

Depressão e qualidade de vida em doentes com asma: Uma revisão narrativa da literatura

Depression and quality of life in patients with asthma: A narrative literature review

Data de receção / Received in: 15/05/2022

Data de aceitação / Accepted for publication in: 22/11/2022

Rev Port Imunoalergologia 2023; 31 (x): xx-xx

Rodrigo Manuel Pinto de Meneses Monteiro¹ , Sónia Patrícia Vilar Martins¹ ,
Lia Paula Nogueira Sousa Fernandes¹ 

¹ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Contribuição dos autores: Rodrigo Monteiro: Conceptualização, Metodologia, Aquisição de dados, Interpretação de dados, Escrita original; Sónia Martins: Conceptualização, Metodologia, Supervisão, Validação, Revisão e Edição de escrita; Lia Fernandes: Conceptualização, Metodologia, Supervisão, Validação, Revisão e Edição de escrita.

RESUMO

A asma é uma doença respiratória heterogénea caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas que afeta mais de 300 milhões de pessoas mundialmente e cerca de 700 mil pessoas em Portugal. Apesar de ser conhecida a ligação entre doenças crónicas e perturbações da saúde mental, atualmente esta associação ainda não é muitas vezes tida em consideração na abordagem clínica do doente com asma. Esta revisão narrativa da literatura tem como objetivo explorar a evidência atual sobre como a depressão e a qualidade de vida se relacionam com a asma. São também abordadas nesta revisão as principais intervenções terapêuticas que se mostraram promissoras em indicadores clínicos de depressão e qualidade de vida aplicados a doentes com asma, entre as quais se incluem os fármacos antidepressivos, a terapia cognitivo-comportamental, o exercício físico e o treino respiratório.

Palavras-chave: Asma, depressão, qualidade de vida.

© Author(s) (or their employer(s)) and Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2023.
Re-use permitted under CC BY 4.0. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2023.04.107>

ABSTRACT

Asthma is a heterogeneous respiratory disease characterized by chronic airway inflammation, that affects more than 300 million people worldwide and approximately 700 thousand people in Portugal. Even though the link between chronic diseases and mental health disorders is well known, nowadays mental health is still often not taken into account in the clinical approach of the patient with asthma. This narrative literature review aims to explore the current evidence on how depression and quality of life relate to asthma. This review also addresses the main therapeutic interventions that have shown promise in clinical indicators of depression and quality of life applied to asthmatic patients, including cognitive-behavioural therapy, antidepressant drugs, physical exercise and respiratory training.

Keywords: Asthma, depression, quality of life.

© Author(s) (or their employer(s)) and Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2023.
Re-use permitted under CC BY 4.0. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CONTEXTO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a asma é uma doença respiratória heterogénea caracterizada por uma inflamação crónica das vias aéreas. Esta vai levar a hiperreatividade brônquica, isto é, ao surgimento de episódios de broncoconstrição de intensidade variável, que vão causar sintomas respiratórios como dispneia, sibilância, aperto torácico e tosse. Entre estes episódios, designados daqui em diante agudizações, haverá períodos onde o doente está assintomático ou apenas com sintomas ligeiros. As agudizações vão estar muitas vezes relacionadas com a exposição a certos fatores desencadeantes, como vírus respiratórios, a prática de exercício físico, pelo animal, penas, poeiras, fumos ou até variações abruptas de temperatura, sendo que estes fatores desencadeantes vão variar de doente para doente (1).

A confirmação do diagnóstico de asma é feito com apoio da espirometria. Neste exame, os doentes com asma em fase sintomática vão apresentar uma diminuição no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1), assim como na razão entre este volume e a capacidade

vital forçada (FEV1/FVC). No entanto, numa fase assintomática, o doente com asma pode apresentar parâmetros próximos dos esperados num indivíduo saudável. Será então o objetivo de variação significativa em duas espirometrias diferentes que vai apoiar a confirmação do diagnóstico de asma. Isto pode ser feito por exemplo com recurso a uma prova de provocação em doentes assintomáticos ou a um teste de reversibilidade com broncodilatador em doentes sintomáticos (2).

O tipo de tratamento necessário para atingir o controlo sintomático e impedir agudizações vai permitir ao clínico avaliar a gravidade da asma, que pode ser descrita como ligeira, moderada ou grave. Para a grande maioria dos doentes o tratamento vai passar pela associação de corticosteroides inalados (ICS) e broncodilatadores inalados, nomeadamente agonistas beta de curta duração (SABA) ou de longa duração de ação (LABA). Com recurso a estes e outros fármacos, cada doente vai ser enquadrado em diferentes patamares terapêuticos que permitam atingir um controlo sintomático individualizado, sendo que entre estes patamares vão variar os fármacos utilizados e as suas respetivas doses. Os doentes com asma grave, que se vão encontrar no último patamar,

podem, no entanto, manter sintomatologia mesmo com terapêutica farmacológica otimizada (2).

Por outro lado, quanto ao controlo sintomático, a asma pode ser classificada como controlada, parcialmente controlada ou não controlada. Esta classificação, conforme sugerido pelo relatório GINA de 2021, vai depender essencialmente de quatro características clínicas, apresentadas na Tabela 1. Na ausência de todas estas características a asma diz-se controlada, enquanto a presença de uma ou duas é sinónimo de doença parcialmente controlada e de três ou quatro de doença não controlada (2). As principais dificuldades no controlo da asma são a falta de adesão ao plano terapêutico regular e a incorreta utilização dos dispositivos inalatórios, sendo que as consequências deste mau controlo são variadas (3).

Em 2017, estimou-se que mais de 300 milhões de pessoas sofriam de asma a nível mundial, o que representava quase 5% da população mundial. Esta patologia é também responsável por 461 mil mortes anuais e pela perda de 21,6 milhões de *disability-adjusted life years* (DALYs) (4). Em Portugal, a asma afeta cerca de 700 mil pessoas, o que representa uma prevalência de 6,8% (5). Segundo o Inquérito Nacional sobre a Asma de 2010, 43% dos doentes com asma em Portugal não têm os seus sintomas controlados, sendo que 88% destes têm uma perceção errada do controlo da sua doença (6).

São já largamente documentadas as relações entre doenças crónicas e perturbações mentais (7,8), sendo que no caso da asma as perturbações que se demonstra-

ram mais relevantes foram a ansiedade e a depressão (9). A depressão já foi também associada a significativo aumento do mal-estar físico e mental de doentes com asma, sendo por isso uma característica psicopatológica problemática no tratamento da asma (10). Estima-se que a depressão afete cerca de 280 milhões de pessoas a nível mundial, o que representa uma prevalência de 3,8% (11)

Importa distinguir a presença de sintomas depressivos do diagnóstico clínico de depressão. Este diagnóstico, segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5.^a edição (DSM-5), é feito na presença de cinco ou mais sintomas depressivos dos apresentados na Tabela 2, durante a maior parte do dia e ao longo de um período contínuo de pelo menos duas semanas, sendo que um dos sintomas presentes terá de ser obrigatoriamente o humor depressivo ou a perda de interesse/prazer em atividades diárias (12).

Para facilitar a avaliação clínica da patologia depressiva são frequentemente utilizadas escalas clínicas que vão permitir simplificar a sua caracterização. Duas das escalas mais tipicamente utilizadas são a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e a *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS ou HAM-D). A HADS é utilizada tanto para a depressão como para a ansiedade e pretende essencialmente avaliar a probabilidade de o indivíduo ter cada uma destas patologias. Inclui um questionário com catorze perguntas, sete direcionadas à ansiedade (HADS-A) e sete direcionadas à depressão (HADS-D), sendo que cada

Tabela 1. Características clínicas que definem o controlo sintomático na asma segundo o relatório GINA de 2021 (1)

Presença de sintomas diurnos duas ou mais vezes por semana?	Não	Sim
Ocorrência de despertares noturnos devido a sintomatologia?	Não	Sim
Uso de medicação para alívio sintomático duas ou mais vezes por semana?	Não	Sim
Limitação nas atividades de vida diárias devido a sintomatologia?	Não	Sim

Tabela 2. Sintomas depressivos segundo o DSM-5 (12)

- Humor deprimido
- Diminuição marcada no interesse ou prazer de atividades diárias
- Alteração significativa de peso ou apetite (ganho ou perda, sem realização de dieta)
- Insónia ou hipersónia
- Agitação ou letargia psicomotora (observada por outros)
- Fadiga ou perda de energia
- Sentimento de inutilidade ou culpa, excessivo e/ou inapropriado
- Dificuldade de pensamento, decisão ou concentração
- Pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida

pergunta é pontuada de 0 a 3. Uma pontuação igual ou inferior a 7 na HADS-D sugere que é improvável haver depressão, enquanto uma pontuação igual ou superior a 12 sugere que é provável haver depressão (13). Por outro lado, a HAM-D visa avaliar a gravidade dos sintomas depressivos. Existem atualmente várias versões, no entanto a escala original é composta por dezassete perguntas, cada uma avaliada de 0 a 4 ou de 0 a 2 (14). Os seus resultados podem ser interpretados da seguinte forma: pontuação menor ou igual a 7, ausência de depressão; entre 8 e 16, depressão ligeira; entre 17 e 23, depressão moderada; maior ou igual a 24, depressão grave (15).

Tanto a depressão como a asma já foram relacionadas com um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes (16). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a qualidade de vida é a percepção subjetiva de um indivíduo acerca da sua posição na vida, no contexto da sua cultura e sistema de valores, em relação aos seus objetivos, expectativas, princípios e preocupações (17). No sentido de relacionar a qualidade de vida com qualquer patologia, surge o conceito de qualidade de vida atribuível à saúde (HRQoL), que não é mais do que os aspetos da qualidade de vida do doente que este percebe como direta ou indiretamente afetados pelo seu estado de saúde (18).

Pode tornar-se bastante desafiante avaliar a HRQoL dos doentes, no entanto existem vários questionários que podem ser aplicados na prática clínica criados para permitir objetivar esta mesma avaliação. No que aos doentes com asma diz respeito, podemos por exemplo aplicar um questionário específico criado para avaliar a HRQoL dos doentes com esta patologia, o *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). Este é constituído por 32 perguntas que se focam em quatro áreas distintas: a percepção de sintomas, a percepção de limitação física, a função emocional e a exposição ambiental. A pontuação final estará compreendida entre 1 e 7, sendo que quanto mais elevada for a pontuação melhor será a qualidade de vida do doente (19). Existe ainda uma versão pediátrica deste questionário, o *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), constituído por 23 perguntas (20).

Apesar de a asma apresentar desafios significativos para a saúde mental dos que sofrem desta patologia, as recomendações atuais para a abordagem clínica do doente com asma não só atribuem a este problema um papel secundário, como também não incorporam informações suficientes que permitam aos clínicos delinear estratégias concretas para prevenir ou corrigir eventuais défices da saúde mental dos seus doentes (2). Assim, atualmente, estes desafios ainda não são muitas vezes tidos em consideração na abordagem clínica do doente com asma.

OBJETIVOS

Esta revisão narrativa da literatura tem como objetivo explorar a evidência atual sobre como a depressão e a qualidade de vida se relacionam com a asma. Espera-se que esta revisão permita objetivar o impacto da depressão na qualidade de vida dos doentes com asma, assim como a importância da saúde mental na abordagem clínica do doente com asma. Espera-se também que esta revisão permita analisar as principais intervenções terapêuticas que se mostraram promissoras em indicadores clínicos de depressão e qualidade de vida nos doentes com asma.

MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Scopus de estudos sobre depressão e qualidade de vida em doentes com asma publicados nos últimos 10 anos. Para esse efeito, a pesquisa foi feita através da combinação das seguintes palavras-chave: *asthma*, *depression* e *quality of life*. Nesta revisão foi dada preferência a artigos de revisão de literatura e revisão sistemática, deixando em aberto a possibilidade de a informação destes ser posteriormente complementada com recurso a outros estudos. Foram excluídos artigos cujo texto integral não estava disponí-

vel ou escrito em língua que não o inglês ou português, relatos de caso, comentários, cartas ao editor, resumos de conferências, livros e capítulos.

Relativamente aos procedimentos de seleção de artigos, após a eliminação dos duplicados foi realizada uma análise inicial através da leitura do título e resumo de todas as referências encontradas. Posteriormente, procedeu-se à leitura e análise dos artigos na íntegra selecionados na primeira fase, considerando os critérios definidos. A bibliografia dos artigos incluídos foi igualmente analisada. Por último, procedeu-se à análise comparativa e qualitativa dos estudos incluídos.

RESULTADOS

A pesquisa descrita foi levada a cabo em fevereiro de 2022. Na Figura 1 encontra-se o fluxograma descritivo do processo de seleção de estudos. Foram identificados nas bases de dados selecionadas um total de 1711 artigos (PubMed n = 411; Scopus n = 1301), sendo que 1148 desses artigos foram publicados a partir de 2012. Restringindo este total a apenas artigos de revisão, foram encon-

trados 158 resultados (PubMed n = 29; Scopus n = 129). Após a análise individual do título e resumo de cada um destes artigos, foram excluídas 134 revisões por não se enquadrarem no tema pretendido. Posteriormente foram ainda excluídos nove artigos duplicados, três artigos aos quais não foi possível aceder ao texto integral e um artigo cujo texto integral apenas se encontrava disponível em francês. Assim, foram incluídos na análise que se segue um total de onze estudos, que se encontram resumidos na Tabela 3.

Das onze revisões incluídas, oito contêm informação acerca do impacto de diferentes intervenções nos resultados que doentes com asma obtêm em questionários de avaliação de qualidade de vida (21, 22, 23), depressão (24), ou ambos (25, 26, 27, 28). As restantes três revisões abordam apenas outros temas, como a exploração de fatores que possam ter impacto na qualidade de vida de doentes com asma (29, 30) e a forma como a asma se relaciona com o sintoma depressivo de ideação suicida (31).

Segundo Connolly *et al*, a prevalência estimada de depressão entre doentes com asma varia entre 13 e 32%, sendo esta uma patologia mais prevalente nesta população do que na população em geral. Este também não será um

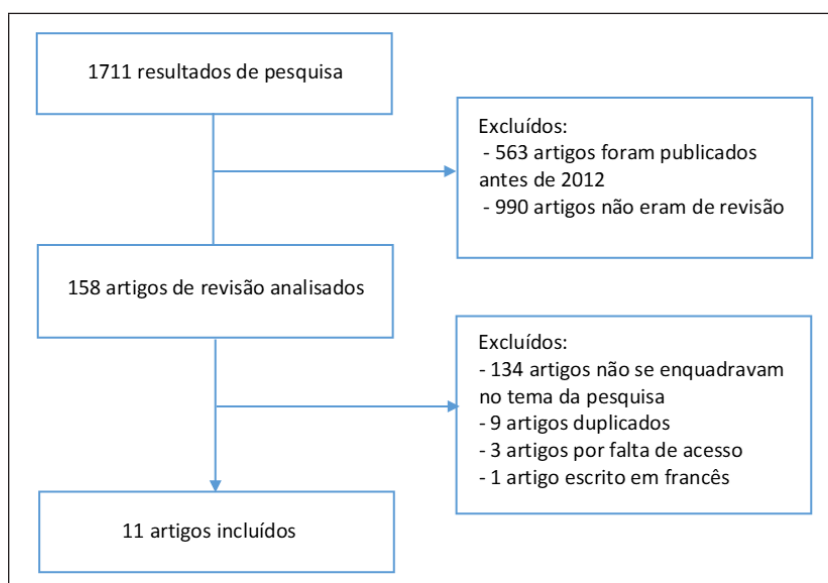


Figura 1. Fluxograma descritivo do processo de seleção de estudos

Tabela 3. Síntese dos artigos de revisão incluídos na análise final

Autores	Ano	Tipo de estudo	Temas abordados	Resumo dos Resultados
Bruurs <i>et al</i> (25)	2013	Revisão sistemática	– EF – TR – TMI	– TR melhorou resultados no AQLQ e HADS-D – EF melhorou resultados no AQLQ e PAQLQ
Connolly <i>et al</i> (24)	2016	Revisão	– TCC – AD	– TCC melhorou resultados no HADS-D em doentes com asma com sinais de ansiedade – Toma de AD melhorou resultados no HAM-D
Cooley <i>et al</i> (26)	2022	Revisão	– TCC – AD – EF – TR	– Encontrada correlação entre o tratamento com AD e o controlo de sintomas de asma, se HAM-D > 19 – TCC e EF melhoram resultados no AQLQ e HADS-D – TR melhorou resultados no HADS-D
Goodwin (31)	2012	Revisão	– Ideação suicida	– Encontrada correlação entre a doença asmática e a ideação suicida, tanto em adultos como em adolescentes
Kew <i>et al</i> (27)	2016	Revisão sistemática e meta-análise	– TCC	– TCC e melhorou resultados no AQLQ – Resultados do HADS-D após TCC foram melhores, mas não de forma estatisticamente significativa
Prapa <i>et al</i> (21)	2017	Revisão	– TCC	– TCC melhorou resultados no AQLQ
Stanescu <i>et al</i> (29)	2019	Revisão sistemática	– Impacto da depressão na qualidade de vida de doentes com asma	– Doentes com asma e diagnóstico concomitante de depressão pontuam em média 40% pior no AQLQ do que em doentes com asma sem depressão – História passada de depressão associada a pior qualidade de vida no doente com asma – Área com resultados mais afetados pela depressão no AQLQ foi a perceção de limitação física
Stubbs <i>et al</i> (22)	2019	Revisão	– TCC – EF – Monitorização de sintomas e de função respiratória	– Monitorização diária de sintomas e função respiratória melhorou resultados no AQLQ de doentes com asma grave – TCC e EF melhoraram resultados em questionários de HRQoL de doentes com asma grave
Tran <i>et al</i> (28)	2021	Revisão sistemática e meta-análise	– AD	– Doentes com asma intervencionados com AD não revelaram diferenças significativas nos resultados no HDRS, HADS-D e AQLQ em comparação com os do grupo de controlo
Vazquez-Ortiz <i>et al</i> (30)	2020	Revisão sistemática	– Fatores associados a variações na qualidade de vida de adolescentes com asma	– Idade mais avançada e exercício físico regular foram associados a melhor qualidade de vida em adolescentes com asma – Mau controlo sintomático, ocorrência de agudizações e maior gravidade da doença associados a pior qualidade de vida em adolescentes com asma
Zapogna <i>et al</i> (23)	2019	Revisão	– TCC – EF – TMI	– TCC e EF melhoram a qualidade de vida de doentes com asma – Não há evidência que demonstre melhoria de qualidade de vida em doentes com asma com o TMI

TCC – Terapia cognitivo-comportamental; AD – Fármacos antidepressivos; EF – Exercício físico; TR – Treino respiratório; TMI – Treino muscular inspiratório

problema exclusivo de doentes mal controlados ou com doença grave, uma vez que em média 19% de todos os doentes com asma clinicamente estáveis experienciam sintomas depressivos (24).

Stanescu *et al*, incluíram na sua revisão sistemática 43 estudos transversais que avaliaram a qualidade de vida de doentes com asma, sendo que a maioria destes estudos utilizou o AQLQ para a avaliação da qualidade de vida dos doentes, assim como outros indicadores de HRQoL. A revisão destes artigos demonstrou que, de uma forma geral, os doentes com asma têm uma qualidade de vida inferior à reportada para a população geral, tornando-se esta ainda mais reduzida aquando da presença concomitante de alterações psicológicas como depressão e ansiedade, ou de outras condições físicas como excesso de peso e diabetes. De resto, a depressão e ansiedade foram os fatores psicológicos mais frequentemente avaliados, marcando presença em 30 dos estudos incluídos, sendo que um diagnóstico de depressão se associou a uma diminuição da qualidade de vida em todas as suas quatro áreas (perceção de sintomas, perceção de limitação física, função emocional e exposição ambiental), com a maior diminuição a verificar-se na perceção de limitação física. Também a presença de sintomas depressivos e a história de um diagnóstico de depressão prévio se associaram a uma pior qualidade de vida nos doentes com asma (29). Adicionalmente, um dos estudos incluídos aplicou o AQLQ a 317 doentes com asma com mais de 60 anos e avaliou também a presença de depressão, demonstrando que os doentes com asma que sofriam de depressão pontuavam em média 40% pior no AQLQ do que os doentes com asma sem depressão (32).

A exploração de fatores de impacto na qualidade de vida de doentes com asma também foi feita por Vazquez-Ortiz *et al*. Numa revisão que tinha como principal objetivo compreender os principais desafios enfrentados por adolescentes e jovens adultos entre os 11 e os 25 anos com doença alérgica, 69 dos 108 estudos incluídos incidiram sobre doentes com asma, e 2 dos 5 parâmetros

analisados foram a HRQoL e os fatores psicológicos. Infelizmente, no que toca aos fatores psicológicos, Vazquez-Ortiz *et al* não incluíram na sua análise nenhum estudo acerca do impacto da depressão em doentes com asma. Já quanto à HRQoL, foram identificados vários fatores de risco que se relacionavam com um agravamento significativo da qualidade de vida dos doentes com asma, entre os quais se incluíam um mau controlo sintomático, a ocorrência de agudizações frequentes e uma maior gravidade da doença asmática. Foram também identificados outros fatores que se associavam a um ligeiro agravamento na qualidade de vida nestes doentes, nos quais se incluem o sexo feminino, a má adesão terapêutica, o tabagismo e a falta de atividade física. Foram ainda identificados fatores protetores da HRQoL dos jovens com asma, entre os quais se incluíam uma idade mais avançada e a prática regular de atividade física em doentes do sexo feminino (30). Um dos estudos incluídos nesta revisão defendeu ainda que a grande maioria da variabilidade encontrada na HRQoL entre adolescentes com doença alérgica podia ser atribuída à saúde mental e a fatores psicológicos (33).

Já o artigo que explorou a relação entre a asma e a ideação suicida foi levado a cabo por Goodwin (31). Nesta revisão, a autora alerta para a existência de evidência que relaciona de forma significativa a asma com um risco aumentado de desenvolver ideação suicida, tanto em adultos como em adolescentes (34). Foram também encontradas relações estatisticamente significativas entre a asma e um aumento de risco de tentativa de suicídio (OR= 3,5; 95% CI= 1,4 a 9,0) (35), sendo que outro estudo citado encontrou um aumento significativo do risco de morte por suicídio em adolescentes com asma, quando comparados com adolescentes sem asma (36).

No que toca às intervenções terapêuticas que de alguma forma foram avaliadas consoante o seu impacto nos scores clínicos de qualidade de vida e/ou depressão em doentes com asma, as seguintes intervenções foram avaliadas: terapia cognitivo-comportamental (21, 22, 23, 24, 26, 27), administração de fármacos antidepressivos (24,

26, 28), prática de exercício físico (23, 25, 26), treino respiratório (25, 26), treino muscular inspiratório (23, 25), monitorização diária de sintomas e de função respiratória (22).

Terapia cognitivo-comportamental (TCC)

A TCC foi uma intervenção abordada por 6 revisões incluídas. Connolly *et al* incluíram na sua revisão um estudo clínico aleatorizado onde foi aplicada TCC individualizada a um grupo de adultos com asma com sinais clínicos de ansiedade durante um período de 6 a 12 semanas (24). Foram avaliados como *outcomes* secundários as variações no HADS-D e AQLQ. Os doentes submetidos a TCC demonstraram melhorias significativas dos resultados obtidos no HADS-D (ANCOVA= -1,0; 95% CI= -2,0 a -0,1) e no AQLQ (ANCOVA= -1,18; 95% CI= -2,26 a -0,10) quando comparados com o grupo de controlo (37).

Já Cooley *et al* incluíram na sua revisão sete estudos clínicos aleatorizados onde foi utilizada TCC em doentes com asma e onde um dos *outcomes* avaliados seria ansiedade ou depressão. Dois dos estudos incluídos utilizaram TCC de grupo, enquanto nos restantes cinco ensaios foi realizada TCC individualizada. No que toca à TCC de grupo, ambos os estudos realizaram uma intervenção de oito semanas e mantiveram o seguimento seis meses, sendo que apesar de haver melhorias significativas no final do período de intervenção no score do AQLQ no final do período de seguimento estas já não se verificavam. Quanto à depressão, um dos estudos não avaliou esta variável e o outro não encontrou alterações significativas. Por outro lado, os ensaios sobre TCC individual que estudaram o impacto desta terapia no HADS-D ou AQLQ revelaram melhorias significativas, tanto na qualidade de vida como na depressão dos doentes no final do período de intervenção; no entanto, mais uma vez esta melhoria deixava de ser significativa quando se fazia um período de seguimento mais alargado (26).

Kew *et al* dedicaram toda a sua revisão ao estudo da TCC em doentes com asma. Nesta revisão foram incluí-

dos nove ensaios clínicos randomizados que avaliaram variados *outcomes*, entre os quais os resultados do AQLQ em seis estudos, e os resultados do HADS-D em dois estudos. Quanto ao AQLQ, os doentes sujeitos a TCC apresentaram uma diferença média superior à apresentada pelos grupos de controlo no final da intervenção (SMD= 0,55; 95% CI= 0,17 a 0,95). Importa ainda sublinhar que os autores consideraram esta evidência como sendo de baixa qualidade, dado o elevado risco de viéses na maioria dos estudos incluídos e uma variabilidade considerável entre os mesmos ($I^2= 53%$) (27). Prapa *et al* citam na sua revisão estes mesmos resultados relativos ao efeito da TCC na qualidade de vida dos doentes com asma (21). Quanto ao HADS-D, os doentes sujeitos a TCC apresentaram uma diferença média inferior à apresentada pelos grupos de controlo no final da intervenção (SMD= -0,33), no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (95% CI= -0,70 a 0,05) (27).

Por fim Stubbs *et al* documentam a melhoria encontrada num estudo focado essencialmente na educação sobre a asma de doentes com doença grave ao longo de 12 semanas, que demonstrou melhorias significativas na HRQoL destes mesmos doentes (22). Também Zapogna *et al* fazem referência a um estudo focado na educação do doente com asma acerca da sua doença (23). Nesta revisão sistemática referida por Zapogna *et al*, os autores incluíram dez estudos que abordavam o uso de aplicações móveis para educação e monitorização de sintomas de asma, tendo três deles avaliado como *outcome* a variação no AQLQ, que em todos mostrou significativas melhorias após a intervenção (38).

Farmacoterapia antidepressiva

A administração de fármacos antidepressivos a doentes com asma foi abordada por três das revisões incluídas. Connolly *et al* incluíram na sua revisão um estudo observacional onde foi avaliado o efeito da toma de bupropion 20mg/dia durante 12 semanas em doentes com asma com sintomas depressivos (24). Este revelou uma melhoria significativa nos resultados do HAM-D no final do período

do de intervenção para a maioria dos doentes; no entanto a amostra avaliada foi de apenas 18 doentes (39).

Já Cooley *et al* apresentam na sua revisão três ensaios clínicos aleatorizados sobre terapêutica com antidepressivos em doentes com asma. Todos estes ensaios usaram escitalopram e tiveram um período de seguimento de 12 semanas, comparando um grupo intervencionado com controlos aos quais foi administrado um placebo (26). Destes estudos destaca-se o que teve uma amostra maior de indivíduos, 139 adultos diagnosticados com asma e depressão, que encontrou diferenças significativas entre os grupos no que toca ao controlo de sintomas de asma ($p=0,04$) após a intervenção em doentes que inicialmente pontuavam acima de 19 no HAM-D, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas para doentes com pontuações inferiores neste questionário (40).

Por último, Tran *et al* dedicaram toda a sua revisão a intervenções farmacológicas com antidepressivos em doentes com asma e evidência de depressão ou ansiedade. Foram incluídos seis ensaios clínicos aleatorizados nesta revisão, três dos quais os referidos por Cooley *et al*. Foi elaborada uma meta-análise que incluiu os quatro ensaios clínicos aleatorizados que utilizaram citalopram ou escitalopram para o tratamento de sintomas depressivos, avaliados pelo HAM-D, em doentes com asma. Esta meta-análise revelou não existirem diferenças estatisticamente significativas nos sintomas depressivos entre os grupos após um período de seguimento de 12 semanas (SMD= -0,33, 95% CI= -0,78 a 0,12), com uma heterogeneidade moderada entre os estudos ($I^2=42\%$). Dois estudos incluídos por Tran *et al*, avaliaram como *outcome* secundário as variações no AQLQ, não tendo sido detetadas diferenças significativas nos resultados obtidos neste questionário entre o grupo de intervenção e o grupo de controlo (28).

Exercício físico

O exercício físico como intervenção aplicada a doentes com asma foi um tema explorado por três das revisões incluídas. Bruurs *et al* elaboraram uma revisão sistemática

onde incluíram estudos clínicos aleatorizados que relatavam intervenções de fisioterapia e os seus efeitos em doentes com asma. No que toca à prática de exercício físico foram incluídos onze estudos, sendo que seis destes avaliaram como *outcome* a qualidade de vida dos doentes com asma através do AQLQ ou do PAQLQ. Os doentes intervencionados demonstraram melhorias significativas nos resultados em ambos os questionários, apesar de em nenhum estudo terem sido encontradas diferenças significativas entre o grupo intervencionado e os controlos. Nenhum dos onze estudos incluídos nesta revisão relacionados com exercício físico abordaram a depressão como *outcome* (25).

Cooley *et al* também abordam o exercício físico em doentes com asma, citando quatro estudos sobre esta temática (26). Um destes estudos foi um estudo clínico aleatorizado realizado com 101 adultos com asma com índices aumentados de ansiedade ou depressão, onde o grupo intervencionado foi submetido a treino aeróbio regular durante um período de 3 meses, avaliando-se como *outcome* principal a HRQoL e como um dos *outcomes* secundários a presença de sintomas depressivos. No final do período de intervenção, os indivíduos submetidos a treino aeróbio apresentavam resultados significativamente melhores nas quatro áreas do AQLQ, bem como no resultado total ($p<0,001$) e apresentavam também redução significativa nos níveis de depressão ($p<0,001$). Foi também encontrada uma relação linear moderada entre as classificações iniciais nos *scores* de depressão e as melhorias apresentadas após a realização de treino aeróbio ($r=0,62$; $p<0,001$) (41).

Finalmente, o exercício físico em doentes com asma é um dos temas centrais da revisão elaborada por Zapogna *et al*. Nesta revisão é feita a distinção entre treino de resistência e treino de força, afirmando os autores que o treino de resistência já demonstrou benefícios para a qualidade de vida dos doentes com asma, enquanto para o treino de força ainda não existe evidência para suportar possíveis benefícios que este possa ter para a qualidade de vida dos doentes com asma (23).

Outras intervenções

O treino respiratório foi uma intervenção avaliada por duas das revisões incluídas. Bruurs *et al* incluíram nove estudos dentro desta temática, dos quais cinco avaliaram o impacto desta intervenção nos resultados do AQLQ, tendo sido encontradas melhorias significativas nos resultados obtidos neste questionário. Três estudos avaliaram como *outcome* a depressão ou a ansiedade, tendo sido encontradas melhorias significativas neste parâmetro no que toca aos doentes sujeitos a treino respiratório (25). Cooley *et al* também abordaram o treino respiratório em doentes com asma, fazendo referência a dois estudos que encontraram melhorias significativas nos resultados no HADS-D até 12 meses após a intervenção e outro estudo que encontrou benefício significativo desta intervenção na qualidade de vida de doentes com asma (26).

O treino muscular inspiratório é brevemente abordado nas revisões de Bruurs *et al* e de Zapogna *et al*. Ambas as revisões estão de acordo que esta intervenção, apesar de já ter demonstrado benefícios quando aplicada a doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, não existe evidência que suporte benefícios da mesma no que diz respeito à qualidade de vida ou à depressão de doentes com asma (23, 25).

Por último, a monitorização diária de sintomas e de função respiratória foi uma intervenção avaliada unicamente por Stubbs *et al* (22). Nesta revisão é feita referência a um estudo clínico aleatorizado que aplicou estas mesmas duas intervenções em doentes com asma grave. Foram obtidas melhorias significativas no AQLQ em ambas as intervenções após um período de seguimento de 6 meses ($p < 0,0001$), não tendo sido encontradas diferenças significativas entre as duas intervenções (42).

DISCUSSÃO

Com base nos vários dados obtidos durante a elaboração desta revisão, há uma associação clara entre a asma e uma diminuição na qualidade de vida dos doentes. De

uma maneira geral, a existência desta relação é compreensível, tendo em conta por exemplo que a asma é uma doença que exige em muitos casos a toma diária de medicação para uma correta gestão da doença e que, portanto, vai exigir um rigor e preocupação com a saúde por parte dos doentes afetados bastante superior ao dos indivíduos saudáveis. É também seguro afirmar que certos fatores ligados à asma, como uma maior gravidade ou uma maior dificuldade em controlar sintomas e evitar agudizações, estão ligados a um agravamento ainda mais marcado na qualidade de vida (43). O efeito da asma grave na qualidade de vida dos doentes é particularmente dramático (44).

No entanto, a grande maioria da variação da HRQoL em doentes com asma pode ser atribuída a fatores psicológicos e à saúde mental (30). A asma parece ser um fator de risco bastante importante para o surgimento de depressão, apesar de os mecanismos patológicos que ligam estas duas doenças não serem claros (45). Neste contexto, torna-se fundamental para o clínico estar atento a sinais e sintomas de depressão no doente com asma. Será também fundamental nesta abordagem o clínico estar sensibilizado para o grande estigma que ainda existe atualmente associado aos cuidados psiquiátricos, o qual poderá levar a que o doente não esteja tão recetivo a receber tratamento para uma eventual depressão no contexto de uma consulta direcionada primariamente para a asma (46). Será também necessário ter especial atenção ao facto de alguns sintomas depressivos poderem erradamente ser atribuídos à falta de controlo dos sintomas de asma, como é o caso da insónia ou da fadiga.

Infelizmente não foram encontrados no âmbito desta revisão quaisquer estudos que abordassem diretamente o impacto que certos fatores ligados à asma, como o controlo sintomático e a gravidade da doença, têm no surgimento de perturbações ou sintomas depressivos. Também no que toca ao escrutínio individualizado da forma como cada sintoma depressivo se relaciona com a asma, foi apenas possível encontrar uma revisão que relacionou a asma com a ideação suicida (31). Assim, tor-

nam-se importantes focos para investigação futura nesta área uma abordagem mais detalhada destes dois pontos que podem mostrar-se cruciais, não só para determinar uma abordagem individualizada a cada doente, como para compreender melhor a ligação existente entre a depressão e a asma.

No que toca a intervenções terapêuticas, as *guidelines* mais recentes da *Global Initiative for Asthma* sugerem que a qualidade de vida dos doentes com asma pode ser melhorada através de treino respiratório, exercício físico e perda de peso em doentes obesos. No que toca à depressão, estas reconhecem esta patologia como uma comorbilidade comum da asma e defendem que o tratamento farmacológico e a TCC já demonstraram potencial no tratamento da mesma, apesar de ainda faltar evidência suficiente para afirmar a sua utilidade com confiança (2). Quando cruzamos estas recomendações com os resultados desta revisão encontramos várias semelhanças.

De facto, como evidenciado no estudo de Connolly *et al*, a TCC demonstrou ter benefícios significativos, tanto nos indicadores clínicos de depressão como nos de qualidade de vida dos doentes com asma, quando comparado com os resultados dos grupos de controlo (24). No entanto, este efeito benéfico foi de curta duração (26). Por outro lado, os estudos existentes nesta área são escassos e testaram esta intervenção em amostras muito reduzidas. Neste sentido, torna-se necessária a realização de mais estudos, com amostras alargadas e longitudinais, com vários momentos de *follow-up*, para uma melhor compreensão dos efeitos a longo prazo da TCC. Também serão necessários mais estudos clínicos para compreender se realmente haverá algum benefício na realização de TCC individualizada por oposição à terapia de grupo, uma vez que segundo Cooley *et al* parecia haver algum benefício na realização de terapia individualizada (26).

No que toca ao uso de fármacos antidepressivos, os resultados deste estudo vão de acordo ao que é afirmado nas *guidelines* mais recentes. Alguns estudos de facto mostram benefícios no uso deste tipo de fármacos em doentes com asma com diagnóstico clínico de depressão,

embora na meta-análise realizada por Tran *et al* estes resultados tenham sido estatisticamente significativos (28). No entanto, foram poucos os ensaios clínicos incluídos neste trabalho e os seus tamanhos amostrais eram bastante reduzidos. Tendo em conta estes aspetos, assim como a heterogeneidade significativa entre os estudos, torna-se fundamental que sejam realizados mais ensaios clínicos e com amostras de maiores dimensões para se poderem tirar conclusões concretas acerca da utilidade do uso de fármacos antidepressivos em doentes com asma.

Por outro lado, os benefícios do exercício físico aeróbio estão mais suportados na evidência recente. Apesar de o exercício físico poder ser um dos fatores potencialmente desencadeadores de agudizações, a sua prática regular e moderada é recomendada na melhoria da qualidade de vida dos doentes com asma. A sua falta foi inclusivamente descrita como fator de risco para um agravamento da qualidade de vida destes doentes por Vazquez-Ortiz *et al* (30). Assim, a prática de exercício físico deve ser aconselhada para os doentes com asma como forma de promover uma melhor qualidade de vida. No que toca à depressão, a prática de exercício físico também demonstrou benefícios significativos para o doente com asma (26, 41). No entanto, este *outcome* é avaliado em menos estudos, pelo que será importante a realização de mais estudos onde sejam avaliados os sinais clínicos de depressão, para confirmar a evidência existente.

Por último, também o treino respiratório demonstrou alguns benefícios, tanto para a qualidade de vida como para a depressão nos doentes com asma (25, 26), sendo assim também uma recomendação a ter em conta no tratamento destes doentes. No entanto, uma vez mais, também esta área carece da realização de estudos adicionais.

Esta revisão atingiu os objetivos propostos, agregando informação pertinente acerca da forma como a asma afeta a qualidade de vida dos doentes e pode condicionar o aparecimento de depressão, assim como de várias estratégias terapêuticas que podem ser utilizadas para combater estes problemas. Espera-se que esta possa constituir

uma ferramenta de base importante para a formulação de investigação futura, assim como para que cada vez mais seja feita uma abordagem holística e multidisciplinar do doente com asma, envolvendo todos os fatores potencialmente afetados e não apenas aqueles diretamente relacionados com a componente respiratória.

Como qualquer trabalho de revisão, também este artigo tem a sua informação limitada pela quantidade e qualidade da literatura presente nas bases de dados selecionadas.

Em conclusão, a análise dos artigos incluídos nesta revisão permitiu verificar que a evidência atual aponta a TCC como principal base terapêutica para a abordagem clínica da depressão e de uma baixa qualidade de vida nos doentes com asma. Os benefícios desta intervenção poderão ainda ser potenciados com a eventual realização complementar de outras abordagens terapêuticas, como a farmacoterapia antidepressiva, exercício físico e treino respiratório. Deste modo, os doentes com asma poderão assim beneficiar de uma abordagem holística e multidisciplinar que permita uma melhor integração destas intervenções na gestão e tratamento da doença asmática.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Rodrigo Manuel Pinto de Meneses Monteiro

 0000-0003-1233-4959

Sónia Patrícia Vilar Martins

 0000-0002-1812-8913

Lia Paula Nogueira Sousa Fernandes

 0000-0003-1749-4695

Autor correspondente:

Rodrigo Manuel Pinto de Meneses Monteiro
Rua da Seitela, 75, 2.º Esq. Tras., Mozelos
E-mail: rodrigomonteiro1622@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Asthma [Internet]. 2021 [updated 2021 May 3; cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2021 [updated 2021; cited 2022 Jan 18]. Available from: www.ginasthma.org.
3. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. 7 de maio de 2019 – Dia Mundial da Asma: Campanha “STOP para a Asma” - Vídeos comemorativos [Internet]. 2019 [updated 2019 May 7; cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.spaic.pt/noticias/videodmasma19>.
4. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020. Jun;8(6):585-96. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
5. Sá-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy* 2012;2(1):15. Published 2012 Aug 29. doi: 10.1186/2045-7022-2-15.
6. 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* (2006). 2015 Jul-Aug;21(4):209-13. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.08.003.
7. Verhaak PF, Heijmans MJ, Peters L, Rijken M. Chronic disease and mental disorder. *Soc Sci Med* 2005 Feb;60(4):789-97. doi: 10.1016/j.socscimed.2004.06.012.
8. Yohannes AM, Newman M, Kunik ME. Psychiatric collaborative care for patients with respiratory disease. *Chest*. 2019 Jun;155(6):1288-95. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.017.
9. Thomas M, Bruton A, Moffat M, Cleland J. Asthma and psychological dysfunction. *Prim Care Respir J* 2011 Sep;20(3):250-6. doi: 10.4104/pcrj.2011.00058.
10. Kullowatz A, Kannies F, Dahme B, Magnussen H, Ritz T. Association of depression and anxiety with health care use and quality of life in asthma patients. *Respir Med* 2007 Mar;101(3):638-44. doi: 10.1016/j.rmed.2006.06.002.
11. World Health Organization. Depression [Internet]. 2021 [updated 2021 Sep 13; cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. 2013.
13. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.
14. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.

15. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):384-8. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.028.
16. Burkhardt PV, Svavarsdottir EK, Rayens MK, Oakley MG, Orlygsdottir B. Adolescents with asthma: predictors of quality of life. *J Adv Nurs* 2009 Apr;65(4):860-6. doi: 10.1111/j.1365-2648.2008.04948.x.
17. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* 1998 May;28(3):551-8. doi: 10.1017/s0033291798006667.
18. Hand C. Measuring health-related quality of life in adults with chronic conditions in primary care settings: Critical review of concepts and 3 tools. *Can Fam Physician* 2016 Jul;62(7):e375-83.
19. American Thoracic Society. Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/aqlq.php>.
20. Raat H, Bueving HJ, de Jongste JC, Grol MH, Juniper EF, van der Wouden JC. Responsiveness, longitudinal- and cross-sectional construct validity of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Dutch children with asthma. *Qual Life Res* 2005 Feb;14(1):265-72.
21. Prapa T, Porpodis K, Fouka E, Domvri K, Zarogoulidis P, Chasapidou G, et al. The role of psychological factors in the management of severe asthma in adult patients. *Pneumon* 2017 Oct-Dec; 30(4): 236-42.
22. Stubbs MA, Clark VL, McDonald VM. Living well with severe asthma. *Breathe (Sheff)* 2019 Jun;15(2):e40-e49.
23. Zampogna E, Zappa M, Spanevello A, Visca D. Pulmonary Rehabilitation and Asthma. *Front Pharmacol* 2020 May 6;11:542. doi: 10.3389/fphar.2020.00542.
24. Connolly MJ, Yohannes AM. The impact of depression in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Maturitas* 2016 Oct;92:9-14. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.005.
25. Bruurs ML, van der Giessen LJ, Moed H. The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: a systematic review of the literature. *Respir Med* 2013 Apr;107(4):483-94. doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.017.
26. Cooley C, Park Y, Ajilore O, Leow A, Nyenhuis SM. Impact of interventions targeting anxiety and depression in adults with asthma. *J Asthma* 2022 Feb;59(2):273-287. doi: 10.1080/02770903.2020.
27. Kew KM, Nashed M, Dulay V, Yorke J. Cognitive behavioural therapy (CBT) for adults and adolescents with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Sep 21;9(9):CD011818. doi: 10.1002/14651858.CD011818.pub2.
28. Tran L, Sharrad K, Kopsaftis Z, Stallman HM, Tai A, Spurrier N, et al. Pharmacological interventions for the treatment of psychological distress in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2021 Jun;58(6):759-69. doi: 10.1080/02770903.2020.
29. Stanescu S, Kirby SE, Thomas M, Yardley L, Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019 Oct 21;29(1):37. doi: 10.1038/s41533-019-0149-3.
30. Vazquez-Ortiz M, Angier E, Blumchen K, Comberiati P, Duca B, DunnGalvin A, et al. Understanding the challenges faced by adolescents and young adults with allergic conditions: A systematic review. *Allergy* 2020 Aug;75(8):1850-80. doi: 10.1111/all.14258.
31. Goodwin RD. Asthma and suicide: current knowledge and future directions. *Curr Psychiatry Rep* 2012 Feb;14(1):30-5. doi: 10.1007/s11920-011-0243-x.
32. Krauskopf KA, Sofianou A, Goel MS, Wolf MS, Wilson EA, Martynenko ME, et al. Depressive symptoms, low adherence, and poor asthma outcomes in the elderly. *J Asthma* 2013 Apr;50(3):260-6. doi: 10.3109/02770903.2012.757779.
33. Mattered U, Schmitt J, Diepgen TL, Apfelbacher C. Children and adolescents' health-related quality of life in relation to eczema, asthma and hay fever: results from a population-based cross-sectional study. *Quality of Life Research* 2011; 20:1295-305. doi: 10.1007/s11136-011-9868-9.
34. Druss B, Pincus H. Suicidal ideation and suicide attempts in general medical illnesses. *Arch Intern Med* 2000; 160(10):1522-6. doi: 10.1001/archinte.160.10.1522.
35. Goodwin RD, Eaton WW. Asthma, suicidal ideation, and suicide attempts: findings from the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Am J Public Health* 2005; 95(4):717-22. doi: 10.2105/AJPH.2003.019109.
36. Kuo CJ, Chen VC, Lee WC, Chen WJ, Ferri CP, Stewart R, et al. Asthma and suicide mortality in young people: a 12-year follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(9):1092-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09101455.
37. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, Yadegarfar G, Campbell MJ, Esmonde L, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respir Med* 2012 Jun;106(6):802-10. doi: 10.1016/j.rmed.2012.02.006.
38. Farzandipour M, Nabovati E, Sharif R, Arani MH, Anvari S. Patient self-management of asthma using mobile health applications: A systematic review of the functionalities and effects. *Appl Clin Inform* 2017 Oct;8(4):1068-81. doi: 10.4338/ACI-2017-07-R-0116.
39. Brown ES, Vornik LA, Khan DA, Rush AJ. Bupropion in the treatment of outpatients with asthma and major depressive disorder. *Int. J. Psychiatry Med* 2007; 37:23-8. doi: 10.2190/D235-2285-2121-6724.
40. Brown ES, Sayed N, Van Enkevort E, Kulikova A, Nakamura A, Khan DA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of escitalopram in patients with asthma and major depressive disorder. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1604-12. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.010.

41. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, *et al.* Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest* 2010; 138(2):331-7. doi: 10.1378/chest.09-2389.
42. Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Nov 15;174(10):1077-87. doi: 10.1164/rccm.200510-1606OC.
43. Matsunaga NY, Ribeiro MA, Saad IA, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AA. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. *J Bras Pneumol* 2015 Nov-Dec;41(6):502-8. doi: 10.1590/S1806-37562015000000186.
44. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organ J* 2017 Aug 21;10(1):28. doi: 10.1186/s40413-017-0159-y.
45. Bender BG. Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 May 1;173(9):953-7. doi: 10.1164/rccm.200511-1706PP.
46. Clement S, Schauman O, Graham T, Maggioni F, Evans-Lacko S, Bezborodovs N, *et al.* What is the impact of mental health-related stigma on help-seeking? A systematic review of quantitative and qualitative studies. *Psychol Med* 2015 Jan;45(1):11-27. doi: 10.1017/S0033291714000129.