

## Asma e Transtornos Psiquiátricos: Uma Revisão da Literatura

### Asthma and Mental Disorders: A Literature Review

Ana Alice Carneiro da Fonseca<sup>a</sup>

Cintia de Freitas Andrade<sup>b</sup>

Fernanda Blanco Vázquez<sup>c</sup>

Isadora Moura Fajardo<sup>c</sup>

#### Resumo

Asma e Transtornos Mentais são condições comuns e com grande morbimortalidade associada. Há evidências de que haja relação entre eles. Neste estudo revisamos narrativamente a prevalência de transtornos mentais em pacientes com asma; os efeitos da comorbidade psiquiátrica sobre o desfecho da asma; e o impacto do tratamento dessas condições. Foi realizada busca no PubMed e no Google Acadêmico usando as palavras chave *asthma* e *mental disorders*. Resultados: Transtornos psiquiátricos são mais prevalentes em pacientes com asma quando comparados à população geral e associam-se a pior controle dos sintomas, maiores taxas de internação, pior qualidade de vida e trazem maior encargo ao sistema de saúde. Conclusão: Pacientes com asma, sobretudo aqueles de difícil controle, devem ser avaliados quanto à presença de doença psiquiátrica. Entretanto, são necessários mais estudos para compreender o impacto do tratamento da comorbidade psiquiátrica sobre a asma.

---

<sup>a</sup> Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Aluna do Programa de Pós Graduação Residência Médica em Psiquiatria do Hospital Universitário Antônio Pedro. Niterói, RJ, Brasil

**Palavras chave:** asma, transtornos psiquiátricos, revisão narrativa

## **Abstract**

Both asthma and mental disorders are common conditions with a high morbimortality associated. There seems to be a relation between them. The aim of this review was to search the prevalence of mental disorders among patients with asthma; the effects of psychiatric comorbidity on asthma outcomes and the impact of treating these conditions. Comprehensive search on PubMed and Google scholar using the keywords asthma and mental disorders was completed. Results: Mental disorders are more prevalent among patients with asthma than in general population. They are associated to worse symptom control and quality of life, higher rates of hospitalization and higher costs. Conclusion: Patients with asthma, especially those with difficulty in reaching symptom control, should be assessed for the diagnosis of mental disorders. More studies are needed about the impact of treatment of psychiatric comorbidity on asthma outcomes.

Key words: Asthma , mental disorder, review.

## **Introdução**

Segundo a Iniciativa Global para Asma (GINA), esta pode ser definida como uma doença heterogênea, usualmente caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas e sintomas flutuantes como sibilância, dispneia, desconforto torácico, tosse e limitação ao fluxo expiratório de ar<sup>1</sup>.

A Asma é uma doença muito comum e a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que haja no mundo cerca de 334 milhões de pessoas com esta condição <sup>2</sup>. Uma ampla variação na prevalência da asma entre os diferentes países tem sido documentada: 2% a 4% em países asiáticos; 15% a 20% em países desenvolvidos como Reino Unido, Canadá e Austrália<sup>3-6</sup>; e na América Latina, de 4% a 30%. O Brasil é um dos países com maior ocorrência da doença, sendo diagnosticada em cerca de 10% da população pediátrica <sup>7</sup>.

Quando não controlada, acarreta prejuízo à qualidade de vida e grandes custos diretos e indiretos à sociedade, particularmente em países em desenvolvimento. Seu impacto, medido em incapacidade e morte prematura, é maior próximo à adolescência e em idosos, ocupando a décima quarta posição entre as causas de incapacidade<sup>8</sup>.

O evento central na sua fisiopatologia é a broncoconstrição. Em resposta a uma variedade de estímulos, a camada de músculo liso das paredes brônquicas se contrai de forma rápida levando ao estreitamento das vias aéreas e à obstrução do fluxo de ar. Quando desencadeada por alérgenos, envolve o lançamento de mediadores inflamatórios dependentes da IgE. Outros estímulos como estresse, exercício físico e mudanças na temperatura corporal podem causar broncoconstrição por mecanismos ainda pouco compreendidos, que parecem envolver o aumento de citocinas pró-inflamatórias<sup>9</sup>.

O curso clínico da doença é marcado por exacerbações que levam a piora da qualidade de vida, perda de dias trabalhados, risco de morte e oneração do sistema de saúde<sup>1, 10</sup>.

De acordo com o estado de controle da doença pode-se classificar a asma como bem controlada, parcialmente controlada ou mal controlada. Esta classificação se baseia na frequência dos sintomas, do uso de medicação para alívio, na função pulmonar e na ocorrência de exacerbações<sup>1, 10, 11</sup>.

Os transtornos psiquiátricos, assim como a asma, são condições frequentes e podem acometer indivíduos de todas as idades. Segundo a OMS, uma em cada quatro pessoas no mundo sofrerá por doença mental ou neurológica em algum momento de suas vidas. Em 2001 havia cerca de 450 milhões de portadores de doença mental em todo o mundo, colocando os transtornos mentais entre as principais causas de doença e incapacidade<sup>12</sup>. Embora estejam associados a baixa mortalidade, as doenças mentais frequentemente trazem grande prejuízo pessoal, social, ocupacional e familiar, podendo resultar em grave incapacidade. Adicionalmente, são associados a grande carga de discriminação e negligência<sup>13</sup>.

Uma metanálise demonstrou que aproximadamente um quinto dos indivíduos preenchia critérios para transtorno mental nos últimos 12 meses. Vinte e nove por cento apresentou uma doença mental comum em algum momento da vida<sup>13</sup>.

Já no Brasil, uma revisão sistemática encontrou alta prevalência geral de transtornos mentais na população adulta. Esses índices variaram de 20% a 56%, acometendo principalmente mulheres e trabalhadores em geral<sup>14</sup>. Outro estudo constatou que essas condições ocupavam a primeira posição entre as causas de anos vividos com incapacidade. As condições de maior impacto foram a depressão e a ansiedade<sup>15</sup>.

Embora a maioria dos pacientes com asma consiga obter o controle da doença, muitos indivíduos permanecem com sintomas e exacerbações apesar do tratamento. Esses pacientes são responsáveis por uma parcela significativa dos recursos gastos com a asma e o melhor manejo desse subgrupo ainda não está bem estabelecido<sup>15</sup>. O pobre controle da doença pode estar relacionado à presença de comorbidades como rinite, obesidade, doença do refluxo gastroesofágico, apneia obstrutiva do sono, ansiedade e depressão<sup>16, 17</sup>.

Depressão e ansiedade parecem ser mais prevalentes entre indivíduos com asma, estão relacionadas a pior controle dos sintomas e exacerbações, a baixa aderência ao tratamento e seus sintomas podem ser confundidos com os da asma<sup>18-22</sup>.

A alta prevalência de asma e transtornos psiquiátricos na população e a possível associação entre essas patologias justifica a importância de revisar o tema.

O objetivo deste estudo foi revisar narrativamente as informações disponíveis na literatura acerca da prevalência dos distúrbios psiquiátricos entre pacientes com asma, os efeitos da comorbidade psiquiátrica sobre os desfechos na asma e a possibilidade de melhora destes desfechos através da abordagem terapêutica da doença psiquiátrica.

## **Métodos**

Foi realizada busca eletrônica nas bases de dados eletrônicas do MedLine via PubMed e Google Scholar, selecionando os artigos de maior relevância, incluindo ensaios clínicos, outras revisões e metanálises. Os artigos foram revisados narrativamente, compilando-se os dados de interesse.

## Resultados

Diversos trabalhos demonstraram que os distúrbios psiquiátricos ocorrem de forma mais frequente entre indivíduos com asma do que o esperado pelo acaso. Além disso, essas condições parecem ser mais comuns em pacientes com doença de difícil controle. Transtornos de humor e ansiedade estão entre as condições psiquiátricas mais comuns nessa população <sup>16, 17, 23, 24</sup>.

Afari et al. (2001)<sup>16</sup> buscaram a prevalência de distúrbios psiquiátricos entre pacientes com asma e encontraram maior ocorrência de depressão, síndrome do pânico (SP) e agorafobia que na população geral.

Goethe et al. (2001) <sup>24</sup> avaliaram especificamente a presença de sintomas depressivos entre pacientes em tratamento para asma através da aplicação dos questionários *Health status questionnaire* e *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D). Da amostra, 55.01% dos pacientes obtiveram um escore CES-D acima do ponto de corte para depressão. Além disso, o subgrupo de pacientes com depressão apresentou pior função pulmonar.

Goodwing. et al. (2003) <sup>17</sup> buscaram a associação entre asma e doenças mentais em adultos. Ambas as condições eram diagnosticadas mediante avaliação médica com o objetivo de eliminar o viés do auto relato. Asma grave nas últimas 4 semanas foi associada à maior ocorrência de distúrbios de ansiedade, fobia específica e ataques de pânico. Asma grave em algum momento da vida relacionou-se à maior chance de transtornos, incluindo ataques de pânico, fobia social e fobia específica. Já a asma não grave, foi associada a Transtornos de Humor e ansiosos.

Um estudo de coorte retrospectiva buscou a associação entre asma, uso de corticosteroides e esquizofrenia. A asma foi associada com uma razão de chances significativamente maior para incidência de esquizofrenia (*odds ratio* (OR) 1.40 (IC 95%,1.05 a 1.87). Por outro lado, não houve associação entre o uso de corticosteroides e o desenvolvimento de esquizofrenia <sup>25</sup>.

Diversos estudos que buscaram avaliar a presença de transtornos mentais entre jovens com asma encontraram maiores taxas de prevalência (entre 14 e 49%) quando comparadas às de jovens sem a doença respiratória <sup>19, 20, 22, 26</sup>. Uma metanálise encontrou prevalência de transtornos ansiosos entre jovens com asma

de 22,7%, três vezes maior que em jovens saudáveis <sup>27</sup>.

Ao mesmo tempo, taxas elevadas de asma têm sido encontradas entre pacientes com doenças psiquiátricas. Koltek et al. (1998) <sup>28</sup> encontraram uma prevalência de asma maior que a esperada entre adolescentes com doença psiquiátrica, como o transtorno de estresse pós- traumático.

Entre os transtornos mentais, a síndrome do pânico é certamente a que mais mimetiza os sintomas da asma (dispneia, desconforto torácico, tontura e sensação de morte iminente). Perna et. al (1997) <sup>29</sup> encontraram maior prevalência de síndrome do pânico, ataques de pânico e fobia social em pacientes com asma, em comparação à população geral. Uma análise temporal mostrou que em 90% dos pacientes com as duas condições, a asma surgiu antes do distúrbio psiquiátrico. Além disso, o risco de desenvolver SP entre familiares de pacientes com este diagnóstico associado à asma foi significativamente maior que entre familiares de pacientes com asma sem o distúrbio psiquiátrico. Tais resultados, sobretudo a relação temporal entre as duas condições, sugere haver um efeito facilitador da asma para o desenvolvimento de SP.

Lavoie et al. (2013) <sup>30</sup> estudaram a possibilidade de se considerar um distúrbio psiquiátrico como alternativa diagnóstica entre pacientes que se apresentavam com sintomas respiratórios iniciados na vida adulta e tinham como hipótese asma ocupacional. Entre pacientes estudados, independentemente da confirmação do diagnóstico de asma ocupacional, houve uma prevalência de distúrbios psiquiátricos de 34%, sendo os mais frequentes os transtornos de humor e ansiedade. Já entre os indivíduos que tiveram o diagnóstico de asma ocupacional afastado e permaneceram sem explicação para seus sintomas respiratórios, houve maior risco de hipocondria avaliada pelo *Whiteley Hypochondriasis Index* (OR, 3,92; IC 95%, 1,18 a 13,05).

Transtornos psiquiátricos podem ser mais prevalentes não apenas entre indivíduos com asma, mas também com outras condições respiratórias. Goodwin et al. (2002) <sup>17</sup> buscaram a ocorrência de distúrbios psiquiátricos entre pacientes adultos, norte americanos, com auto relato de doença respiratória (asma, enfisema, bronquite crônica e outras doenças pulmonares). Foi encontrada uma chance aumentada para a ocorrência de ataques de pânico (OR 1,7; IC 95%, 1,2 a 2,4) entre pacientes que referiam apresentar doença respiratória.

Lavoie et al. (2005) <sup>30</sup> buscaram a presença de condições psiquiátricas entre pacientes com asma e avaliaram o estado de controle da doença através do Questionário de controle da asma (ACQ) e do Questionário de qualidade de vida na asma (AQLQ). Trinta e quatro por cento dos pacientes avaliados apresentavam um ou mais diagnósticos psiquiátricos: depressão (20%), síndrome do pânico (12%), transtorno de ansiedade generalizada (5%), e fobia social (4%). Pacientes com transtornos mentais apresentaram piores pontuações nos questionários ACQ e AQLQ e referiram maior uso de medicação de resgate. Entretanto, não houve diferenças quanto à função pulmonar entre indivíduos com e sem a condição psiquiátrica <sup>30</sup>.

Garden et al. (1993) avaliaram a prevalência de diagnósticos psiquiátricos entre pacientes com asma mal controlada, apesar do tratamento adequado, comparados a pacientes com asma controlada. Seus resultados mostraram que mais indivíduos do primeiro grupo apresentaram transtornos psiquiátricos em relação aos seus controles.

As doenças mentais podem ainda estar relacionados a piores desfechos da asma, como um reflexo da capacidade do paciente em lidar com a doença respiratória. Kaptein (1982) <sup>31</sup> avaliou a relação entre emoções, atitudes e traços de personalidade e o tempo de hospitalização e incidência de internação entre pacientes com exacerbações graves da asma. A presença de ansiedade e a percepção de estigma relacionado à doença respiratória associaram-se de forma significativa com maior tempo de internação. Além disso, pacientes que necessitaram nova hospitalização em um período de 6 meses após a primeira admissão eram significativamente mais ansiosos, menos otimistas e se sentiam mais estigmatizados que os pacientes que não foram rehospitalizados. Já um estudo australiano que avaliou pacientes que apresentaram episódios graves de exacerbação da asma, com ameaça à vida, não encontrou diferença quanto à prevalência de doenças psiquiátricas quando comparado ao grupo controle de pacientes com asma menos grave. Entretanto, a comorbidade psiquiátrica, sobretudo a ansiedade, foi mais prevalente entre os indivíduos com asma que na população geral, independente da gravidade <sup>32</sup>.

Em relação ao tratamento para asma, alguns estudos avaliaram estratégias não farmacológicas como terapia cognitivo comportamental, aconselhamento

individual e em grupo, terapia autogênica e de relaxamento. No entanto, esses estudos apresentam limitações metodológicas<sup>33-35</sup>.

Devine (1996)<sup>36</sup> mostrou que programas psicoeducacionais envolvendo relaxamento e técnicas comportamentais melhoram os desfechos de adultos com asma. Uma revisão sobre intervenções psicoterápicas em crianças encontrou 12 trabalhos que sugerem haver algum impacto dessas estratégias nos desfechos da asma. Entretanto, eram estudos pequenos e com fortes limitações<sup>37</sup>.

Uma metanálise de estudos randomizados investigou a eficácia de intervenções psicológicas em adultos com asma. Em dois estudos, o uso de terapia de resgate da asma foi reduzido por terapia de relaxamento. Entretanto, não houve diferença significativa no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em pacientes submetidos a essa terapia. Houve um efeito positivo da terapia cognitivo comportamental sobre a qualidade de vida, medida pelo AQLQ<sup>37</sup>. Uma outra metanálise mais recente buscou avaliar se o emprego da terapia cognitivo comportamental (TCC) poderia melhorar desfechos na asma. Os pacientes que realizaram TCC obtiveram melhora no AQLQ, nos critérios de controle da asma e nos escores de ansiedade comparados aos pacientes que não receberam a TCC. Além disso, os benefícios da TCC sobre o AQLQ foram sustentados por até um ano. Entretanto, não foi encontrada melhora na escala de depressão ou na aderência à medicação<sup>38</sup>.

## **Discussão**

Em nossa revisão encontramos vários estudos que sinalizam uma maior prevalência de doenças psiquiátricas entre paciente com asma. Há evidências de que estressores emocionais podem desencadear ou agravar seus sintomas. Sabe-se, no entanto, que ambas as condições tem determinantes genéticos e ambientais e que a doença psiquiátrica pode ser o reflexo dos distúrbios emocionais ocasionados pela doença respiratória crônica.

Em parte, a alta prevalência de transtornos psiquiátricos entre pacientes com asma talvez possa ser explicada por fatores psicológicos ou pela ocorrência de eventos negativos durante a vida, que funcionariam como gatilho. De fato, estudos



que avaliaram essa associação observaram o surgimento dos sintomas da asma após a ocorrência de eventos com impacto psicológico na vida dos pacientes, tais como o luto. Porém, não há evidências de que haja um tipo de evento mais associado a asma ou que pacientes com a doença respiratória sofram um maior número de eventos negativos durante a vida <sup>39-41</sup>.

A via pela qual os fatores psicológicos estariam implicados no surgimento dos sintomas respiratórios pode envolver aspectos inflamatórios. A presença de estressores crônicos tem sido associada a uma desregulação do sistema nervoso autônomo e à redução da imunidade em pacientes com asma. Esta relação baseia-se em estudos que demonstraram associação entre certos estados emocionais com a ativação da via colinérgica<sup>35, 42</sup>. Outros estudos também demonstraram que o estresse durante o exame de pacientes com asma é capaz de causar aumento da produção de superóxidos, citocinas e linfócitos <sup>43, 44</sup>. Dessa forma, pacientes com asma que vivenciam estresse psicológico podem estar em um estado permanente de inflamação. A importância de tais achados reside no fato de a asma ser uma condição sabidamente inflamatória e o seu tratamento basear-se no uso de corticosteróides com o objetivo de atenuar a inflamação presente nas vias aéreas.

Há evidências de que a inflamação também atua na patogênese de doenças psiquiátricas <sup>45</sup>. Assim, o compartilhamento de uma fisiopatologia envolvendo vias inflamatórias poderia explicar a forte associação entre a asma e a condição psiquiátrica.

A ideia de que fatores inflamatórios estariam implicados na patogênese das doenças mentais baseia-se em estudos clínicos e experimentais que demonstraram a participação de imunomoduladores na indução de sintomas psiquiátricos em modelos animais e em humanos. Ademais, outras condições clínicas que cursam com inflamação crônica e anormalidades imunológicas, tais como obesidade, diabetes, neoplasias e artrite reumatóide foram consideradas fator de risco para depressão e transtorno bipolar <sup>46-51</sup>.

Tal associação entre doenças psiquiátricas e doenças crônicas tem sido documentada por estudos de coorte sem poder para determinar uma relação de causa-efeito e talvez seja apenas um fator de confundimento. É possível que a angústia e o sofrimento vivenciados por tempo prolongado em decorrência da

doença crônica como a asma, sejam responsáveis pelo surgimento da doença psiquiátrica.

Nossa revisão também encontrou que as doenças psiquiátricas, além de serem mais prevalentes entre pacientes com asma, associam-se a pior controle da doença respiratória. Fatores como alterações comportamentais, na percepção dos sintomas e também o efeito direto da condição psiquiátrica sobre o sistema nervoso autonômico e sistema imune, parecem contribuir para a dificuldade em se obter o controle da asma.

Alterações do comportamento que resultem em prejuízo do autocuidado podem levar à dificuldade de adesão ao tratamento da asma. A má adesão ao tratamento é uma via pela qual fatores psicossociais impactam na morbidade da asma. Há evidências de que indivíduos com asma que referem maiores níveis de estresse psicológico possuem menor aderência às medicações<sup>52, 53</sup>. E, de fato, problemas com aderência ao tratamento na asma têm sido diretamente ligados a piores desfechos, incluindo maior procura a serviços de emergência e episódios de exacerbação da doença respiratória com ameaça à vida<sup>54</sup>.

Pacientes psiquiátricos podem estar mais propensos a supervalorizar os sintomas respiratórios e essa percepção alterada de sintomas contribui para o pior controle da asma entre esses indivíduos. Estudos prévios mostram que esses pacientes podem ser hipersensíveis a mudanças nas sensações corporais, o que pode contribuir para uma distorção na percepção dos sintomas nessa população<sup>55, 56</sup>. Por outro lado, há evidências mostrando que a supervalorização dos sintomas na asma ocorre de forma independente dos fatores emocionais ou psiquiátricos<sup>57, 58</sup>.

Dois estudos encontraram correlação entre problemas no trabalho e nas relações familiares e a gravidade da asma definida pelo relato subjetivo do paciente. Essa correlação, entretanto, não se manteve quando a gravidade da asma foi avaliada segundo critérios objetivos como a medida do pico de fluxo expiratório. Isso demonstra que fatores emocionais, se não são um fator causal para a asma, podem funcionar como um amplificador da sintomatologia do paciente<sup>39, 41</sup>.

Uma vez que a avaliação do estado de controle da asma baseia-se principalmente no autorrelato dos sintomas pelo paciente, deve-se levar em conta a potencial influência do estado de humor negativo na sua percepção em pacientes

com comorbidade psiquiátrica. Além disso, deve-se considerar que, em alguns destes pacientes, os sintomas de ansiedade podem ser confundidos com sintomas respiratórios, levando à falsa impressão de que há um pobre controle da asma.

A forte associação demonstrada entre os transtornos psiquiátricos e a asma sugere que diagnosticar e tratar a doença mental, pode trazer melhores desfechos para o paciente com asma. A British Thoracic Society (BTS) e a GINA em suas diretrizes recomendam a investigação de distúrbios psiquiátricos durante o atendimento do paciente com asma, sobretudo aqueles com asma de difícil controle. Para isso, existem breves questionários para rastreamento dessas condições que podem ser ferramentas úteis. Há, no entanto, algumas limitações para a identificação das doenças mentais no indivíduo com asma: a maioria dos instrumentos disponíveis não foi validada nessa população e pode ser difícil diferenciar os sintomas da ansiedade dos da doença respiratória. Portanto, na suspeita de comorbidade psiquiátrica, recomenda-se que o paciente seja referenciado ao especialista. A BTS recomenda ainda que, no cuidado com crianças com asma, deve estar incluída uma avaliação psicossocial da família <sup>11</sup>.

Entretanto, mais estudos são necessários com relação às estratégias farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da comorbidade psiquiátrica em pacientes com asma. A maior parte dos trabalhos encontrados apresenta limitações metodológicas como amostras pequenas e resultados inconsistentes.

## **Conclusões**

Os transtornos psiquiátricos, particularmente a Depressão e os transtornos ansiosos são mais prevalentes entre indivíduos com asma. Quando presente, a comorbidade psiquiátrica associa-se a pior controle dos sintomas, maiores taxas de internação, pior qualidade de vida e resulta em maior encargo ao sistema de saúde. Por isso, pacientes com asma, sobretudo aqueles com dificuldade no controle da doença, devem ser avaliados quanto à presença de doença psiquiátrica. Entretanto, poucos estudos na literatura avaliaram o impacto de estratégias farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da comorbidade psiquiátrica sobre a morbidade da asma.

## Conflitos de Interesse

Declaramos que não temos conflitos de interesse.

## Referências bibliográficas

1. Prevention GSfAMa. GINA report <https://ginasthma.org/gina-reports/2019> [
2. Organization WH. Chronic respiratory diseases 2008 [Available from: <http://www.who.int/respiratory/asthma>.
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
4. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II. The European respiratory journal*. 2001;18(3):598-611.
5. Committee. ISoAaAiCIS. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
6. Zock J-P, Heinrich J, Jarvis D, Verlato G, Norbäck D, Plana E, et al. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II. 2006;118(3):682-90.
7. Simões SdM, Cunha SSd, Barreto ML, Cruz ÁAJJdp. Distribution of severity of asthma in childhood. 2010;86(5):417-23.
8. Network GA. The Global Asthma Report 2018 [Available from: <http://globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>.
9. Education NA, Program P, on the Diagnosis TEP, of Asthma M. Section 2, Definition, Pathophysiology and Pathogenesis of Asthma, and Natural History of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007.

10. Bimestral PJJBP. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. 2012;38(Suplemento 1).
11. Thorax BTSSIGNJ. British guideline on the management of asthma. 2008;63:iv1.
12. Saúde OP-AdSOMd. Relatório sobre a saúde no mundo 2001. Saúde Mental: nova concepção, nova esperança. 2001 [Available from: [http://www.who.int/whr/2001/media\\_centre/press\\_release/en/](http://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/en/)].
13. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. 2014;43(2):476-93.
14. Santos ÉGd, Siqueira MMdJJBP. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. 2010;59(3):238-46.
15. Bonadiman CSC, Passos VMdA, Mooney M, Naghavi M, Melo APSJRBdE. A carga dos transtornos mentais e decorrentes do uso de substâncias psicoativas no Brasil: Estudo de Carga Global de Doença, 1990 e 2015. 2017;20:191-204.
16. Afari N, Schmalting KB, Barnhart S, Buchwald DJJoCPiMS. Psychiatric comorbidity and functional status in adult patients with asthma. 2001;8(4):245-52.
17. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. Archives of general psychiatry. 2003;60(11):1125-30.
18. Blackman JA, Gurka MJ. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. J Dev Behav Pediatr. 2007;28(2):92-9.
19. Bush T, Richardson L, Katon W, Russo J, Lozano P, McCauley E, et al. Anxiety and depressive disorders are associated with smoking in adolescents with asthma. 2007;40(5):425-32.
20. Katon W, Lozano P, Russo J, McCauley E, Richardson L, Bush T. The prevalence of DSM-IV anxiety and depressive disorders in youth with asthma compared with controls. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2007;41(5):455-63.
21. Pinquart M, Shen YJJopp. Behavior problems in children and adolescents with chronic physical illness: a meta-analysis. 2011;36(9):1003-16.
22. Ross CJ, Davis TM, Hogg DJCNR. Screening and assessing adolescent asthmatics for anxiety disorders. 2007;16(1):5-24.

23. Ahmad E, Grimes DE. The effects of self-management education for school-age children on asthma morbidity: a systematic review. *J Sch Nurs*. 2011;27(4):282-92.
24. Goethe JW, Maljanian R, Wolf S, Hernandez P, Cabrera Y. The impact of depressive symptoms on the functional status of inner-city patients with asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2001;87(3):205-10.
25. Wang W-C, Lu M-L, Chen VC-H, Ng M-H, Huang K-Y, Hsieh M-H, et al. Asthma, corticosteroid use and schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan. 2017;12(3):e0173063.
26. Ortega AN, Huertas SE, Canino G, Ramirez R, Rubio-Stipec MJTJon, disease m. Childhood asthma, chronic illness, and psychiatric disorders. 2002;190(5):275-81.
27. Dudeney J, Sharpe L, Jaffe A, Jones EB, Hunt CJPp. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. 2017;52(9):1121-9.
28. Koltek M, Wilkes T, Atkinson MJTCJoP. The prevalence of posttraumatic stress disorder in an adolescent inpatient unit. 1998;43(1):64-8.
29. Perna G, Bertani A, Politi E, Colombo G, Bellodi LJBp. Asthma and panic attacks. 1997;42(7):625-30.
30. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemiere C, Malo JL, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respiratory medicine*. 2005;99(10):1249-57.
31. Kaptein AJSs, medicine. Psychological correlates of length of hospitalization and rehospitalization in patients with acute, severe asthma. 1982;16(6):725-9.
32. Yellowlees PM, Haynes S, Potts N, Ruffin REJMJoA. Psychiatric morbidity in patients with life-threatening asthma: initial report of a controlled study. 1988;149(5):246-9.
33. Bailey WC, Richards JM, Jr., Brooks CM, Soong SJ, Windsor RA, Manzella BA. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch Intern Med*. 1990;150(8):1664-8.
34. Henry M, de Rivera JL, Gonzalez-Martin IJ, Abreu J. Improvement of respiratory function in chronic asthmatic patients with autogenic therapy. *Journal of psychosomatic research*. 1993;37(3):265-70.

35. Lehrer PM. Emotionally triggered asthma: a review of research literature and some hypotheses for self-regulation therapies. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 1998;23(1):13-41.
36. Devine EC. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Research in nursing & health*. 1996;19(5):367-76.
37. Yorke J, Fleming SL, Shuldham CJCDoSr. Psychological interventions for children with asthma. 2005(4).
38. Kew KM, Nashed M, Dulay V, Yorke J. Cognitive behavioural therapy (CBT) for adults and adolescents with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;9:Cd011818.
39. Northup L, Weiner MFJJopr. Hospitalization, life change and ability to cope with asthma. 1984;28(3):177-83.
40. Plutchik R, Williams Jr MH, Jerrett I, Karasu TB, Kane CJJoPR. Emotions, personality and life stresses in asthma. 1978;22(5):425-31.
41. Steinhausen H-CJCp, development h. Life events in relation to psychopathology among severely and chronically ill children and adolescents. 1983;13(4):249-58.
42. Miller BD, Wood BLJJotAAoC, Psychiatry A. Influence of specific emotional states on autonomic reactivity and pulmonary function in asthmatic children. 1997;36(5):669-77.
43. Kang DH, Coe CL, McCarthy DO, Ershler WB. Immune responses to final exams in healthy and asthmatic adolescents. *Nursing research*. 1997;46(1):12-9.
44. Kang D-H, Coe CL, McCarthy DOJB, behavior,, immunity. Academic examinations significantly impact immune responses, but not lung function, in healthy and well-managed asthmatic adolescents. 1996;10(2):164-81.
45. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky OJJon. Neuroinflammation and psychiatric illness. 2013;10(1):816.
46. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biological psychiatry*. 2010;68(8):748-54.
47. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation

on behavior. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2012;37(1):137-62.

48. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biological psychiatry*. 2009;66(5):407-14.

49. Laske C, Zank M, Klein R, Stransky E, Batra A, Buchkremer G, et al. Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry research*. 2008;158(1):83-6.

50. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS spectrums*. 2008;13(6):501-10.

51. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PBJAJoP. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. 2011;168(12):1303-10.

52. Bosley C, Fosbury J, Cochrane GJERJ. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. 1995;8(6):899-904.

53. Cluley S, Cochrane GM. Psychological disorder in asthma is associated with poor control and poor adherence to inhaled steroids. *Respiratory medicine*. 2001;95(1):37-9.

54. Boulet L-P, Deschesnes F, Turcotte H, Gignac FJJoA, Immunology C. Near-fatal asthma: clinical and physiologic features, perception of bronchoconstriction, and psychologic profile. 1991;88(6):838-46.

55. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Funderburk F, Kowalski PJAoGP. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: An ambulatory monitor study. 2004;61(9):913-21.

56. Moore MC, Zebb BJBR, Therapy. The catastrophic misinterpretation of physiological distress. 1999;37(11):1105-18.

57. Higgs C, Richardson R, Lea D, Lewis G, Laszlo GJT. Influence of knowledge of peak flow on self assessment of asthma: studies with a coded peak flow meter. 1986;41(9):671-5.

58. Rietveld S, Kolk AM, Prins PJ, Colland VTJHP. The influence of respiratory sounds on breathlessness in children with asthma: a symptom-perception approach. 1997;16(6):547.