaliar a gravidade da obstrução em função do valor percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) para o teórico individual previsível. A observação de reversibilidade brônquica após a administração de um broncodilatador favorece o diagnóstico de asma, quando enquadrada no contexto clínico (DGS, 2016).

Considera-se que há obstrução ao fluxo aéreo quando a relação entre o FEV1 e a capacidade vital forçada (FVC) é menor do que 0,75 nos adultos ou menor do que o limite inferior da normalidade para o género, idade e altura da criança e/ou adulto, atendendo sempre às curvas de referência utilizadas. A reversibilidade é definida como: um aumento superior a 12% e 200 ml no FEV1 em resposta ao broncodilatador ou uma variabilidade diária do PEF > 10% (nas crianças, superior a 13%) em duas medições diárias, considerando-se em cada uma a melhor de três determinações, num período de duas semanas. A espirometria pode ser normal na altura da avaliação (DGS, 2016).

A pletismografia corporal e o estudo da capacidade de difusão do monóxido de carbono podem facilitar o diagnóstico diferencial (por exemplo, com a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)), assim como detetar e monitorizar alterações dos parâmetros funcionais que ocorrem na asma grave/de difícil controlo. Nesta, constata-se frequentemente insuflação pulmonar grave para além de obstrução brônquica e bronquiolar por vezes muito acentuadas, com fraca reversibilidade da obstrução em resposta à terapêutica broncodilatadora.

Também a prova de exercício, utilizando diferentes metodologias, poderá ser utilizada perante uma suspeita de broncospasmo desencadeado pelo exercício, muito frequente na criança e no adolescente (DGS, 2016).

O diagnóstico da componente alérgica na asma faz-se predominantemente pela história clínica, devendo o estado atópico ser confirmado pelos testes cutâneos de alergia por

picada (*prick*) e pelo doseamento das imunoglobulinas E específicas séricas, a serem realizados para confirmar sensibilidade a desencadeantes alérgicos suspeitos.

A pesquisa de sensibilidade pode ser feita através da realização de testes cutâneos por picada (*prick*) usando extratos de alérgenos inalantes ou alimentares. O valor preditivo positivo dos testes cutâneos é elevado, enquanto o valor preditivo negativo é baixo, mas aumenta com a idade. Os testes de sensibilidade cutânea (TSC) com extratos alérgenos padronizados, são simples, rápidos, de baixo custo e com elevada sensibilidade, quando realizados por profissionais experientes. O doseamento de imunoglobulina E específica para aeroalérgenos, no sangue, pode ser realizado para testar alérgenos específicos selecionados ou para identificar alergia usando painéis de alérgenos selecionados (misturas de alérgenos inalantes, alimentares ou ambos) (DGS, 2016).

A inflamação das vias aéreas é uma componente central na asma e pode ser avaliada por medição de marcadores não invasivos da inflamação, nomeadamente pelo FeNO (Fração exalada do Óxido Nítrico).

A eosinofilia na expetoração induzida (>2% de eosinófilos) e o doseamento do óxido nítrico (FeNO) no ar exalado não possuem evidência suficiente para serem utilizados isoladamente na confirmação do diagnóstico de asma, embora sejam válidos como instrumentos de monitorização da inflamação na asma e como preditores de resposta aos corticosteróides inalados.

Alguns exames laboratoriais efetuados no sangue podem ser úteis, nomeadamente: a presença de eosinofilia, que sugere asma alérgica, bem como o doseamento de Alfa1 anti-tripsina, na suspeita de enfisema pulmonar (DGS, 2016).

5. Tratamento da asma

O objetivo do tratamento da asma a longo prazo é o controlo total da doença, permitindo que o doente asmático não tenha sintomas diurnos e noturnos, nem crises, assim como garantir que tenha uma atividade normal, incluindo o exercício, e que mantenha uma função respiratória normal, minimizando os riscos futuros de perda de função pulmonar e os efeitos adversos dos fármacos utilizados (GINA, 2018; PNDR, 2014).

Como todas as doenças crónicas, o tratamento da asma inclui vários componentes:

1. Autogestão do controlo da doença que inclui: educação do doente, técnica inalatória, adesão à terapêutica, planos de ação escritos personalizados, autoavaliação do controlo, revisão médica regular.
2. Tratamento não farmacológico para redução de fatores de risco que inclui, evicção de aeroalergénios, evicção do fumo do tabaco, redução de peso e prática de atividade física.
3. Tratamento farmacológico para controlo dos sintomas e redução dos riscos futuros (Pedro et al, 2017).

O tratamento inicial de controlo “em degraus” para adultos deve ser iniciado o mais precocemente possível. Segundo as recomendações internacionais da GINA (2018), é proposto o seguinte tratamento “em degraus”.

Tabela II - Tratamento da asma em degraus (adapt. de GINA, 2018)

Tratamento de Controlo preferido	Degrau 1	Degrau 2	Degrau 3	Degrau 4	Degrau 5
		Dose baixa de CI	Dose baixa de CI+ LABA	Dose média/alta CI+ LABA	Tiotropium Anti-IgE Anti- IL-5
Outras opções de tratamento de controlo	Considerar dose baixa de CI	Antagonistas dos recetores de leucotrienos (LTRA) Dose baixa de teofilina*	Dose média/alta de CI Dose baixa de CI + LTRA (ou +teofilina*)	Adicionar tiotrópio *** Dose Média /alta de CI+ LTRA (ou + teofilina*)	Dose baixa de CO

Tratamento de alívio	B2-Agonista de curta ação (SABA) se necessário	B2-Agonista de curta ação (SABA) se necessário	SABA se necessário ou baixa dose CI/formoterol	SABA ou dose baixa de CI/formoterol ** se necessário	SABA ou dose baixa de CI/formoterol
----------------------	--	--	--	--	-------------------------------------

Legenda: CI- Corticoterapia inalada, CO- Corticoterapia oral, LTRA- Antagonistas dos recetores de leucotrienos, SABA- antagonistas de ação curta

Salienta-se, contudo, que a eficácia dos diferentes fármacos de controlo da asma não é similar.

Os corticosteróides inalados (CI) são fármacos anti-inflamatórios de primeira-linha na asma. Reduzem os sintomas, estabilizam a função respiratória, melhoram a qualidade de vida, diminuem as agudizações e o risco de mortalidade (Pedro, 2017).

Os antagonistas dos recetores dos leucotrienos (LTRA) diminuem a inflamação das vias aéreas, controlam os sintomas, melhoram a função respiratória e diminuem as agudizações. Têm uma especial importância na asma induzida pelo esforço ou pelo ácido acetilsalicílico, evitando igualmente recurso à terapêutica com corticosteroides.

Os β 2-agonistas de longa duração de ação (LABA) têm um poder broncodilatador longo. Devem ser utilizados em associação com fármacos anti-inflamatórios e nunca em monoterapia no controlo da asma.

Os Anticolinérgicos de longa duração de ação foram recentemente incluídos como terapêutica adicional e no controlo da asma moderada a grave, mas nunca em monoterapia.

As metilxantinas são broncodilatadores e imunomoduladores com um efeito terapêutico modesto. Não constituem uma primeira escolha no controlo da doença embora possam ser uma opção válida quando em associação com corticosteróides (Pedro, 2017).

Os corticosteróides sistémicos têm como principal indicação a asma de difícil controlo (degrau cinco da terapêutica de manutenção) e as agudizações, permitindo controlar o agravamento da inflamação, diminuir as recaídas, reduzir a necessidade de internamento e os dias de hospitalização.

A anti-IgE é um anticorpo monoclonal administrado por via subcutânea que previne a ligação da IgE aos seus recetores de alta afinidade. A sua indicação está limitada a doentes acima dos 5 anos com asma grave não controlada, apesar da restante terapêutica farmacológica otimizada (DGS, 2016; Pedro, 2017).

No degrau 1, os sintomas diurnos são raros, caracterizando-se ainda pela ausência de despertares noturnos, sem exacerbações no último ano e função respiratória normal. Neste caso, as opções de terapêutica são o, broncodilatador de curta ação, se necessário, ou considerar dose baixa de corticoterapia inalada (CI).

No degrau 2, o doente tem indicação para iniciar dose baixa de CI, caso apresente uma das seguintes situações: sintomas de asma mais de uma vez por mês, despertares noturnos devido à asma mais de uma vez por mês, qualquer sintoma de asma, e fatores de risco para exacerbações. Outra opção para o controlo neste caso são LTRA ou dose baixa de teofilina. Na asma sazonal alérgica, o CI deve ser iniciado imediatamente e com suspensão ao fim de quatro semanas, depois do final da exposição.

No caso em que o doente apresenta sintomas de asma na maior parte dos dias, despertares noturnos devido à asma uma ou mais vezes por semana e, principalmente, se houver fatores de risco para exacerbações (degrau3) está indicado a dose baixa de CI/LABA (b2-agonista de longa ação) ou, em alternativa, dose média de CI ou dose baixa de CI/LTRA ou teofilina.

Se a apresentação inicial da asma for acompanhada por uma exacerbação, está indicada a administração de CO por um curto período de tempo e posteriormente iniciar tratamento de controlo regular com dose média/alta de CI/LABA (degrau 4). Em alternativa, está indicada dose alta de CI mais LTRA, ou teofilina e adicionar brometo de tiotrópio.

No degrau 5, o doente deve ser referenciado para um centro especializado em asma grave e nos casos de asma alérgica grave deve ponderar-se anti-IgE. São de evitar os CO a longo prazo pelos efeitos secundários que potenciam.

Segundo as recomendações da GINA, é fundamental rever a resposta ao tratamento inicial de controlo uma vez passados dois a três meses, ou de acordo com a urgência clínica, e ajustar o tratamento, se a asma estiver controlada. Se o risco de exacerbações for baixo, considerar descer um degrau, mas não é aconselhável interromper o tratamento com CI.

No caso de asma não controlada ou exacerbação, reavaliar o diagnóstico, a técnica inalatória e a adesão ao tratamento, e considerar subir de degrau.

Nos doentes sob monoterapia com CI deve tentar-se a redução 25% a 50% da dose em intervalos de três meses até atingir a dose mais baixa. Quando a asma está controlada há um ano com dose baixa de CI, pode tentar-se a suspensão do tratamento de controlo. A decisão de qual o fármaco a reduzir ou retirar e a que ritmo depende da história clínica, da gravidade da asma, da resposta ao tratamento, dos efeitos adversos do fármaco, da duração do tratamento, assim como das preferências do doente.

Em simultâneo, é importante considerar o tratamento não farmacológico (atividade física, perda de peso, evicção de alérgenos e sensibilizantes), a redução dos fatores de risco modificáveis e das comorbilidades (tabagismo, obesidade, ansiedade, rinossinusite crónica, refluxo gastro esofágico, apneia obstrutiva do sono), bem como, medicação que possa agravar a asma (Pedro, 2017).

Tabela III – Doses de corticoterapia inalada (*adapt. de GINA 2014*) (DGS, 2016)

Corticosteroides inalados	Dose baixa (µg/24h)		Dose média (µg/24h)		Dose alta (µg/24h)	
	Adulto	Criança	Adulto	Criança	Adulto	Criança
Beclometasona	200-500	100-200	>500-1000	>200-400	>1000-2000	>400
Budesonida	200-400	100-200	>400-800	>200-400	>800-1600	>400
Fluticasona	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500-1000	>500
Mometasona	200	100	≥400-800	≥200	≥800	≥400

A agudização da asma (ou crise de asma, ou exacerbação da asma), define-se como perda do controlo da doença, que requer tratamento urgente e caracteriza-se de acordo com a definição da GINA (GINA,2014), por um agravamento agudo ou subagudo dos sintomas e da função pulmonar relativamente ao estado habitual do doente asmático, ou por um episódio inaugural da doença. Nestas situações, os doentes têm um aumento de dispneia, tosse, sibilância, sensação de opressão torácica, ou a combinação destes sintomas.

Os principais fatores de risco potenciais para a exacerbação da asma, são os seguintes: 1) Asma não diagnosticada, 2) Asma insuficientemente tratada, 3) Sintomas não controlados (sem terapêutica corticoide inalada, abuso de β_2 inalado, fraca adesão à terapêutica, má

técnica inalatória), 4) Asma grave (FEV1 <60%), 5) Problemas psicológicos e socioeconômicos graves, 6) Exposição a fumo de tabaco, alérgenos e poluentes, 7) Comorbidades como a obesidade, rinosinusite, refluxo gastroesofágico e alergia alimentar; 8) Gravidez, 9) Agudizações graves nos últimos 12 meses, 10) Internamentos prévios em unidades de cuidados intensivos e 11) Intubação por asma.

O esquema terapêutico na fase de agudização tem como objetivos a correção da hipoxemia, a reversão da obstrução das vias aéreas e a redução da probabilidade de recaída.

A presença de parâmetros clínicos e funcionais determinam a gravidade da agudização em ligeira, moderada ou grave, bem como os fatores de mau prognóstico que devem ser averiguados (DGS, 2016)

Tabela IV – Classificação da gravidade das agudizações (*adapt. de GINA 2014*) (DGS, 2016)

Crise	Ligeira ou Moderada	Grave	Muito Grave
Avaliação clínica			
Estado de consciência	Normal	Agitado	Confusão/sonolência
Discurso	Frases completas	Palavras	Palavras
Dispneia	Ausente/leve	Moderada	Grave
Tiragem costal	Ausente/leve	Acentuada	Acentuada/exaustão
Sibilos auscultatórios	Moderados	Intensos	Muito intensos ou ausentes (silêncio respiratório)
Frequência respiratória	Aumentada*	Aumentada**	Muito aumentada***
Frequência cardíaca	100-120†	>120 ††	>120 ou bradicardia

Avaliação funcional			
PEF pós BD inicial*	>50% do teórico ou do melhor valor	≤ 50% do teórico ou do melhor valor	<50% ou resposta < 2h
SatO ₂ (FiO ₂ =21%)	>90-95%	<90%	<90%
Gasometria arterial (FiO ₂ =21%)	Desnecessária	PaO ₂ >60mmHg PaCO ₂ <45mmHg	PaO ₂ <60mmHg PaCO ₂ >45mmHg
Fatores de mau prognóstico			
Episódios prévios de ventilação mecânica por asma, ≥2 hospitalizações ou recurso ao serviço de urgência nos últimos 12 meses, medicação recente ou atual com corticosteroides sistêmicos, utilização prolongada e abusiva de broncodilatadores de curta duração de ação, comorbilidades graves descompensadas, não adesão ao tratamento proposto.			

* Frequência respiratória: ≤40/min em crianças dos 2-5 anos; ≤30/min em crianças >5 anos;

** Frequência respiratória: >40/min em crianças dos 2-5 anos; >30/min em crianças >5 anos;

*** na criança pode ainda aparecer cianose de forma mais precoce do que no adulto.

† Frequência cardíaca: ≤140/min em crianças dos 2-5 anos; ≤125/min em crianças >5 anos

†† Frequência cardíaca: >140/min em crianças dos 2-5 anos; >125/min em crianças >5 anos

O tratamento das agudizações da asma deve ser encarado como um processo contínuo, desde o autotratamento no domicílio, de acordo com o plano de ação escrito, até ao tratamento nos Cuidados de Saúde Primários (CSP) (Figura 2) ou, nos casos mais graves, no SU hospitalar (Figura 3).

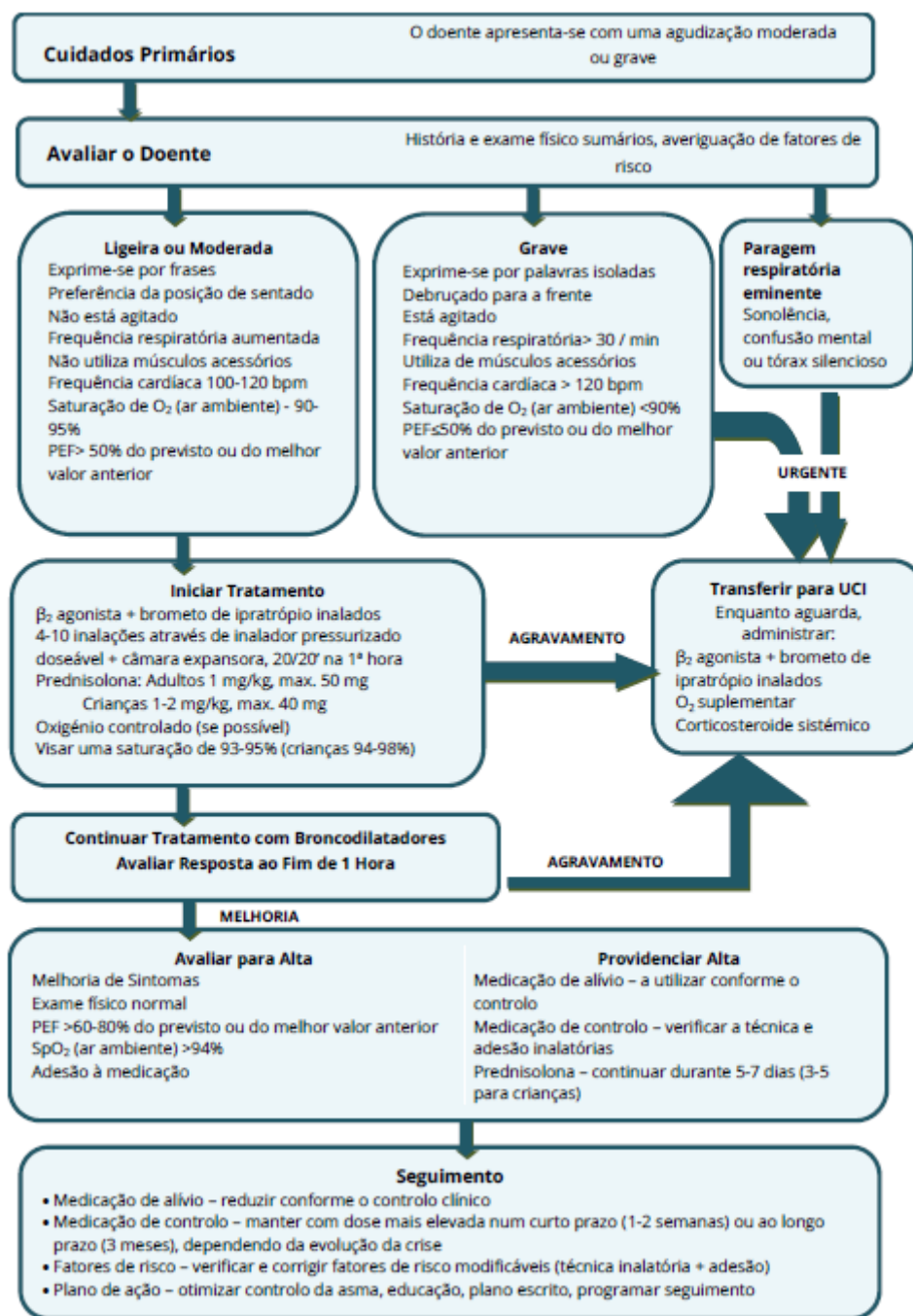


Figura 2- Tratamento das agudizações da asma nos Cuidados de Saúde Primários (*adapt. de GINA, 2014*) (DGS, 2016)

Nos CSP deve ser avaliada a gravidade da crise através do grau de dispneia, frequência respiratória e cardíaca, saturação de oxigénio e função pulmonar (PEF). Deve iniciar-se imediatamente SABA e oxigénio. Se os sinais são de crise grave, o doente deve ser transferido imediatamente para um SU hospitalar ou para uma UCI, caso o doente esteja confuso e sonolento. Durante a transferência devem ser administrados inaladores pressurizados com câmara expansora (SABA), brometo de ipratrópio, oxigénio e

corticoides sistêmicos (CS). O sulfato de magnésio endovenoso deve ser considerado nas crises graves que não respondam à terapêutica inicial. Por sua vez, os antibióticos não devem ser prescritos por rotina (Pedro et al, 2017).

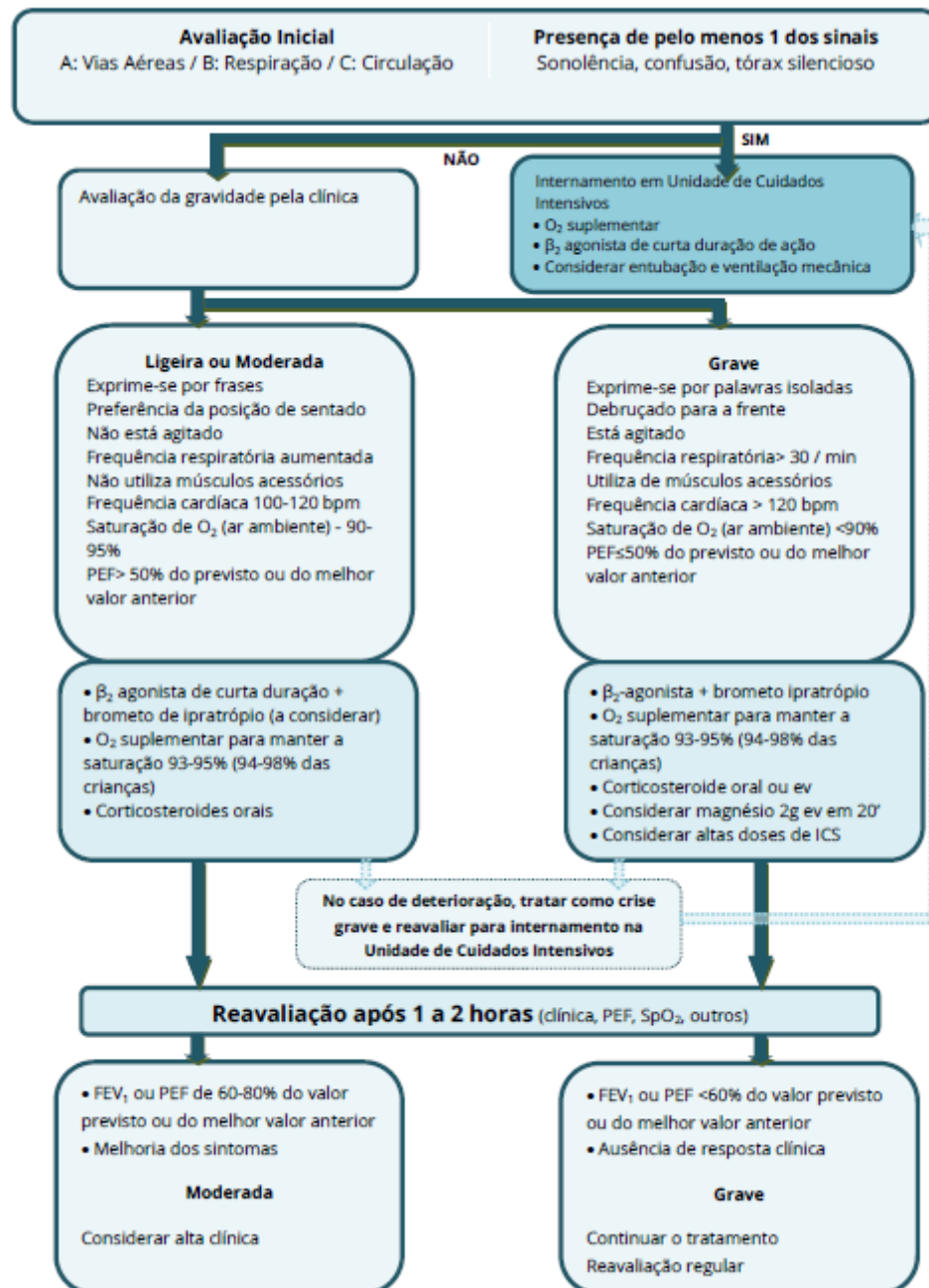


Figura 3- Tratamento das agudizações da asma nos Cuidados de Saúde Hospitalares (adapt. de GINA, 2014) (DGS, 2016).

Em todos os doentes com asma, deve ser feita uma avaliação do controlo clínico relativamente às últimas 4 semanas, incluindo as manifestações clínicas e funcionais atuais, bem como o risco futuro. Nas manifestações clínicas e funcionais devem ser pesquisados os sintomas diurnos e noturnos, a limitação de atividades, a necessidade de

uso de medicação de alívio rápido e a função respiratória, nomeadamente o valor de FEV1 ou do PEF. Na análise de risco importa determinar a probabilidade de o doente desenvolver agudizações, instabilidade clínica, declínio acelerado da função respiratória e efeitos secundários da medicação. Com base nestes parâmetros são estabelecidos três níveis de controlo da asma (tabela V), “controlada”, “parcialmente controlada” e “não controlada” (DGS, 2016).

Tabela V – Níveis de controlo da asma (*adap, de GINA, 2014*) em (*adultos e crianças com idade >5 anos*)

A. Avaliação do Controlo Clínico nas últimas 4 semanas			
Características	Asma Controlada	Asma Parcialmente Controlada	Asma Não Controlada
Sintomas diurnos >2x/semana	NENHUMA CARACTERÍSTICA PRESENTE	1 a 2 CARACTERÍSTICAS PRESENTES	3 ou 4 CARACTERÍSTICAS PRESENTES
Limitação de atividades			
Sintomas noturnos /despertar			
Necessidade de medicação de alívio >2x/semana			

No estudo de Sá-Sousa et al (2015), são apresentados resultados sobre o controlo da asma em Portugal. Estes autores, verificaram que mais de metade (cerca de 57%) destes doentes apresentavam asma controlada. Contudo, cerca de 88% dos doentes com asma não controlada, tinha a perceção de que a sua asma estava controlada. Verificou-se ainda, que os doentes com asma controlada têm uma qualidade de vida significativamente melhor em comparação com os doentes com asma não controlada.

6. Personalidade do indivíduo com asma

A personalidade é considerada subjacente a padrões consistentes de comportamentos, pensamentos e sentimentos, e é preditor tanto da saúde física como psicológica (Friedman, 2014; Smith, 2006 citado em Loerbroks, 2015). Para a sua abordagem, é reconhecido o modelo de cinco fatores, onde são diferenciadas cinco dimensões: neuroticismo, extroversão, amabilidade, conscienciosidade e abertura à experiência (Costa, 1992). As facetas do neurocitismo são: vulnerabilidade, instabilidade, emocional, passividade e depressão. O fator neurocitismo, refere-se à forma como o indivíduo experiência emoções negativas e a estilos comportamentais e cognitivos que surgem a partir dessa vivência, tais como impulsividade, vulnerabilidade, ansiedade e depressão. Isto significa que indivíduos com altas pontuações de neuroticismo são frequentemente muito sensíveis, tensos, preocupados e, geralmente, tendem a apresentar ideias dissociadas da realidade, altos índices de ansiedade, dificuldade em suportar frustrações e usam estratégias pouco adaptativas. A extroversão tem como facetas: comunicação, alizez, dinamismo e interações sociais. Reflete a quantidade e intensidade dos relacionamentos, fazendo referência à maneira como as pessoas se relacionam com os outros, o que revela características como disposição, afetuosidade e otimismo. No outro extremo, indivíduos introvertidos tendem a ser dependentes, sérios e inibidos, evitando o contacto interpessoal. Já a amabilidade, tem como facetas: pró-sociabilidade e confiança nas pessoas. Indica traços que geram comportamentos socialmente agradáveis e qualidade dos padrões estabelecidos nas relações. As pessoas com altas pontuações neste fator, apresentam características como generosidade, confiança, altruísmo e comprometimento. Por sua vez, as facetas da conscienciosidade são: competência, ponderação/prudência e empenho/comprometimento. Este fator faz referência a características como cautela, organização e persistência, podendo ser uma medida importante de adesão a tratamentos médicos. Por último, as facetas da abertura à experiência são: interesse por novas ideias, liberalismo e busca por novidades. Refere-se a características de criatividade e flexibilidade. Pessoas com altos índices nesta dimensão apresentam uma maior tendência à reestruturação cognitiva, aceitação, são criativas, curiosas e apresentam uma importante capacidade em considerar novas perspectivas (citado em Thomas, 2012).

Neste contexto, tem-se verificado um aumento de estudos sobre a influência da personalidade na doença, nomeadamente no que respeita a alguns traços da personalidade com particular relevo para o modelo dos cinco fatores (Lima, 2000; Costa, 1992).

Relativamente à asma, existe pouca concordância quanto à extensão da influência da personalidade e dos aspetos comportamentais. As perspetivas dividem-se assim entre os primeiros estudos, que defendem uma influência determinante dos fatores emocionais (F, 1987; L, 1956; Knapp, 1957) e os estudos posteriores, que demonstram não haver qualquer diferença na saúde mental entre de sujeitos asmáticos e não asmáticos (S, 1977; Janson, 1994; citado em Fernandes, 2005).

Dois outros estudos (Loerbroks, 2009; Huovinen, 2001 citados em Loerbroks, 2015) abordaram a relação entre os traços de personalidade e a incidência da asma, restringindo-se a duas das cinco dimensões da personalidade, o neuroticismo e a extroversão. No primeiro estudo (Loerbroks, 2009) verificou-se que o neurocitismo predizia a asma, no entanto, o mesmo não foi confirmado relativamente à extroversão. Assim, os autores colocaram a hipótese de que elevados níveis de neurocitismo poderiam contribuir para a asma, devido à predisposição destes indivíduos para o sofrimento. Por outro lado, o segundo estudo (Huovinen, 2001), concluiu que somente altos scores na dimensão de extroversão estariam associados a um aumento do risco de asma nas mulheres, contudo este facto poderá em parte ser explicado por um comportamento, nomeadamente o de fumar.

Fernandes et al (2005) num estudo que envolveu 300 doentes adultos com asma, observados em regime de ambulatório, realçou o predomínio dos traços neuróticos nos doentes asmáticos, bem como uma diminuição dos traços de extroversão, abertura à experiência, amabilidade e conscienciosidade. Foi encontrada ainda uma relação significativa entre maior gravidade da asma, maior duração da doença e a diminuição das características extroversão e abertura à experiência. Estes resultados reforçam a importância da relação entre a gravidade da doença e a personalidade num processo dinâmico e inter-relacional. Estudos anteriores já tinham estabelecido esta relação, descrevendo a personalidade do doente asmático como menos voltada para o exterior, com menos ação, menor procura de experiências e ainda menor impulsividade (Lehrer, 2002; Yellowless, 1988, 1989; Fernandes, 2009).

Já Ayse Yilmaz et al (2014) concluíram no seu estudo, que a maior prevalência de perturbações da personalidade nestes doentes, se deve à sua má qualidade de vida, sugerindo uma avaliação psiquiátrica dos doentes asmáticos em que haja suspeita da presença de uma perturbação de personalidade, concomitante. Por sua vez, Sung Reul Kim et al (2014), constatarem no seu estudo, com uma amostra de 144 adultos com asma,

que havia uma percentagem elevada destes doentes em que a personalidade tipo D era dominante. As características dos indivíduos com este tipo de personalidade incluem: uma tendência para a preocupação excessiva, culpabilização, são tensos, com uma visão pessimista do mundo, e sentem-se desconfortáveis na presença dos outros. Este tipo de personalidade demonstrou estar também associado a um pior controlo de sintomas e pior qualidade de vida nestes doentes.

Contudo, alguns dos primeiros estudos realizados (A, 1999; McCrae, 1990), que se focaram no efeito do neurocitismo na saúde, na resistência ao stress, na importância do otimismo e na motivação do poder, foram realizados sobretudo ao nível do comportamento tipo A (caracterizado por três aspetos principais: competitividade, sentido de urgência e hostilidade, manifestando-se sobretudo em situações de stress, exigência e desafio).

Recentemente, um estudo de Emel Bulcun et al (2018) envolveu 53 indivíduos adultos, divididos em três grupos: um grupo controlo, um grupo com asma recente (inferior a 10 anos) e um grupo com asma de longa duração (maior ou igual a 10 anos). Estes autores verificaram que comparativamente ao grupo controlo, os doentes com asma obtiveram resultados superiores de introversão, depressão, histeria e psicastenia. Por sua vez, comparando os doentes com asma recente relativamente aos doentes com asma de longa duração, os primeiros apresentaram uma taxa significativamente mais elevada de depressão, histeria, desvio psicopático, psicastenia e introversão. Concluíram, ainda, que doentes com asma são mais inativos, anérgicos, com mais sentimento de culpa, pessimismo e sem queixas físicas específicas com medos irracionais e são mais introvertidos. Os pacientes com asma de longa duração apresentaram menos sofrimento psicológico, o que sugere uma maior adaptabilidade à doença.

As investigações realizadas no âmbito da personalidade, reconhecem na sua maioria, a relação desta com a doença crónica, nomeadamente com a asma, com impacto nas mais diversas áreas, que vão desde o controlo da sintomatologia, adesão à terapêutica e perceção da qualidade de vida.

7. Aspetos psicossomáticos na asma

7.1 Depressão

A depressão e a asma são duas doenças altamente prevalentes. Dados da OMS (WHO, 2017), estimam que o número de casos de depressão aumentou cerca de 18.4% entre 2005 e 2015. Atualmente, cerca de 322 milhões de indivíduos no mundo vivem com esta perturbação de humor. Metade destes indivíduos vivem na Região do Sudeste Asiático e na Região do Pacífico Ocidental. A depressão é mais comum no sexo feminino (5.1%) comparativamente com o sexo masculino (3.6%).

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (APA, 2013) a depressão caracteriza-se por um quadro de tristeza suficientemente grave ou persistente para interferir no funcionamento, diminuindo muitas vezes o interesse ou o prazer nas atividades. A etiologia não é totalmente conhecida, mas provavelmente envolve a hereditariedade, alterações nos níveis de neurotransmissores, alterações da função endócrina e fatores psicossociais.

O termo depressão é utilizado com frequência para fazer referência a qualquer uma das perturbações depressivas. Algumas estão classificadas no DSM-5 por sintomas específicos: perturbação depressiva major, perturbação depressiva persistente (distímia) ou outra perturbação depressiva específica ou inespecífica.

Relativamente ao diagnóstico de depressão major é necessário a presença de 5 ou mais dos seguintes sintomas, sendo que estes devem estar presentes quase todos os dias, durante o período de 2 semanas, devendo um deles ser o humor deprimido ou a perda de interesse ou prazer: 1) humor deprimido durante a maior parte do dia, 2) diminuição acentuada do interesse ou do prazer em todas ou quase todas as atividades durante a maior parte do dia, 3) ganho ou perda de peso significativo (>5%) ou diminuição ou aumento do apetite, 4) insónia ou hipersónia, 5) agitação ou atraso psicomotor observado por outros, 6) fadiga ou perda de energia, 7) sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada, 8) capacidade diminuída de pensar, concentrar-se ou indecisão, ou 9) pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

Relativamente à depressão em doentes asmáticos, o estudo de Yellowlees (1988), que comparou 13 doentes com asma quase fatal com 36 doentes com asma menos grave,

encontrou uma prevalência de 33% no seu conjunto para doença psiquiátrica e 4% para a depressão. Noutro estudo (Brown, 2000), com doentes com asma grave a moderada, verificou-se, através de uma entrevista clínica estruturada para a avaliação da prevalência de perturbações psiquiátricas, que 25% destes doentes apresentavam depressão maior e 22% tinham história de um episódio depressivo no passado. No seu conjunto, 63% dos doentes asmáticos tinham critérios para perturbação do humor, ao longo da vida, sendo que este valor era superior à prevalência na população geral (19%). No estudo de Netjek (Netjek et al, 2001), os autores utilizaram uma entrevista clínica estruturada para avaliar a prevalência de perturbação depressiva em 44 doentes asmáticos adultos. Destes, 30 % tinham tido, durante as suas vidas, uma perturbação depressiva maior e 11% tinham este tipo de depressão em curso (citado em Fernandes, 2009).

Souza-Machado et al (2001), num estudo com 68 indivíduos adultos com asma moderada a grave, verificaram que a depressão estava presente em 25% destes indivíduos, tendo os autores relacionado este fato com a presença de uma situação ameaçadora, stressante, representada tanto pela gravidade da doença como pela incapacidade funcional que dela advém.

Um estudo (Abiodun et al, 2016) realizado na Nigéria, envolveu cerca de 203 doentes com asma, dos quais cerca de 34,5% foram diagnosticados com ansiedade ou depressão, comparativamente a 7,3 % dos indivíduos pertencentes ao grupo controlo (n= 205), sendo esta diferença estatisticamente significativa (Odds Ratio = 6.67). Os autores concluíram assim, que a ansiedade e a depressão são significativamente mais frequentes em adultos com asma comparativamente com o grupo controlo. Este resultado obtido estava ainda associado a níveis de apoio social baixos, na medida em que estes contribuem para o sofrimento psíquico e para perturbações mentais comuns nas doenças crónicas.

Mais recentemente Trojan et al (2014) realizaram um estudo transversal que envolveu 12.944 indivíduos com asma, tendo concluído que a asma estaria associada a uma maior prevalência de sintomas depressivos, não estando este fato relacionado com asma grave ou mal controlada. Neste sentido, os autores sugerem que os doentes com asma, independentemente da sua gravidade, podem assim beneficiar do rastreio de depressão.

Relativamente à associação entre depressão e asma, de um modo geral, os resultados de diversos estudos prospetivos têm sido inconclusivos.

Mais recentemente, uma revisão sistemática com meta-análise (Gao, 2015) sobre a relação entre depressão e asma incluiu sete estudos prospectivos tendo como objetivo examinar sistematicamente se a depressão predizia a doença asmática, assim como se a asma predizia a depressão. Dos artigos incluídos nesta revisão, três foram realizados nos Estados Unidos (Coogan, 2014; Brunner, 2014; Jonas, 1999), dois na Europa (Brumpton, 2013; Loerbroks, 2010) e um no Canadá (Patten, 2008). Relativamente às amostras destes estudos, estas variaram entre 3.614 a 31.848 doentes com asma. Os resultados obtidos nesta meta-análise corroboram os dados de estudos anteriores, que apontam para uma forte associação entre a depressão e a incidência de asma de início na idade adulta. Segundo os autores desta revisão, este fato pode ser explicado por vários mecanismos. Assim, a depressão está associada a elevados níveis sistêmicos de mediadores inflamatórios, (nomeadamente de IL-4, IL-6 e TNF- α), mediadores estes que estão envolvidos na patogénese da asma. Por outro lado, a depressão tem efeitos neuroendócrinos (por exemplo, desregulação do sistema hipotálamo-hipófise-suprarrenal e do sistema nervoso autónomo), podendo estabelecer-se assim uma ligação entre depressão e asma. Por último, os indivíduos deprimidos, tendem a ser obesos e fumadores, sendo que estas condições constituem fatores de risco para a asma. Contudo, nesta revisão não foi encontrada nenhuma associação entre asma e o risco subsequente de depressão, tendo os autores afirmado que este resultado poderá ser explicado pelo número reduzido de estudos disponíveis.

Por sua vez, Zhiyu et al (2017), numa meta-análise com 51 estudos, tinham como objetivo determinar se existia uma associação entre distúrbios alérgicos e o risco de depressão. Verificaram também um maior risco de depressão associada a doentes com asma (RR=1,59; IC 95% 1,46-1,47). Importa acrescentar, que nesta meta-análise foram incluídos mais de 2,5 milhões de participantes, que resultam das amostras de estudos individuais, que variaram entre 100 e 1.811.094 doentes. Destes estudos, 29 incluíam adultos e 15 crianças, tendo a maioria destes sido realizada na América do Norte.

Por outro lado, a depressão pode surgir como consequência de medicamentos, nomeadamente os usados no tratamento da asma. Por exemplo, Thompson (1984) concluiu no seu estudo com indivíduos asmáticos, que estes desenvolvem com frequência depressão, especialmente quando tratados com altas doses de corticoides inalados.

Além disso, a ansiedade e a depressão, relacionam-se com a adesão terapêutica na asma. Num estudo de Bosley (1995), verificou-se níveis mais elevados de ansiedade nos

indivíduos que aderiam ao tratamento. Ao passo que, os indivíduos com baixa adesão à terapêutica obtiveram uma maior pontuação para a depressão (citado em Castro et al, 2001).

A importância da depressão como influência negativa em diversas doenças crônicas já tem sido referenciada em estudos anteriores. Assim, para além da asma, a depressão encontra-se associada a muitas outras doenças crônicas, como a hipertensão, a diabetes, a artrite, a coronariopatia, etc. Esta perturbação provoca uma redução no funcionamento global, contribuindo para uma pior qualidade de vida destes doentes, piorando o prognóstico das referidas doenças (Fernandes, 2009).

Além disso, as perturbações do humor podem interferir na identificação do agravamento da obstrução brônquica em indivíduos com asma (Yellowlees et al, 1989). O risco de morte por asma está associado à subestimação da gravidade da obstrução brônquica e à presença de perturbações psiquiátricas, nomeadamente de ansiedade e depressão (9). Em indivíduos asmáticos, a depressão pode predispor à ativação defeituosa do diafragma e, consequente insuficiência respiratória (Allen, 1994).

Os trabalhos apresentados e analisados anteriormente, demonstram que o estudo da depressão associada a asma, ou a asma associada a depressão, tem sido objeto de investigação desde longa data. No entanto, verifica-se que não existe um consenso relativamente a esta associação, na medida em que os resultados obtidos entre os diversos estudos são dispares. Ainda assim, a grande maioria sugere que os doentes com asma são mais propensos a desenvolver depressão ao longo da sua vida.

7.2 Ansiedade

Segundo DSM-5 (APA, 2013), as perturbações da ansiedade incluem perturbações que partilham características de medo e ansiedade excessivos e perturbações comportamentais seleccionadas. Medo é a resposta emocional a ameaça iminente real ou percebida, enquanto que ansiedade é a antecipação de ameaça futura. Estes dois estados sobrepõem-se, mas também se diferenciam, com o medo a ser mais frequentemente associado a períodos de excitabilidade autónoma aumentada, necessária para luta ou fuga, pensamentos de perigo imediato e comportamentos de fuga, e a ansiedade é mais frequentemente associada a tensão muscular e vigilância em preparação para o perigo futuro. Já os ataques de pânico destacam-se dentro das perturbações de ansiedade, podendo ser observados também noutras perturbações mentais.

Ainda segundo o DSM-5 (APA, 2013), as perturbações de ansiedade diferem entre si nos tipos de objetos ou situações que induzem medo, ansiedade ou comportamentos de fuga e na ideação cognitiva associada. Diferenciam-se do medo ou da ansiedade adaptativa por serem excessivos ou persistirem além do período apropriado ao nível do desenvolvimento.

Quando a ansiedade não preenche os critérios estabelecidos para se designar de perturbação da ansiedade, pode-se designar por “ansiedade subclínica” (Graham, 1967 citado em Thoren, 2000).

Na tabela VII são apresentadas algumas das características da ansiedade.

Tabela VII- Características da ansiedade (adaptado de Thoren, 2000).

Emocional
Sentimento geral de tensão
Fisiológico
Sudorese
Maior tensão muscular
Respiração acelerada
Sensação subjetiva de aperto no peito
Cognitivo
Dificuldade de concentração
Tempestades de pensamento
Paragem de pensamento

Apesar de haver uma grande variabilidade entre os estudos, (devido às populações estudadas e às ferramentas utilizadas), encontrou-se uma maior incidência de ansiedade e depressão em pacientes com asma, comparativamente à população geral (Lavoie, 2006; Forbes, 2007; Nowobilski, 2007; Oraka, 2010; Strine, 2008; Wainwright, 2007). Curiosamente, a associação entre asma e perturbações psiquiátricas foi confirmada num estudo realizado em 17 países, incluindo a América, a Europa, o Oriente Leste, Ásia e Pacífico Sul. Este estudo incluiu pacientes que diferiam substancialmente em termos de cultura, linguagem e nível de desenvolvimento socioeconómico, sugerindo que a ligação entre asma, ansiedade e a depressão não se deveria unicamente a fatores culturais (Scott, 2007 citado em Di Marcoa, 2011).

Por outro lado, uma maior prevalência de ansiedade e também de depressão tem sido verificada em doentes com asma em comparação com doentes com outras doenças crónicas, como hepatite vírica crónica (Centanni, 2000), ou artrite reumatóide (Lyketsos, 1987; Di Marcoa, 2011).

Um estudo realizado por Fernandes et al (2010), com uma amostra de cerca de 195 doentes diagnosticados com asma, sendo a maioria mulheres de meia idade, com asma moderada a grave, observaram-se elevados níveis de ansiedade, sobretudo de ansiedade-estado, mas também de traços de personalidade ansiosa, não tendo sido estabelecida uma relação direta com a função pulmonar. Segundo estes autores, este aumento da ansiedade levaria a uma maior perceção/consciência dos sintomas pelos doentes, o que resultaria numa maior utilização dos serviços de saúde (quer de consultas de rotina, quer de consultas não programadas). Por outro lado, este estudo sugere ainda, uma necessidade de criar uma definição de estado de ansiedade, o mais objetiva possível de forma a estes doentes poderem ser tratados, aliviando assim o seu sofrimento sem inferir morbilidade adicional. Estes autores sugerem ainda uma reflexão sobre a influência da ansiedade nos próprios clínicos, uma vez que verificaram uma maior prescrição terapêutica também nestes doentes mais ansiosos.

Di Marco *et al* (Di Marco, 2010 citado em Frieri, 2015), estudou a relação entre ansiedade e depressão com o nível de controlo da asma, tendo constatado que os doentes com pior controlo de asma, eram sobretudo mulheres, mais velhas, com pior função pulmonar, obesas, e com níveis mais elevados de ansiedade e/ou depressão. A presença destes elevados níveis de ansiedade e de depressão, estava também associada a uma maior utilização dos serviços de saúde. Os achados deste estudo vão ao encontro aos resultados

encontrados num outro estudo transversal multicêntrico Europeu sobre o fenótipo clínico da asma crónica grave já referido anteriormente (European Network, 2003; Serra-Batlles, 1998). Este estudo Europeu concluiu que a asma nas mulheres tende a ser mais grave, estando associada a um maior recurso aos serviços de saúde. Os custos associados à medicação e à necessidade de hospitalização também são mais elevados em mulheres comparativamente aos homens, mesmo após ajuste para o mesmo grau de gravidade. É sugerido assim que as mulheres podem eventualmente ter uma perceção diferente e consequentemente terem ações distintas sobre os sintomas e o controlo da asma.

No que concerne aos ataques de pânico, diferentes estudos têm associado uma relação entre a asma e estes ataques de pânico (Carr, 1992; 1994; Karajgi, 1990; Shavitt, 1992; Yellowless, 1988 citado em Fernandes, 2009).

Estes caracterizam-se por um período de intenso medo, surgindo de forma abrupta e alcançam o seu pico máximo ao 10º minuto, com quatro dos seguintes sintomas: dispneia, sensação de asfixia, dor e desconforto torácico, tonturas, dor abdominal, náuseas, desrealização ou despersonalização, taquicardia, palpitações, sudorese, calor, rubor ou calafrios, tremores, medo de perder o controlo, medo de morrer. Por sua vez, a perturbação de pânico é caracterizada por ataques de pânico recorrentes com pelo menos um mês de ansiedade antecipada ou mudança de comportamento, por exemplo, evicção, relacionadas com o ataque (APA, 1994).

A versão mais recente do DSM-5 (APA, 2013) acrescenta que na perturbação de pânico, o indivíduo experimenta ataques de pânico inesperados recorrentes e está persistentemente apreensivo ou preocupado com a possibilidade de sofrer novos ataques de pânico ou alterações desadaptativas no seu comportamento devido aos ataques de pânico (p. ex., fuga de exercícios ou de locais que não são familiares). Os ataques de pânico são ataques abruptos de medo intenso ou desconforto intenso que atingem um pico em poucos minutos, acompanhados de sintomas físicos e/ou cognitivos. Os ataques de pânico com sintomas limitados incluem menos de quatro sintomas. Estes funcionam, como um marcador e fator prognóstico para a gravidade do diagnóstico, curso e comorbilidade com uma gama de perturbações, incluindo, mas não limitadas, a perturbações de ansiedade (p. ex., perturbações por uso de substância, perturbações depressivas e psicóticas). O ataque de pânico pode, portanto, ser usado como um especificador descritivo para qualquer perturbação de ansiedade, como também para outras perturbações mentais.

Na literatura, são ainda descritos dois tipos de ataques de pânico: aqueles que surgem em resposta à sintomatologia causada pela asma, (medido pela *Asthma Symptom Checklist*), e o pânico mais generalizado (avaliado pelo *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*), que poderá refletir um traço de personalidade (RE, 1998 citado em Deshmukha, 2007).

Relativamente à relação entre asma e ataques de pânico, diversos estudos (Davis, 2002; Yellowlees, 1988), demonstraram uma elevada prevalência de pânico em indivíduos com asma, estimando que 6 a 38 % dos adultos diagnosticados com asma preenchiam critérios de diagnóstico de perturbação de pânico, comparativamente a 1-4% da população geral (Afari, 2001; Ross, 2005).

Um outro estudo que envolveu cerca de 600 jovens adultos com asma, demonstrou uma relação entre pânico e asma e uma associação longitudinal entre ambas. Uma história familiar de alergia, tabagismo e ansiedade na primeira infância foram importantes fatores de confusão entre a asma e o pânico. Contudo, concluíram que é necessária uma intensidade mínima de pânico, para afetar a asma (Hasler, 2005).

Importa referir, que os efeitos adversos do pânico e da ansiedade na asma, acrescentam sofrimento ao doente e elevam os custos com o seu tratamento, traduzindo-se numa maior prescrição de corticosteroides, readmissões e internamentos hospitalares (Van Der Schoot, 1990; Dirks, 1977 citado em Richard Carr, 1999). São vários os sintomas partilhados entre as perturbações de pânico e a asma, por exemplo, a dispneia, sensação de asfixia, e sufocamento, dor torácica, entre outros. Assim, estabelecer um diagnóstico diferencial entre estas duas entidades torna-se uma tarefa desafiadora, mas essencial para uma melhor gestão de ambas as patologias (Smoller, 1998).

Um estudo que comparou ataques de pânico e asma, determinou que as hiperventilações hipocápnicas foram mais comumente identificadas em indivíduos com ataques de pânico, enquanto que os sintomas relacionados com a obstrução das vias aéreas foram mais associados a crises de asma. São três os sintomas que melhor diferenciam estes dois grupos: sibilos, congestão e tosse, sendo todas mais características da crise de asma do que de ataques de pânico (Schmaling, 1997 citado em Carr, 1999).

A associação entre asma, ansiedade e ataques de pânico, poderá ser explicada pelo fato de fatores específicos da asma poderem causar ataques de pânico. Um destes fatores, é a hiper reatividade do sistema nervoso central que controla o centro respiratório, podendo

induzir hiperventilação, como também as reações à terapêutica administrada para o controlo da asma. Além disso, agonistas adrenérgicos, teofilina e os esteroides podem provocar ansiedade e outros estados emocionais negativos (Milgrom, 1993). Assim, pode-se estabelecer um círculo vicioso (Baron, 1994), iniciado por uma crise de asma, que pode aumentar o Co_2 (dióxido de carbono), e, este aumento pode causar ataques de pânico em determinados indivíduos, que por sua vez, pode levar a uma exacerbação da asma (Lewis, 1984 citado em Carr, 1999). A percepção da dispneia pode estar aumentada nos indivíduos asmáticos, devido à ansiedade. Esta exacerbação da dispneia pode desencadear uma crise de pânico, gerando uma hiperventilação e piorando a dispneia, estabelecendo-se assim, um ciclo de sintomas interligados (Smoller et al, 1996).

Discussão e Conclusão

A asma é uma doença respiratória crônica de elevada prevalência e incidência, quer a nível mundial quer a nível nacional. É uma patologia complexa, que requer conhecimento da personalidade do indivíduo asmático assim como de outros aspetos psicológicos, pois é causa de elevado sofrimento.

São vários os aspetos psicossomáticos associados à asma. A depressão, a ansiedade, e ataques de pânico, são dos mais abordados na literatura.

Há muito que se discute uma associação entre depressão e asma, contudo, os resultados obtidos nem sempre são consensuais. Diversos estudos (Yellowlees, 1988; Brown, 2000; Nejtek, 2001; Abiodun, 2016; Zhiyu Lu, et al., 2017), têm constatado uma elevada prevalência de depressão nos doentes adultos asmáticos. Além disso, diversos estudos (Brunner, 2014; Brumpton, 2013; Coogan, 2014; Jonas, 1999; Loerbroks, 2010; Patten, 2008; Walters, 2011), concluíram que existe uma forte associação entre depressão e a incidência de asma de início na idade adulta. No entanto, não encontraram nenhuma associação entre asma e o risco subsequente de depressão, alertando que os resultados obtidos podem se dever ao número insuficiente de estudos que abordam especificamente este tema. Importa ressaltar que os estudos mencionados, apresentam também muitas diferenças metodológicas.

A elevada prevalência de depressão nos doentes asmáticos, segundo os estudos consultados, pode dever-se à gravidade da doença asmática, à incapacidade funcional que provoca, assim como ao baixo apoio social, nomeadamente na gestão das crises. Pode ainda surgir como consequência da terapêutica administrada no controlo da asma, relacionando esta com o aumento do peso. A depressão pode ainda interferir na forma como o indivíduo asmático percebe a sintomatologia. Verificou-se, que a depressão está associada a elevados níveis sistémicos de mediadores inflamatórios, sendo que alguns destes também se encontram envolvidos na patogénese da asma, por outro lado, os indivíduos deprimidos tendem a ser obesos e fumadores, fatores que constituem risco para a asma.

No que respeita a ansiedade, a literatura é mais consensual, sendo reconhecido que existe uma elevada prevalência desta perturbação em doentes asmáticos. Nos estudos analisados no presente trabalho, para além de elevada prevalência é também reconhecida a sua influência na asma. Os indivíduos ansiosos têm uma maior percepção/ consciência da

sintomatologia, que se traduz numa maior utilização dos serviços de saúde, causando uma maior sobrecarga económica. Maiores níveis de ansiedade/depressão podem ser observados em indivíduos com pior controlo da asma. Assim, a deteção e tratamento atempado da ansiedade nestes doentes torna-se fundamental, de forma a que se possa aliviar o sofrimento do doente, não inferindo morbilidade adicional e de certa forma prever o comportamento em relação à patologia.

Por outro lado, a perturbação de pânico, partilha sintomatologia comum com a asma, nomeadamente, a dispneia, sensação de asfixia e a dor torácica, incutindo sofrimento extra ao doente asmático, o que se traduz numa maior prescrição de terapêutica, recurso a serviços de saúde e internamentos hospitalares. Contudo, um estudo acrescenta que é necessária uma intensidade mínima de pânico, para afetar a asma. Um círculo vicioso pode ainda ser estabelecido, na medida em que os indivíduos ansiosos, tendem a ter uma maior perceção da sintomatologia, como a dispneia, que pode desencadear um ataque de pânico, que leva a uma hiperventilação, exacerbando-se a dispneia, agravando a asma.

Conclui-se assim, que apesar da vasta literatura, esta não é consensual relativamente à forma como a asma se relaciona com os aspetos psicológicos. Contudo, torna-se evidente que o não reconhecimento dos aspetos psicossomáticos na abordagem ao doente asmático, acarreta sérios problemas, quer para o sofrimento do próprio, quer para uma abordagem das consequências destes aspetos na doença asmática, quer em termos de tratamento quer em termos de prognóstico

Durante a elaboração deste trabalho, a preocupação em manter o rigor científico foi uma constante, no entanto, diversos fatores podem ter condicionado o mesmo, dos quais se destacam as dificuldades inerentes à abrangência do tema, assim como a heterogeneidade metodológica entre os estudos, dificultando a comparabilidade entre estes. Além disso, este trabalho consistiu numa revisão teórica que resultou de uma análise de estudos pesquisados no motor de busca PubMed, tendo-se privilegiado os artigos de revisão sistemática. Além disso, foram pesquisados e analisados ainda documentos nacionais e internacionais com linhas de orientação sobre a doença asmática.

O presente estudo surge como um contributo para uma melhor compreensão da influência dos aspetos psicossomáticos na doença asmática, alertando assim para a necessidade de uma abordagem mais holística à patologia asmática que deverá incluir não só a componente biológica, mas também a psicológica.

Bibliografia

Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, Lemiere C, Sharma S, Field SK, Alvarez GG, Dales RE, Doucette S, Fergusson D. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ*. 2008; p. 179(11): 1121-1131.

Almeida MMd. Epidemiologia da Asma. In Bom AT. Asma. Lisboa : Lidel- Edições técnicas, Lda; 2016. p. 19-28.

Allen GM, Hickie I, Gandevia SC, McKenzie DK. Impaired voluntary drive to breathe: a possible link between depression and unexplained ventilatory failure in asthmatic patients. *Thorax*. 1994;; p. 49:881-884.

Amaral LP, Plácido JL. Fatores Etiológicos, Desencadeantes ou de Agravamento. In Bom AT. Asma. Lisboa : Lidel- Edições Técnicas, Lda; 2016. p. 39-43.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington. DC: American Psychiatric Press. 1994.

Arrobas A M ea. Boas Práticas e orientações para o Controlo da Asma no Adulto e na Criança. DGS. 2014.

Barnes PJ. Asma. In Kasper FHLJL. Medicina Interna Do Harrison- Pneumologia:AMG

Baron C, et al. Experience and reason Briefly recorded. *Pediatrics*. 1994;; p. 94:108-110

Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, Wilken D, et al. Guidelines for the management of work- related asthma. *European Respiratory Journal*. 2012;; p. 39(3): 529-545.

Baiz N, Annesi- Maesano I. Is the asthma epidemic still ascending? *Clin Chest Med*. 2012; p. 33(3): 419-429.

Barnes PJ. Doenças do Sistema Respiratório- Asma. In Medicina Interna de Harrison- Pneumologia.: AMGH Editora Ltda; 2017. p. 1669-1681.

BD M. Depression and asthma: a potencial le-thal mixture. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;; p. 80: 481-486.

Becklake M, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999;; p. 54(12):1119–38.

Books C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2013;; p. 13(1): 70-77.

Boulet L-P, et al. Influence of current or former smoking on asthma management and control. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. 2008;; p. 15(5):275-279.

Breyse PN, et al. Indoor air pollution and asthma in children. *Proceeding of the American Thoracic Society*. 2010;; p. 7(2):102-106.

Brown ES, Bauer MS, Suppes T, Khan DA, Carmody T. Comparison of the internal state scale to clinician-administred scales in asthma patients receiving corticosteroid therapy.. *General Hospital Psychiatric*. 2000;; p. 22(3): 180-183.

Brunner WM, Schreiner PJ, Sood A, Jacobs DR Jr. Depression and risk of incident asthma in adults.The cardia study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;; p. 189:1044–1051.

Brumpton BM, Leivseth L, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Camargo CA JR,

Mai XM. The joint association of anxiety, depression and obesity with incident asthma in adults: The hunt study. *International Journal of Epidemiology*. 2013;; p. 42:1455–1463.

Bugalho de Almeida A, Covas A, Prates L, Fragoso E. Asthma hospital admission and mortality in mainland Portugal. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2009;; p. 15(3): 367-383.

Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015: p. 19(1): 10-20.

Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;; p. 129(4): 735-744.

Campos HS. Asma: suas origens, mecanismos inflamatórios e o papel do corticóide. *Revista Brasileira de Pneumologia Sanit*. 2007;; p. 15(1): 47-60.

Carr RE, Lehrer PM, Hochron SM. Panic symptoms in asthma and panic disorder: a preliminary test of the dyspnea-fear theory. *Behav Res Ther.* 1992;; p. 30:251-61.

Carr RE, et al. Anxiety sensitivity and panic attacks in the asthmatic population. *Behav Res Ther.* 1994;; p. 32:411-418.

Comissão de Coordenação do Programa da Asma. In Programa Nacional de Controlo da Asma. Lisboa: DGS; 2014.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Population Health. Naticional Health CDC. National Health Statistics Reports Number 32. 2017 January.

Interview Survey (NHIS). 2017.

çalışkan M, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *New England Journal of Medicine.* 2013;; p. 368 (15): 1398-1407.

Costa Jr PT, McCrae R. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1992.

Costa P, McCrae R. Normal Personality Assessment in Clinical Practice: The NEO Personality Inventory. Special Section: Assessing Personality Characteristics in Clinical Settings. *Psychological Assessment.* 1992;; p. 4(1):5-13.

Chida Y, et al. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2008;; p. 70:102–116.

Centanni S, Di Marco F, Castagna F, Boveri B, Casanova F, Piazzini A. Psychological issues in the treatment of asthmatic patients. *Respir Med.* 2000;; p. 94:742–749.

Coogan PF, Yu J, O'Connor GT, Brown TA, Palmer JR, Rosenberg L. Depressive symptoms and the incidence of adult-onset asthma in african american women. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;; p. 112:333–338 e331.

CM B, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. In: Eur Respir J. 1995;; p. 8(6):899-904.

DGS. Programa Nacional para as doenças respiratórias. Boas práticas e orientações para o controlo da Asma no adulto e na criança. 2016: p. 5-45.

Davidson R, Roberts SE, Wotton CJ, Goldacre MJ. Influence of maternal and perinatal factors on subsequent hospitalisation for asthma in children: evidence from the Oxford record linkage study. BMC Pulm Med. 2010.

DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- American Psychiatric Association: British Library ; 2013.

Di Marcoa F, Santos P, Centanni S. Anxiety and depression in asthma. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2011;; p. 17:39–44.

Fuchs O, Genuneit J, Latzin P, Buchele G, Horak E, Loss G, Sozanska B, Weber J, Boznanski A, et al. Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide. J Allergy Clin Immunol. 2012;; p. 130(2):382–8. e6.

Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. Journal of allergy and clinical immunology. 2005;; p. 115(6): 1238-1248.

Fernandes L. Dos factores biopsicológicos às intervenções multifamiliares e psicoeducacionais na asma Porto: Laboratórios Bial; 2009.

Fernandes L. Depressão. In Fernandes L. Dos factores biopsicológicos às intervenções multifamiliares e psicoeducacionais na asma. Porto : Bial; 2009. p. 104-111.

Fernandes L, Fonseca J, Rodrigues J, Vaz M, Almeida J, Winck C, Barreto J. Características de personalidade do indivíduo com asma. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2005;; p. XI(1): 7-33.

Gaffin JM, et al. Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma immunopathogenesis. International immunopharmacology. 2014;; p. 22 (1): 21-30.

GINA. Global Initiative For Asthma: Global Strategy For Asthma Management and Prevention. 2018.

GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2015.

Graham PJ, et al. Childhood asthma: a psychosomatic disorder? Some epidemiological considerations. *Br J Prev Soc Med*. 1967;; p. 21, 78-85.

Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DC, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, Rossler W, Angst J. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;; p. 171:1224–1230.

Hogaboam CM, Carpenter KJ, Schuh JM, Buckland KF. Aspergillus and asthma- any link? *Medical mycology*. 2005;; p. 43 (suppl.1): 197-202.

Huss k, et al. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;; p. 107(1):48-54.

Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Asthma in relation to personality traits, life satisfaction, and stress: a prospective study among 11,000 adults. *Allergy*. 2001;; p. 56:971-7.

Israel E, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma : genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *The Lancet*. 2004;; p. 364 (9444): 1505-1512.

In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *Jornal of Clinical Investigation*. 1997;; p. 99 (5): 1130.

Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;; p. 117 (3): 522-543.

Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;; p. 185(3): 281-285.

Jonas BS, Wagener DK, Lando JF, Feldman JJ. Symptoms of anxiety and depression as risk factors for development of asthma¹. *Journal of Applied Biobehavioral Research*. 1999;; p. 4:91–110.

João A. Fonseca, et al. Asma. In Bom AT. Atlas de Imunoalergologia. Algés: EUROMÉDICE, Edições Médicas, Lda.; 2004. p. 69- 93.

Johansson SG, et al. A revised nomenclature for allergy.. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001;; p. 56: 813- 824.

Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. Nature Reviews Immunology. 2015;; p. 15(5): 308-322.

Karajgi B, Rifkin A, Doddi S, Kolli R. The prevalence of anxiety disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Psychiatry. 1990;; p. 147:200-201.

Kosti RI, Priftis KN, Anthracopoulos MB, Grigoropoulou D, Lentzas Y, Yfanti K, Panagiotakos DB. The association between leisure-time physical activities and asthma symptoms among 10- to 12-year-old children: the effect of living environment in the PANACEA study. J Asthma. 2012;; p. 49(4):342–8.

Lewis RA, et al. Asthma induced by suggestion: Is it due to airways cooling? Am Rev Respir Dis. 1984;; p. 229:691-695.

Levin AM, Mathias RA, Huang L, Roth LA, Daley D, Myers RA, et al. A meta- analysis of genome - Wide association studies for serum total IgE in diverse study populations. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013;; p. 131 (4): 1176-1184.

Lima M SA. Adaptação Portuguesa de NEO- PI-R. 2000;; p. Lisboa: CEGOC-TEA.

Loerbroks A, Li J, Bosch JA, Herr RM, Angerer P. Personality and risk of adult asthma in a prospective cohort study. Journal of Psychosomatic Research. 2015;; p. 79:13-17.

Loerbroks A, Apfelbacher CJ, Thayer JF, Debling D, Sturmer T. Neuroticism, extraversion, stressful life events and asthma: a cohort study of middle-aged adults. Allergy. 2009;; p. 64:1444-50.

LP. B. Asthma and obesity. Clinical e Experimental Allergy. 2013;; p. 43 (1): 8-21.

Lugogo N, Kraft M. Epidemiology of Asthma. Clinics in Chest Medicine. 2006; p. 27(1): 1-15.

Martins PC. Diagnóstico. In Bom AT. Asma. Lisboa : LIDEL- Edições Técnicas; 2017. p. 63-66.

Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A Large-Scale, Consortium- Based Genomewide Association Study of Asthma. *New England*

Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, Timens W, Postma DS. Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;; p. 7(2):143–50.

Journal of Medicine. 2010;; p. 363 (13): 1211-1221.

Morais- Almeida M, et al. *Epidemiologia da Asma.* In M Vaz, et al. *Recomendações para diagnóstico e terapêutica da asma grave em Portugal* Lisboa: Editores; 2010.

Murray CS, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax.* 2006;; p. 61(5): 376-382.

Mooran JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King ME, Johnson CA, Liu X. National Surveillance of asthma: United States. *Vital Health Start.* 2012;; p. 3 (35): 1-67.

Milgrom H, BB. Psychological side effects of therapy with corticosteroids. *Am Rev Respir Dis.* 1993;; p. 147:471-473.

Netuveli G, Hurwitz B, Levy M, Fletcher M, Barnes G, Durham SR, Sheikh A. Ethnic variations in UK asthma frequency, morbidity, and health service use: A systematic review and meta-analasis.. *Lancet.* 2005: p. 365(9456): 312-317.

Nejtek VA, Brown ES, Khan DA, Moore JJ, Van Wagner J, Perantie DC. Prevalence of mood disorders and relationship to asthma severity in patients at an inner-city asthma clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;; p. 87:129-133.

Network E. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003;; p. 22(3):470–7.

Oladunni Enilari, Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Annals of Global Health.* 2019: p. 85(1):2,1-7.

Ober C, Vercelli D. Gene- environment interactions in human disease:nuisance or opportunity? Trends in genetics. 2011;; p. 27 (3): 107-115.

Patel M, et al. Predictors of Severe Exacerbations, Poor Asthma Control, and Beta-Agonist Overuse for Patients With Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 ;; p. 2 (6): 751-8.

Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Modgill G, Jetté N, Eliasziw M. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: Longitudinal analyses in a general population cohort. Gen Hosp Psychiatry. 2008;; p. 30:407–413.

Pedro E, Mendes AM. Terrapêutica- Tratamento de fundo e de crise. In Bom AT. Ana Todo Bom. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas.; 2017. p. 127-143.

Pinart M, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE- sensitised and non-IgE- sensitised children in MeDALL: a population- based cohort study. The Lancet Respiratory medicine. 2014;; p. 2 (2): 131-40.

Pinto PL. Fatores de risco para a asma. In Bom AT. Asma. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas; 2017. p. 29-38.

Pinto AM, Neuparth N, Bom AT. Fisiopatologia da Asma. In Bom AT. Asma. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas; 2017. p. 45-54.

Pinto JR, Bom AT. Asma no contexto de Organizações Internacionais. In Bom AT. Asma. Lisboa: Lidel- Edições técnicas, Lda; 2016. p. 13-18.

PNDR DGS. Boas práticas e orientações para o controlo da asma no adulto e na criança. 2014 (2ª Edição).

Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. Gender Medicine. 2007;; p. 4: S133-S146.

Rosângela C. Castro, et al. Depression and life events related to severe asthma. Rev. bras. alerg. imunopato. 2001;; p. 24(6):204-211.

Richard E. Carr PD. Panic Disorder and Asthma. Journal of Asthma. 1999;; p. 36(2), 143-152.

Sá- Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Bom-Todo A, et al . Prevalence of asthma in Portugal- The Portuguese National Asthma Survey. Clin Transl Allergy. 2012;; p. 2:15.

Sá-Sousa A, Amaral R, Morais- Almeida M, Araújo L, Azevedo LF, Bugalho- Almeida A, Bousquet J, Fonseca JA. Asthma control in the Portuguese National Asthma Survey. Rev Port Pneumol. 2015;; p. 21(4):209-213.

Santos N, Bugalho de Almeida A, Covas A, Prates L, Morais-Almeida M. Trends os asthma hospitalization and hospital mortality in mainland Portugal. Eur Ann Allergy Clin Immunol; 2016.

Sears MR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. New England Journal of Medicine. 2003;; p. 346(15): 1414-1422.

Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J. 1998;; p. 12(6):1322–6.

Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Chen W, Sajjan S, Allen-Ramey F, Camargo CA Jr. Prospective Study on the Relationship of Obesity to Asthma Impairment and Risk. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2015.

Sheikh A, Steiner MFC, Cezard G, Bansal N, Fischbacher C, Simpson C, Douglas A, et al. Ethnic variations in asthma hospital admission, readmission and death: A retrospective, national cohort study of 4.62 million eople in Scotland. BMC Medicine. 2016.

Shavitt RG, Gentil V, Mandetta R. The association of panic/agoraphobia and asthma. Contributing factors and clinical implications. General Hospital Psychiatry. 1992;; p. 14:420-423.

Smoller JW, Otto M. Panic, dyspnea, and asthma. Cuvr Opin Pulmonary Med. 1998;; p. 4(1):40-45.

To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet LP. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional World health survey. BMC Public Health. 2012: p. 12: 204.

- Ten Thoren C, Petermann F. Reviewing asthma and anxiety. *Rspir Med*. 2000;; p. 94(5), 409-415.
- Torgerson DC, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta- analysis of genome- Wide association studies of asthma ethnically diverse North American populations.. *Nature genetics*. 2011: p. 43 (9): 887-892.
- von Mutius, VD. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2010;; p. 10(12):861–8.
- Walters P, Schofield P, Howard L, Ashworth M, Tylee A. The relationship between asthma and depression in primary care patients: A historical cohort and nested case control study. *PLoS One*. 2011;; p. 6:e20750.
- Wang D, Xiao W, Ma D, Zhang Y, Wang C, Ji X, He B, Wu X, et al. Cross-sectional epidemiological survey of asthma in jinan, china. *Respirology*. 2013: p. 18(2): 313-322.
- Warner JA, et al. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998;; p. 28:71-5.
- Wahn U, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life.. *Joournal of allergy and clinical immunology*. 1997;; p. 99(6):763-769.
- Wong GW, Leung TF, Ko FWS. Changing prevalence of allergic diseases in the Asia-Pacific region. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013: p. 5(5): 251-257.
- WHO.(2017)Depression.World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- WL T. Treating depression in asthmatic patients. In: *Psychosomatics*. 1984;; p. 25:809-812.
- Yellowlees PM, Ruffin RE. Psychological defen-ces and coping s in patients following a life-threatening attack of asthma. *Chest*. 1989;; p. 95: 1298-1303.
- Yellowless PM, Haynes S, Potts N, Ruffin RE. Psychiatric morbidity in patients with life-threatening attack of asthma: initial report of a controlled study. *Med J Aust*. 1988;; p. 149:246-9.

Yellowlees PM, Haynes S, Potts N, Ruffin RE. Psychiatric morbidity in patients with life-threatening attack of asthma: initial report of a controlled study. *Med J Aust.* 1988;; p. 149:246-249.

Yong-hua Gao, Huua-si Zhao, Fu-rui Zhang, Yang Gao, et al. The Relationship between Depression and Asthma: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLOS ONE* 10(7):e0132424.doi:10.1371/journal.pone.0132424. 2015.

Zhiyu Lu B, Lina Chen B, Suling Xu M, Qingyi Bao B, Yongyan Ma B, Lili Guo B, et al. Allergic disorders and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 51 large-scale studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;; p. 120: 310–317.