



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estudo da relação entre gravidade da asma e a função cognitiva em doentes idosos

Carina Monteiro Teixeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria da Assunção Vaz Patto
Coorientadores: Prof. Doutor Luís Taborda Barata
Prof. Doutor Jorge Manuel Reis Gama

Covilhã, abril de 2018

Dedicatória

Aos meus pais por investirem na minha educação e formação e por me acompanharem sempre na conquista de todos os meus objetivos.

Agradecimentos

À Prof. Dr.^a Maria Vaz Patto, pela orientação, disponibilidade, dedicação e apoio no decorrer deste projeto, tornando-o possível.

Ao Prof. Dr. Luís Taborda Barata, pela disponibilidade, dedicação e auxílio prestado desde o início do projeto.

Ao Prof. Dr. Jorge Gama pela disponibilidade, paciência e apoio no tratamento de dados estatísticos e sua interpretação.

À Dr.^a Marta Duarte pela amabilidade e disponibilidade para ajudar em todos os procedimentos administrativos.

Aos meus pais e irmã que sempre me apoiaram e me incentivaram.

A toda a minha família pelo carinho, apoio e por acreditarem sempre em mim.

Aos meus amigos por todo o apoio e compreensão ao longo destes anos.

Resumo

Introdução: A asma é uma patologia crónica inflamatória que afeta as vias respiratórias. Apesar de ser associada a idades mais jovens a asma abrange igualmente idades mais avançadas nas quais assume maiores repercussões. A duração da doença, as alterações pulmonares subjacentes ao normal envelhecimento, a baixa perceção dos sintomas que dificulta o diagnóstico e as múltiplas comorbilidades existentes nesta faixa etária explicam esta realidade. Dentro das limitações provocadas por esta condição clínica salienta-se um aumento do declínio cognitivo em doentes idosos. De facto, diferentes estudos apontam para uma possível associação entre asma e um maior ou mais acelerado declínio cognitivo.

Com o presente estudo pretendeu-se averiguar a possível influência da asma, sua gravidade e controlo no desempenho cognitivo, mensurado pelo mini-exame do estado mental (MMSE), em doentes idosos.

Método: Este é um estudo transversal que decorreu entre Março de 2015 e Março de 2016 no Centro Hospitalar Cova da Beira. Foram incluídos 92 participantes asmáticos e 100 não asmáticos, todos eles com idade igual ou superior a 65 anos. Foi aplicado o teste de rastreio MMSE para averiguar o desempenho cognitivo dos voluntários. Simultaneamente, questionários para avaliar o controlo sintomático da patologia asmática, nomeadamente o da *Global Initiative for Asthma* (GINA) e *Asthma Control Test* (ACT), foram usados nos voluntários asmáticos.

Resultados: A média do *score* do MMSE não foi significativamente diferente ($p=0,227$; teste t de Student) entre doentes idosos asmáticos ($27,58 \pm 2,735$) e idosos não asmáticos ($28,02 \pm 2,340$). No que respeita à gravidade da asma, a análise inter-grupos mostrou que voluntários com asma ligeira intermitente ou asma persistente ligeira ($28,38 \pm 2,654$) apresentavam um *score* no MMSE significativamente superior quando comparados com os voluntários com asma persistente moderada ou severa ($27,26 \pm 2,719$) ($p=0,030$; teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn-Boferroni). Idosos asmáticos com asma controlada ou não, avaliados pelo ACT não mostraram possuir *scores* significativamente diferentes ($p=0,072$; teste de Mann-Whitney U). Porém, através do questionário GINA observou-se que doentes asmáticos não controlados possuíam *scores* no MMSE significativamente diferentes quer quando comparados com não asmáticos ($p=0,024$; teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn-Boferroni) quer quando comparados com asmáticos controlados ou parcialmente controlados ($p=0,028$; teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn-Boferroni).

No modelo de regressão linear dentro dos fatores associados à asma, apenas o controlo sintomático, mensurado pelo GINA, se correlacionou com os *scores* no MMSE (β : $-1,918$; IC 95% $(-3,082; -0,754)$; $p=0,002$)

Conclusão: Não foram encontradas diferenças significativas no *score* do MMSE, entre doentes idosos asmáticos e não asmáticos. Contudo a asma de maior gravidade mostrou uma associação significativa com maior deterioração cognitiva expressa por *scores* inferiores no MMSE. Do mesmo modo, a falta de controlo sintomático da asma também se associou a um menor desempenho cognitivo. Quando controlada a influência de outros parâmetros, o deficiente controlo sintomático mostrou-se preditivo de menor *score* no MMSE. Por outro lado a gravidade da asma não se relacionou com a variação do *score*.

Palavras-chave:

Idosos, asma, declínio cognitivo, Mini-Exame do Estado Mental (MMSE).

Abstract

Introduction: Asthma is a chronic inflammatory disease that affects the airways. Although it is associated with younger ages, asthma also affects elderly people in whom it assumes greater repercussions. The duration of the disease, the pulmonary changes due to normal aging, the low perception of the symptoms which makes diagnosis difficult and the multiple comorbidities common in this age group explain this reality. Among the limitations caused by this clinical condition an acceleration of the cognitive decline in elderly patients is emphasized. In fact, currently several studies point towards a possible association between asthma and a greater or more accelerated cognitive decline.

The aim of this study was to investigate the possible influence of asthma, its severity and control on cognitive performance measured by MMSE in elderly patients.

Method: This is a cross-sectional study took place between March 2015 and March 2016 at Cova da Beira Hospital Center. A total of 92 asthmatic and 100 non-asthmatic participants were included, all aged 65 years of age and over. The mini-mental state examination (MMSE) was applied to investigate the cognitive performance of the volunteers. At the same time, questionnaires to evaluate asthma symptom control, namely those of the Global Initiative for Asthma (GINA) and Asthma Control Test (ACT), were applied in asthmatic volunteers.

Results: The mean of MMSE score was not significantly different ($p=0,227$; Student's t test) among elderly asthmatic patients ($27,58 \pm 2,735$) and non-asthmatic elderly ($28,02 \pm 2,340$). Regarding the seriousness of asthma, the intergroup analysis showed that volunteers with mild intermittent asthma or mild persistent asthma ($28,38 \pm 2,654$) presented a significantly higher MMSE score when compared to volunteers with moderate or severe persistent asthma ($27,26 \pm 2,719$) ($p=0,030$; Kruskal-Wallis test with Dunn-Boferroni correction). Asthmatic adults with asthma controlled or not through ACT did not show significantly different scores ($p=0,072$; Mann-Whitney U test). However, through the GINA questionnaire, it was observed that uncontrolled asthmatic patients had scores significantly different in MMSE compared to non-asthmatic patients ($p=0,024$; Kruskal-Wallis test with Dunn-Boferroni correction) or compared with controlled or partially controlled asthmatics ($p=0,028$; Kruskal-Wallis test with Dunn-Boferroni correction). In the linear regression model within the factors associated with asthma, only the symptomatic control, measured by the GINA, was correlated with the scores in the MMSE (B: $-1,918$; IC 95% ($-3,082$; $-0,754$); $p=0,002$)

Conclusion: No significant differences were found in the MMSE score between elderly asthmatic and non-asthmatic patients. However, the most severe asthma showed a significant association with greater cognitive deterioration expressed by lower MMSE scores. In a similar way, the lack of symptomatic control of asthma was also associated with lower cognitive performance. When controlling the influence of other parameters, poor symptomatic control

was predictive of a lower MMSE score. On the other hand, the severity of asthma wasn't related to the variation of the score.

Keywords

Elderly, asthma, cognitive decline, Mini-Mental State Examination (MMSE).

Índice

Dedicatória.....	II
Agradecimentos	III
Resumo	IV
Abstract.....	VI
Lista de Figuras.....	X
Lista de Tabelas.....	XI
Lista de Acrónimos.....	XII
1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Métodos.....	4
3.1. Desenho do estudo e seleção da amostra	4
3.2. Recrutamento dos participantes	4
3.3. Questionários	5
3.4. Avaliação da função pulmonar - Espirometria.....	5
3.5. Avaliação da função cognitiva - MMSE.....	6
3.6. Análise Estatística	6
4. Resultados.....	8
4.1. Seleção da amostra.....	8
4.2. Caracterização sociodemográfica das populações em estudo	8
4.3. Caracterização clínica e funcional do grupo dos idosos asmáticos	9
4.4. Caracterização da qualidade de vida dos idosos asmáticos	12
4.5. Avaliação da potencial influência de diferentes parâmetros da asma no desempenho cognitivo de idosos asmáticos	12
4.5.1. Impacto da asma brônquica no desempenho cognitivo	12
4.5.2. Impacto da severidade da asma no desempenho cognitivo	13
4.5.3. Impacto do controlo da asma no desempenho cognitivo	13
4.5.4. Fatores subjacentes à patologia asmática e a sua influência no desempenho cognitivo	15
4.5.5. Papel do sexo, habilitações literárias, número de comorbilidades e depressão no desempenho cognitivo	15
4.6. Análise multivariável das possíveis influências no desempenho cognitivo	17
5. Discussão	19
6. Conclusão	24
7. Perspetivas Futuras.....	25
8. Bibliografia.....	26
9. Anexos	29
9.1. Anexo I - Questionário sociodemográfico.....	29
9.2. Anexo II - <i>Geriatric depression scale</i> (GDS).....	33
9.3. Anexo III - Questionário AQLQ.....	34
9.4. Anexo IV - Asthma control test (ACT).....	37

9.5.	Anexo V- Global initiative for asthma - Questionário GINA	38
9.6.	Anexo VI - Mini-Mental State Examination - MMSE.....	39

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática do processo de seleção da amostra. (A) Grupo de controlo, idosos não asmáticos. (B) Grupo de idosos asmáticos.....8

Lista de Tabelas

Tabela 1- Caracterização sociodemográfica das populações em estudo.....	9
Tabela 2 - Caracterização clínica e funcional do grupo de idosos asmáticos	10
Tabela 3 - Caracterização clínica e funcional do grupo de idosos asmáticos	11
Tabela 4 - Caracterização da função pulmonar dos idosos asmáticos através da espirometria	11
Tabela 5 - Caracterização da qualidade de vida do grupo de estudo - AQLQ score	12
Tabela 6 - Influência da presença de asma no desempenho cognitivo averiguado pelo MMSE.	12
Tabela 7 - Influência da severidade da asma no desempenho cognitivo averiguado através do MMSE	13
Tabela 8 - Influência do controlo da asma (ACT) no desempenho cognitivo averiguado através do MMSE	14
Tabela 9 - Influência do controlo das asma (ACT) no desempenho cognitivo averiguado através do MMSE	14
Tabela 10 - Influência do controlo da asma, quantificado através do questionário GINA, no desempenho cognitivo averiguado pelo MMSE	14
Tabela 11 - Impacto de factores subjacentes à condição clínica de idosos asmáticos no score do MMSE	15
Tabela 12 - Influência do sexo, nº de comorbilidades, habilitações literárias e presença de depressão no desempenho cognitivo	16
Tabela 13 - Modelo de regressão linear múltipla para o score MMSE dos idosos asmáticos	17
Tabela 14 - Modelo de regressão linear múltipla para o score MMSE dos idosos asmáticos obtido com o método de seleção stepwise.....	18

Lista de Acrónimos

ACT	<i>Asthma Control Test</i>
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CI	Corticosteroides inalados
CO	Corticosteroides orais
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HTA	Hipertensão arterial
LABA	B- agonistas de longa ação
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
p	<i>p-value</i>
RGE	Refluxo gastroesofágico
SABA	B-agonistas de curta ação
SAHOS	Síndrome de apneia e hipopneia obstrutiva do sono
SPSS	<i>Software Package for Social Sciences</i>
σ	Desvio padrão

1. Introdução

O século XXI assiste a um claro envelhecimento da população. O aumento da esperança média de vida, condição potenciadora de múltiplas doenças, contribui para uma prolongada exposição a fatores de risco. Neste sentido é compreensível o predomínio das doenças crónicas na população idosa.

Estima-se, atualmente, que a asma afete aproximadamente 300 milhões (1,2) de indivíduos em todo o mundo, afirmando-se, deste modo, como um importante problema de saúde pública (1,2). A asma é uma patologia crónica de carácter inflamatório que afeta o aparelho respiratório (1). Caracteriza-se pela obstrução das vias aéreas associada à hiperatividade brônquica a diferentes alérgenos ou irritantes (1). Variações no processo inflamatório levam a que a asma seja uma doença heterogénea (1), apresentando, deste modo, diferentes fenótipos e, conseqüentemente, diferentes respostas face à terapêutica.

Apesar de ser uma condição cuja prevalência em adultos e idosos se verifica equiparável (aproximadamente 5 a 10 %) (3), a morbidade e mortalidade desta aumenta com o avançar da idade (3-5). O difícil diagnóstico associado às múltiplas comorbilidades próprias de idades geriátricas, sendo estas um contributo conhecido para asma não controlada (3,6), constituem um fator de aumento de gravidade (3,6) compatível com um valor superior de morbimortalidade (3,4). Adicionalmente, as interações medicamentosas subjacentes à multipatologia (6), a não adesão à terapêutica potenciada pelos efeitos secundários, o uso incorreto da medicação em especial dos inaladores (3) e a falta de conhecimento sobre a doença (3), potenciam a severidade da situação e os efeitos secundários associados nesta população mais idosa.

A acrescer à gravidade desta patologia, salienta-se o impacto a nível da qualidade de vida dos doentes (4,7,8). Entre os efeitos secundários / sintomas verificados menciona-se uma maior incidência de autorrelato de lapsos de memória em idosos asmáticos quando comparados com correspondentes etários saudáveis (7). Sabemos que o declínio cognitivo se apresenta em paralelo com o envelhecimento o que indica que a idade, por si só, constitui um fator predisponente para danos cerebrais (5,7,8). A existência de um vasto número de doenças crónicas em doentes geriátricos (8), bem como alterações na estrutura e metabolismo cerebral (5,7), são descritas como intervenientes na disfunção cognitiva associada ao envelhecimento.

No que respeita à asma, alguns autores referem que esta está associada a um mais acelerado declínio cognitivo (7,9) sendo que quer na idade adulta, quer em idades mais avançadas, foi apontado como um fator de risco independente para o desenvolvimento de demência (10).

Fatores subjacentes à patologia da asma, nomeadamente o carácter inflamatório (10) e a hipoxemia (7,11) subjacente a um mau controlo e a um maior número de exacerbações (6),

são indicados como causas para a disfunção cognitiva verificada em portadores desta patologia.

Por fim, também a terapêutica parece ter repercussões negativas na cognição. O uso prolongado de corticosteroides (11), mesmo em doses moderadas tem sido associado a alterações da memória, ao desenvolvimento de sintomas depressivos e a alterações estruturais e metabólicas (11). Estas alterações podem ser parcialmente revertidas com a suspensão da corticoterapia, o que por sua vez terá impacto no controlo da patologia(11).

Entre as causas apontadas para a relação entre um maior défice cognitivo e asma, a idade será o mais significativo preditor. As alterações pulmonares e as comorbilidades subjacentes ao normal envelhecimento associam-se a essa realidade (12) . Contudo, comparativamente com idades mais jovens, há poucos estudos que tenham avaliado especificamente a população asmática mais idosa.

Assim, o presente estudo foi realizado com o intuito de analisar um eventual efeito negativo da asma e gravidade da mesma no desempenho cognitivo, avaliado através do questionário *mini-mental state examination (MMSE)*, em doentes idosos.

2. Objetivos

- Comparar parâmetros cognitivos entre idosos asmáticos e idosos não asmáticos.
- Comparar parâmetros cognitivos entre idosos asmáticos com asma persistente e mais grave e idosos não asmáticos.
- Comparar parâmetros cognitivos entre idosos asmáticos com asma NÃO controlada e idosos não asmáticos.

3. Métodos

3.1. Desenho do estudo e seleção da amostra

Para a realização deste estudo usaram-se informações reunidas numa base de dados elaborada no âmbito de um projeto mais alargado sobre a utilização de inaladores na asma brônquica, previamente aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade Ciências da Saúde e que já havia resultado em várias teses de mestrado de alunos de Medicina desta Faculdade. Na referida base de dados não estavam incluídas quaisquer informações que permitissem a identificação dos indivíduos envolvidos. Neste sentido, e dado que a privacidade dos participantes e a confidencialidade dos dados não foi comprometida e uma vez que não foi necessária nenhuma intervenção adicional com os participantes, dispensou-se um novo consentimento informado e aprovação da comissão de ética para a realização da investigação pois, tal como já mencionado acima, a aprovação já havia sido obtida para o projeto global. A base de dados foi criada no decorrer de um estudo observacional e descritivo realizado no Centro Hospitalar da Cova da Beira, entre Março de 2015 e Março de 2016.

A população em estudo incluiu 92 participantes idosos com diagnóstico de asma brônquica seguidos em consulta nos serviços de Pneumologia ou Imunoalergologia. Do grupo de controlo fizeram parte 100 voluntários sem asma também inscritos no Centro Hospitalar da Cova da Beira, e recrutados aleatoriamente a partir do Centro de Saúde da Covilhã. Todos os participantes tinham idade igual ou superior a 65 anos.

Para o grupo de estudo foram considerados como critérios de inclusão o diagnóstico prévio confirmado de asma brônquica e idade igual ou superior a 65 anos. Doentes com DPOC ou padrão respiratório restritivo foram excluídos. No grupo de controlo os critérios de exclusão foram a existência de antecedentes patológicos de doenças respiratórias obstrutivas ou restritivas. De modo a não comprometer a confiabilidade e veracidade das respostas aos questionários a aplicar em ambos os grupos considerou-se a presença de défice cognitivo grave igualmente fator de exclusão.

O protocolo do estudo foi aceite pelo Comité de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) e pelo Comité de Ética da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

3.2. Recrutamento dos participantes

Os doentes asmáticos foram selecionados sequencialmente a partir de uma lista de doentes de cada especialidade (Imunoalergologia e Pneumologia) e foram contactados por via telefónica ou convidados diretamente em consultas realizadas no próprio hospital. Nos contactos via telefónica, aqueles pacientes que após 3 tentativas de contacto, efetuadas em diferentes dias, não responderam, foram excluídos. Todos os doentes que aceitaram

participar no estudo foram validados pelos especialistas de Imunoalergologia ou Pneumologia envolvidos.

Os doentes não asmáticos foram recrutados sequencialmente a partir de uma lista gerada pelo Centro de Saúde da Covilhã, envolvendo utentes com idade igual ou superior a 65 anos e sem o diagnóstico de patologia respiratória.

Após terem sido esclarecidos sobre o estudo, os voluntários assinaram um consentimento informado de acordo com a Declaração de Helsínquia.

3.3. Questionários

Foram aplicados a todos os participantes questionários estandardizados para a recolha de dados sociodemográficos e aspetos clínicos ^(Anexo I). Dados como caracterização da residência atual, habilitações literárias, comorbilidades, antecedentes pessoais e familiares, sintomas relativos à asma e sua frequência, número de episódios de exacerbações, internamentos hospitalares por asma e necessidade de uso de medicação SOS ou corticosteroides orais foram obtidos.

Do ponto de vista social para caracterizar os voluntários foi usada a classificação social internacional de Graffar ^(Anexo I).

Para avaliar a existência de depressão foi aplicada a escala de depressão geriátrica de *Yesavage* versão curta ^(Anexo II) (13). Ela é constituída por 15 perguntas de resposta sim/não cotadas com 0 ou 1, sendo o *score* final obtido pelo somatório das respostas. *Scores* inferiores a 5 indicam a ausência de depressão, 6 a 10 depressão ligeira e de 11 a 15, depressão grave.

Para a avaliação de problemas físicos, emocionais, sociais e ocupacionais que afetam a qualidade de vida de doentes asmáticos recorreu-se ao uso do questionário AQLQ ^(Anexo III) (14).

Questionários como o ACT ^(Anexo IV) e GINA ^(Anexo V) foram aplicados aos participantes asmáticos com o intuito de averiguar o grau de controlo sintomático da asma. O ACT inclui 5 perguntas, relativas à sintomatologia e limitações, com resposta entre 1 e 5 em que 1 significa sempre e 5 significa nunca. Considera-se um doente asmático não controlado quando o *score* final é igual ou inferior a 19. No que concerne ao questionário GINA este inclui 4 questões quanto à frequência dos sintomas asmáticos. A presença de 1 ou mais das situações citadas implica a existência de uma asma parcialmente controlada e 3 ou 4 uma asma não controlada.

Todos os questionários aplicados foram traduzidos e validados para a população portuguesa.

3.4. Avaliação da função pulmonar - Espirometria

A espirometria é considerada o teste *standard* para avaliação da função pulmonar. Nesta é medido o volume de ar inspirado e expirado num determinado período de tempo. No presente estudo, a espirometria foi efetuada no serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Cova da Beira por técnicos especializados. Apenas os participantes sem episódios de infeção respiratória nas 4 semanas anteriores realizaram o teste.

Os pacientes usaram o espirómetro *EasyOne* antes e 15 minutos após inalação de 200 µg de um β-agonista de curta ação (salbutamol), via inalador com dose fixa e câmara expansora. No decorrer deste processo os voluntários encontravam-se sentados.

Quando se verificava broncoconstrição, procedia-se à realização da prova de broncodilatação, após inalação de 400 µg de salbutamol (β-agonista de ação rápida). Melhorias do FEV1 em pelo menos 200ml ou 12% foram considerados resultados positivos para broncodilatação e registados.

Apenas foram validados os testes espirométricos que respeitaram os critérios de *The American Thoracic Society (ATS)* / *European Respiratory Society (ERS)*.

3.5. Avaliação da função cognitiva - MMSE

De modo a avaliar a função cognitiva dos voluntários foi aplicada no momento inicial da entrevista a versão portuguesa do *Mini-Mental State Examination questionnaire (MMSE)* ^(Anexo VI) validado para português por Guerreiro M. et al. (15).

O MMSE elaborado por Folstein et al. (1975) é o teste mais amplamente usado na avaliação da função cognitiva no rastreio de quadros demenciais (16). Consiste num questionário com 30 perguntas através das quais são analisadas funções cognitivas como a orientação, memória imediata, atenção, cálculo, linguagem e capacidade construtiva. Apesar de ser considerado de primeira linha na deteção de declínio cognitivo em rastreios, o MMSE não tem valor diagnóstico. (16).

Cada resposta certa vale 1 ponto e o *score* final foi interpretado tendo sempre em atenção o grau de escolaridade dos participantes. O ponto de corte para se considerar existência de défice cognitivo é ≤ 15 em analfabetos, ≤ 22 em doentes com 1 a 11 anos de escolaridade e ≤ 27 quando a escolaridade é superior a 11 anos.

3.6. Análise Estatística

Os dados foram organizados numa base de dados e o tratamento estatístico foi realizado por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versão 25. Inicialmente, foram aplicados conceitos de estatística descritiva com a finalidade de descrever e sumariar os dados. Foram determinadas as frequências absolutas (n) e relativas (%) e as medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão).

Em seguida, para verificar possíveis diferenças significativas entre os grupos de controlo e estudo recorreu-se ao teste do Qui-quadrado para analisar as variáveis qualitativas. Relativamente às variáveis quantitativas aplicaram-se técnicas de inferência estatística, nomeadamente testes paramétricos e não-paramétricos. Com o objetivo de averiguar a existência de diferenças entre o grupo de estudo e o grupo de controlo, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes ou, em alternativa, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney U, quando o pressuposto da normalidade não se constatou. Uma vez não verificado o pressuposto da normalidade na análise dos parâmetros tricotómicos (habilitações

literárias, agudizações no último ano, severidade e GINA) utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis com posteriores comparações a pares através da correção de Dunn-Bonferroni. Para a variável GDS, uma vez violado o pressuposto da homogeneidade das variâncias da variável dependente (MMSE) nos grupos, utilizou-se o teste de Brown-Forsythe com posteriores comparações a pares através do teste de Games-Howell. Foram considerados significativos os testes cujo *p-value* se verificou <0.05 ($\alpha = 5\%$).

Numa fase final, foram criados modelos de regressão linear múltipla preditivos do *score* MMSE dos idosos asmáticos, tendo, inclusive, usado o método de seleção de variáveis *stepwise*, onde se usou como critérios para a inclusão e exclusão de uma variável os níveis de significância de 5% e 10%, respetivamente. Além da estimação dos coeficientes de regressão, foram obtidos os respetivos valores estandardizados e os valores de prova do teste t de Student sobre cada um deles. Adicionalmente, foram obtidos os coeficientes de correlação múltipla (R), de determinação (R^2), e determinação ajustado (R^2 ajustado), assim como os valores dos coeficientes de correlação (ordem zero) e por parte entre cada possível variável preditiva considerada e o *score* MMSE. Cada variável categórica utilizada nos modelos foi previamente transformada em variável ou variáveis *dummy*. Para estes modelos foram verificados todos os seus pressupostos, onde somente se observou a violação do pressuposto da normalidade do erro. No entanto, a dimensão da amostra permitiu colmatar este problema.

4. Resultados

4.1. Seleção da amostra

Para o presente estudo foram seleccionados (Figura 1) 112 idosos com diagnóstico de asma brônquica, seguidos no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Destes 112 doentes, 4 recusaram participar no estudo e não foi possível contactar 11. Dos restantes 97 voluntários foram excluídos 5, dois por padecerem concomitantemente de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), um por apresentar baixo *score* no MMSE e os restantes por problemas variados com os questionários, que impediram a avaliação da sua validade.

Foram também identificados 107 doentes idosos sem asma brônquica igualmente registados no CHCB e no Centro de Saúde da Covilhã, para o grupo de controlo. Destes 107 doentes, 7 foram excluídos por terem DPOC. Neste sentido apenas 100 doentes idosos não asmáticos foram incluídos no estudo.

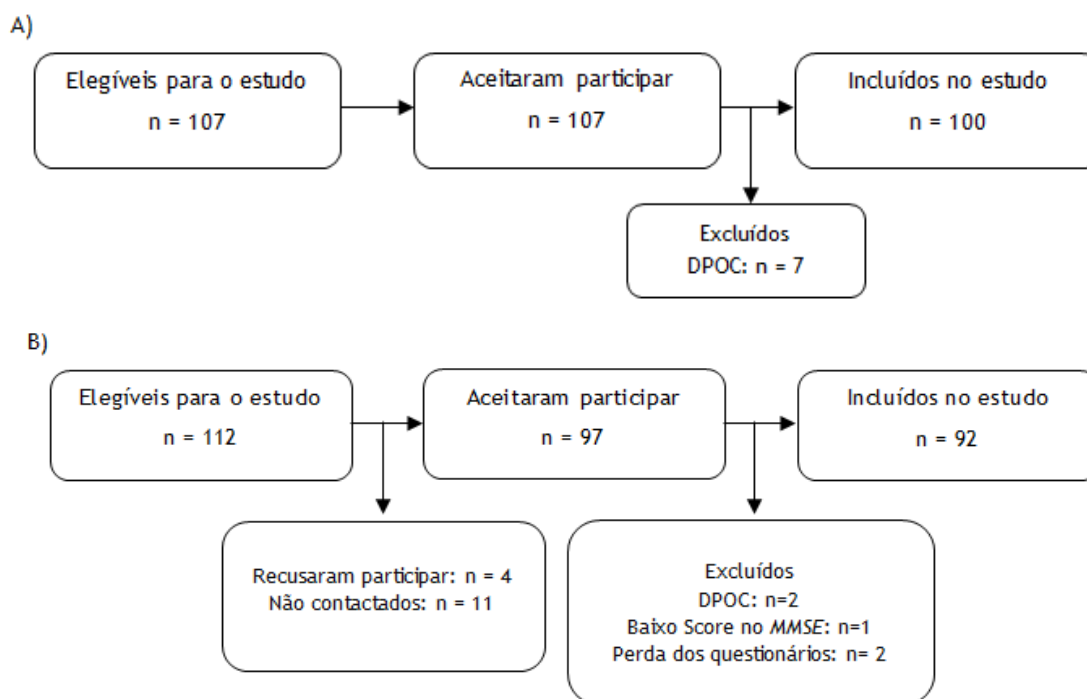


Figura 1 - Representação esquemática do processo de seleção da amostra. (A) Grupo de controlo, idosos não asmáticos. (B) Grupo de idosos asmáticos

4.2. Caracterização sociodemográfica das populações em estudo

As características sociodemográficas das duas populações em estudo estão apresentadas na Tabela 1.

Os grupos em estudo demonstraram ser bastante semelhantes para a grande maioria das variáveis avaliadas, apenas se verificando diferenças significativas no que respeita à variável

relativa ao sexo dos voluntários ($p < 0,001$; teste do Qui-quadrado). De facto, no grupo de intervenção havia um maior número de participantes do sexo feminino com uma percentagem de 82,6 % comparativamente aos 58 % de mulheres do grupo de controlo.

No que concerne à idade, a média rondou os 73 anos. Verificou-se também que mais de metade dos participantes possuía baixo nível de instrução com apenas 4 anos de escolaridade. A maioria vivia no meio rural pertencendo a uma classe social mais baixa (classificação de Graffar - classe V). Por fim, menos de metade dos voluntários apresentavam depressão, sendo que apenas 3,3 % e 5 % dos idosos asmáticos e não asmáticos, respetivamente, evidenciaram estar gravemente deprimidos.

Tabela 1- Caracterização sociodemográfica das populações em estudo

	Idosos asmáticos (IA) (n=92)	Idosos não asmáticos (INA) (n=100)	p^a
Idade			
Média $\pm \sigma$	72,9 \pm 5,5	73,2 \pm 6,7	
Mediana (min; máx)	71 (65; 86)	72 (65; 93)	0,466
Sexo			
Feminino	76 (82,6%)	58 (58,0%)	
Masculino	16 (17,4%)	42 (42,0%)	0,000
Habilitações literárias			
≤ 4 anos	72 (78,3%)	78 (78,0%)	
5-9 anos	10 (10,9%)	15 (15,0%)	
> 9 anos	10 (10,9%)	7 (7,0%)	0,487
Residência			
Meio rural	69 (75,0%)	67 (67,0%)	
Meio urbano	23 (25,0%)	33 (33,0%)	0,223
Graffar			
Classe I	1 (1,1%)	1 (1%)	
Classe II	5 (5,4%)	2 (2%)	
Classe III	24 (26,1%)	33 (33%)	
Classe IV	62 (67,4%)	64 (64%)	0,492
Classe V	0 (0%)	0 (0%)	
GDS			
Normal	65 (70,7%)	72 (72,0%)	
Ligeiramente deprimido	24 (26,1%)	23 (23,0%)	
Gravemente deprimido	3 (3,3%)	5 (5,0%)	0,761

^a - Teste do Qui-quadrado

4.3. Caracterização clínica e funcional do grupo dos idosos asmáticos

As Tabelas 2 e 3 são relativas à caracterização clínica e funcional dos participantes do grupo de intervenção.

Entre os idosos asmáticos em estudo mais de $\frac{3}{4}$ apresentavam asma de início tardio e não atópica. No que concerne às comorbilidades presentes neste grupo as duas mais prevalentes foram a hipertensão arterial e a rinite.

O tratamento farmacológico mais usado englobava corticosteroides inalados (CI) e β -agonistas de longa ação (LABA) numa percentagem de 93,5 % e 65,2 %, respetivamente. Dos 92 doentes, apenas 5 estavam a tomar corticosteroides orais para controlo da sua asma. Somente 50 % dos asmáticos recorria a β -agonistas de curta ação (SABA) na altura da sua inclusão no estudo.

Tabela 2 - Caracterização clínica e funcional do grupo de idosos asmáticos

		Idosos asmáticos n (frequência relativa)
Início da asma	Asma de início precoce	20 (21,7%)
	Asma de início tardio	72 (78,3%)
Atopia	Atópico	18 (19,6%)
	Não-atópico	74 (80,4%)
Comorbilidades	Rinite	55 (55,4%)
	Dermatite	16 (14,4%)
	SAHOS	4 (4,4%)
	Insuficiência cardíaca	7 (7,8%)
	DM	15 (16,7%)
	RGE	10 (11,1%)
	HTA	56 (62,2%)
Medicação	SABA	51 (55,4%)
	LABA	60 (65,2%)
	Corticosteroides inalados	86 (93,5%)
	Antileucotrienos	24 (26,1%)
	Teofilina	6 (6,5%)
	Corticosteroides orais	5 (5,4%)
	Anti-IgE	2 (2,2%)

Em termos de parâmetros indicadores do controlo da asma brônquica a médio prazo, uma elevada proporção dos doentes (83,3%) tinha necessitado de recorrer a β -agonistas de curta ação para alívio sintomático, nos últimos 12 meses (Tabela 3). Contudo, menos de metade dos idosos deste grupo apresentou exacerbações no último ano. Finalmente, apenas 6 participantes haviam necessitado de efetuar medicação adicional com corticosteroides orais no último ano, para controlo da sua patologia.

Relativamente ao nível de controlo da asma, uma elevada percentagem de doentes apresentava a sua asma controlada no último mês, quer avaliado pelo questionário ACT (71,7%), quer através do questionário GINA (78,3%).

Por fim, no que respeita à gravidade da asma, mais de metade dos voluntários tinha asma persistente moderada a grave e apenas uma pequena percentagem (4,3%), apresentava uma asma intermitente ligeira.

Tabela 3 - Caracterização clínica e funcional do grupo de idosos asmáticos

		Idosos asmáticos n (frequência relativa)
Necessidade de uso de medicação SOS para alívio de dispneia	Sim	70 (83,3%)
	Não	14 (16,7%)
Agudizações no último ano	0	55 (59,8%)
	1 - 2	27 (29,3%)
	≥ 3	10 (10,9%)
Necessidade de corticoides orais no último ano	Não	85 (93,4%)
	Sim	6 (6,6%)
Severidade	Intermitente ligeira	4 (4,3 %)
	Persistente ligeira	22 (23,9%)
	Persistente moderada	40 (43,5%)
	Persistente Severa	26 (28,3%)
ACT	Controlada	66 (71,7%)
	Não controlado	26 (28,3 %)
GINA	Não controlado	20 (21,7%)
	Parcialmente controlada ou bem controlada	72 (78,3%)

Em termos funcionais respiratórios (Tabela 4), a maior parte dos doentes apresentava obstrução brônquica ligeira, na altura da inclusão do estudo.

Tabela 4 - Caracterização da função pulmonar dos idosos asmáticos através da espirometria

		Idosos Asmáticos
Função pulmonar	FEV1 (L/min)	
	Média ± SD	1,72 ± 0,53
	Mediana (min; máx)	1,68 (0,87; 3,19)
	FEV1 (%)	
	Média ± SD	101,9 ± 25,7
	Mediana (min; máx)	104,6 (40,3; 141,5)
	FEV1/FVC (Tiffeneau)	
	Média ± SD	70,9 ± 10,4
	Mediana (min; máx)	72,9 (44,9; 87,5)
	VFC (L/min)	
	Média ± SD	2,42 ± 0,64
	Mediana (min; máx)	2,38 (1,28; 4,24)
Pacientes com obstrução das Vias aéreas	VFC (%)	
	Média ± SD	114,9 ± 21,9
	Mediana (min; máx)	117,6 (74,0; 150,2)
	Ligeira	67 (67,2 %)
	Moderada	17 (18,5 %)
	Severa	8 (8,7 %)
	Broncoconstrição reversível	22 (24,3 %)

4.4. Caracterização da qualidade de vida dos idosos asmáticos

Na avaliação da qualidade de vida dos voluntários asmáticos com recurso ao questionário AQLQ, concluiu-se que na sua generalidade a mediana das respostas foi 5,5, o que corresponde a um bom nível de qualidade de vida (Tabela 5). Os pacientes incluídos no grupo de intervenção apresentavam ligeira limitação para a realização das atividades diárias (mediana = 5) e pouca sintomatologia (mediana= 6). Os sintomas apresentados também não mostravam estar relacionados com o ambiente na maior parte das vezes (mediana = 5,75). De realçar que estes pacientes não relataram associação entre patologia asmática e problemas emocionais (mediana =7).

Tabela 5 - Caracterização da qualidade de vida do grupo de estudo - AQLQ score

		Idosos Asmáticos n = 92
Limitações na atividade	Mediana	5
	(min; máx)	(1; 7)
Sintomas	Mediana	6
	(min; máx)	(1; 7)
Função emocional	Mediana	7
	(min; máx)	(1; 7)
Estímulo ambiental	Mediana	5,75
	(min; máx)	(1; 7)
AQLQ “total”	Mediana	5,5
	(min; máx)	(1; 7)

4.5. Avaliação da potencial influência de diferentes parâmetros da asma no desempenho cognitivo de idosos asmáticos

De modo a averiguar o impacto da asma brônquica, o seu controlo e gravidade no desempenho cognitivo de doentes idosos procedeu-se à seguinte análise dos dados. Outros parâmetros, tais como sexo dos doentes, habilitações literárias, número de comorbilidades e existência ou não de depressão foram igualmente testados.

4.5.1. Impacto da asma brônquica no desempenho cognitivo

No presente estudo, a média do *score* do MMSE não foi significativamente diferente entre doentes idosos asmáticos (média= 27,58 ± 2,735) e idosos não asmáticos (média= 28,02 ± 2,340) (Tabela 3).

Tabela 6 - Influência da presença de asma no desempenho cognitivo averiguado pelo MMSE

		n	Média ± σ Mediana (min; máx)	<i>p</i> ^b
Grupos	Idosos asmáticos	92	27,58 ± 2,735 29 (19; 30)	0,227
	Idosos não asmáticos	100	28,02 ± 2,340 29 (18; 30)	

^b Teste *t* de student

4.5.2. Impacto da severidade da asma no desempenho cognitivo

A Tabela 7 é referente à análise do impacto de diferentes graus de gravidade da asma brônquica no desempenho cognitivo dos idosos asmáticos subdivididos em dois subgrupos: asma ligeira intermitente ou persistente e asma moderada a severa persistente.

A observação global inicial mostrou que a gravidade da asma influenciava os scores do MMSE ($p=0,023$; teste de Kruskal-Wallis). A análise inter-grupos mostrou que esta diferença estava associada ao facto de os doentes com asma persistente moderada a severa apresentarem uma média do score do MMSE significativamente inferior ao score dos doentes asmáticos com asma ligeira, intermitente ou persistente (27,26 versus 28,38, respetivamente; $p=0,03$; teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn-Bonferroni). Não se observaram outras diferenças significativas entre os diversos grupos em estudo.

Tabela 7 - Influência da severidade da asma no desempenho cognitivo averiguado através do MMSE

		n	Média ± σ Mediana (min; máx)	p^c
Idosos não asmáticos		100	28,02 ± 2,340 29 (18; 30)	
Idosos asmáticos		92		
Severidade da asma	Ligeira intermitente e ligeira persistente	26	28,38 ± 2,654 29,50 (19; 30)	0,023
	Moderada ou severa persistente	66	27,26 ± 2,719 28 (19; 30)	

^c Teste de Kruskal-Wallis

Comparações a pares (teste de *Dunn-Bonferroni*):

Asma ligeira intermitente ou asma persistente ligeira - Não asmáticos: $p=0,547$

Asma ligeira intermitente ou asma persistente ligeira - Asma persistente moderada ou severa: $p=0,030$

Asma persistente moderada ou severa - Não asmáticos: $p=0,166$

4.5.3. Impacto do controlo da asma no desempenho cognitivo

As Tabelas 8 e 9 mostram a relação entre o grau de controlo de asma, avaliado pelo ACT e o desempenho cognitivo dos doentes. Os idosos asmáticos com asma não controlada apresentaram uma média do score do MMSE que não era significativamente diferente da dos doentes com asma controlada (Tabela 8). De igual forma a ausência de controlo de asma também não se associou a diferenças significativas no score do MMSE, em relação ao grupo de não asmáticos.

Quando se compararam os scores MMSE entre os idosos asmáticos com e sem a asma controlada (pelo teste ACT) (Tabela 9), verificou-se serem marginalmente diferentes ($p=0,072$; teste de Mann-Whitney U), observando-se que o score MMSE era inferior naqueles em que a asma não estava controlada (médias dos ranks dos scores MMSE iguais a 38,69 e 49,58 para os não controlados e controlados, respetivamente) (Tabela 6.2)

Tabela 8 - Influência do controlo da asma (ACT) no desempenho cognitivo averiguado através do MMSE

	n	Média ± σ Mediana (min-máx)	p ^c
Idosos não asmáticos	100	28,02 ± 2,340 29 (18 - 30)	
Idosos asmáticos	92		
Score ACT	Asma não controlada	26	26,88 ± 2,998 28 (19 - 30)
	Asma controlada	66	27,85 ± 2,597 29 (19 - 30)

^c Teste de Kruskal-Wallis

Tabela 9 - Influência do controlo da asma (ACT) no desempenho cognitivo averiguado através do MMSE

	n	Média ± σ Mediana (min-máx) Média dos ranks	p ^d
Idosos asmáticos	92		
Score ACT	Asma não controlada	26	26,82 ± 2,998 28 (19 - 30) 49,58
	Asma controlada	66	27,85 ± 2,597 29 (19 - 30) 38,69

^d Teste de Mann-Whitney U

A Tabela 10 mostra a relação entre o grau de controlo de asma, avaliado pelo questionário GINA e o desempenho cognitivo dos doentes. Os asmáticos não controlados apresentavam uma média do *score* do MMSE inferior aos valores do grupo de asmáticos controlados ou parcialmente controlados e do grupo de não asmáticos. Para além disso, os idosos não doentes apresentavam um *score* de MMSE superior comparativamente aos idosos asmáticos. De forma muito interessante, os doentes com asma não controlada tinham *scores* de MMSE significativamente inferiores aos de idosos não asmáticos ($p=0,024$; teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn-Bonferroni), bem como inferiores aos de doentes asmáticos parcialmente ou bem controlados ($p=0,028$; teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn-Bonferroni).

Tabela 10 - Influência do controlo da asma, quantificado através do questionário GINA, no desempenho cognitivo averiguado pelo MMSE

	n	Média ± σ Mediana (min; máx)	p ^c
Idosos não asmáticos	100	28,02 ± 2,340 29 (18;30)	
Idosos asmáticos	92		
GINA	Asma não controlada	20	25,80 ± 3,750 26,50 (19; 30)
	Asma bem ou parcialmente controlada	72	28,07 ± 2,165 29 (22; 30)

^c Teste de Kruskal-Wallis

Comparações a pares (teste *Dunn-Bonferroni*):

Asma não controlada - idosos não asmáticos: $p=0,024$

Asma não controlada - asma bem ou parcialmente controlada: $p=0,028$

Asma bem ou parcialmente controlada - idosos não asmáticos: $p=1,000$

4.5.4. Fatores subjacentes à patologia asmática e a sua influência no desempenho cognitivo

Ao estudar outros fatores ligados à gravidade da asma (Tabela 11), como a necessidade de usar medicação em SOS e a necessidade de tratamentos com corticosteroides orais, verificou-se que os voluntários asmáticos que necessitavam de recorrer a β -agonistas de curta ação para alívio sintomático da dispneia (medicação SOS), no último ano, apresentavam uma média do *score* do MMSE estatisticamente inferior em relação aos que não necessitavam de usar essa terapêutica (26,29 e 27,83 respetivamente; $p=0,021$, teste de Mann-Whitney U). De forma semelhante, os idosos asmáticos que tiveram de efetuar de corticoterapia oral nos últimos 12 meses, apresentavam uma média de *score* do MMSE significativamente inferior ao *score* apresentado pelos idosos que não necessitaram de efetuar esse tipo de tratamento (25,67 e 27,68, respetivamente; $p=0,02$, teste de Mann-Whitney U).

Contudo, o mesmo não se observou com o número de agudizações no último ano. De facto, apesar de os idosos com maior número de exacerbações apresentarem uma média de *score* no MMSE inferior aos restantes idosos asmáticos, esta diferença não foi significativa ($p=0,190$; Teste de Kruskal-Wallis) (Tabela 11).

Tabela 11 - Impacto de fatores subjacentes à condição clínica de idosos asmáticos no *score* do MMSE

		N	Média $\pm \sigma$ Mediana (min-máx)	p
Uso de medicação SOS para alívio de dispneia	Sim	70	27,83 \pm 2,571 29 (19 - 30)	0,021 ^d
	Não	14	26,29 \pm 2,614 26,50 (22-30)	
Agudizações no último ano	0	55	27,76 \pm 2,494 29 (19 - 30)	0,190 ^c
	1 - 2	27	27,67 \pm 3,013 29 (19 - 30)	
	≥ 3	10	26,30 \pm 3,164 27,50 (20 - 30)	
Necessidade de corticoides orais (CO)	Não	85	27,68 \pm 2,740 29 (19 - 30)	0,020 ^d
	Sim	6	25,67 \pm 2,066 26 (22 - 28)	

^c Teste de Kruskal-Wallis ^d Teste de Mann-Whitney U

4.5.5. Papel do sexo, habilitações literárias, número de comorbilidades e depressão no desempenho cognitivo

Quanto a outros fatores que poderiam afetar os *scores* no MMSE (Tabela 12), nem o sexo dos doentes nem a presença de comorbilidades pareceram afetar o desempenho cognitivo da população em estudo.

Em oposição, neste grupo de doentes idosos, o grau de escolaridade e a presença de depressão influenciaram, de forma significativa, o *score* do MMSE. De facto, indivíduos que estudaram mais de 9 anos apresentaram um valor da média do *score* superior aos grupos de menor escolaridade. O grupo que não teve estudos ou que tinha andado até 4 anos na escola

apresentou um *score* no MMSE significativamente inferior aos que tiveram maior escolaridade ($p=0,002$; teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn-Bonferroni). De modo similar, doentes com habilitações literárias intermédias também tiveram um *score* no MMSE estatisticamente inferior ao do grupo com maior escolaridade ($p=0,005$; teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn-Bonferroni).

No que concerne à presença ou não de depressão observaram-se, igualmente, diferenças significativas entre as médias dos *scores* ($p = 0,005$; teste de Brown-Forsythe), com a média significativamente mais elevada do MMSE encontrada no grupo de idosos sem depressão (28,18) em relação aos idosos com depressão ligeira ($p=0,012$; teste de Games-Howell). Tal como esperado, também os *scores* no MMSE eram significativamente superiores nos idosos ligeiramente deprimidos, em relação aos idosos gravemente deprimidos ($p=0,038$; teste de Games-Howell).

Tabela 12 - Influência do sexo, nº de comorbilidades, habilitações literárias e presença de depressão no desempenho cognitivo

		n	Média ± σ Mediana (min-máx)	P
Género	Masculino	134	27.66 ± 2.534 29 (19 - 30)	0,106 ^d
	Feminino	58	28.16 ± 2.540 29 (18 - 30)	
Comorbilidades	Sem comorbilidades	71	28.07 ± 2.313 29 (19 - 30)	0,273 ^b
	≥ 1 comorbilidade	121	27.65 ± 2.661 29 (18 - 30)	
Habilitações literárias	≤ 4 anos	150	27.79 ± 2.336 29 (19 - 30)	0,002 ^{c1}
	5 - 9 anos	25	26.96 ± 3.565 28 (18 - 30)	
	>9 anos	17	29.24 ± 1.954 30 (22 - 30)	
Questionário GDS	Normal	137	28.18 ± 2.197 29 (18 - 30)	0,005 ^{e2}
	Ligeiramente deprimido (6 - 11)	47	26.70 ± 3.196 28 (19 - 30)	
	Gravemente deprimido (11 - 15)	8	27.88 ± 2.031 28.50 (23 - 29)	

^b Teste t de Student; ^c Teste de Kruskal-Wallis; ^d Teste de Mann-Whitney; ^e Teste de Brown-Forsythe

¹ Comparações a pares (teste *Dunn-Bonferroni*):

4- 9 anos - ≤4 anos: $p = 1,000$

4-9 anos - >9 anos: $p = 0,005$

≤4 anos - >9 anos: $p = 0,002$

²Games-Howell: Normal - Ligeiramente deprimido: $p = 0,012$

Normal - Gravemente deprimido: $p = 0,911$

Ligeiramente deprimido - Gravemente deprimido: $p = 0,0383$

4.6. Análise multivariável das possíveis influências no desempenho cognitivo

Na Tabela 13 encontra-se resumido um modelo de regressão linear múltipla para o score MMSE dos idosos asmáticos. Contrariamente ao verificado previamente, aferiu-se que apenas a idade dos pacientes e a ausência de controlo sintomático, mensurado através do GINA, estavam significativamente correlacionadas com o *score* no MMSE. A presença de depressão também se demonstrou marginalmente correlacionada (GDS), sendo todas estas correlações fracas.

Idosos com asma não controlada (ACT), asma moderada ou severa persistente, necessidade de uso de corticoides orais ou menor grau de instrução que, anteriormente, apresentavam scores significativamente inferiores no MMSE, neste modelo não demonstraram estar correlacionados com os resultados do MMSE.

Tabela 13 - Modelo de regressão linear múltipla para o score MMSE dos idosos asmáticos

	B (IC 95%)	B*	p ^b	Correlações	
				Ordem zero	Por parte
Idade	-0,171 (-0,263; -0,079)	-0,341	<0,001 [#]	-0,403	-0,325
GINA ¹	-1,706 (-3,214; -0,287)	-0,259	0,019 [#]	-0,344	-0,211
Severidade ²	-0,454 (1,571; 0,663)	-0,075	0,421	-0,187	-0,071
ACT ³	-0,176 (1,524; 1,172)	-0,029	0,796	-0,160	-0,023
Necessidade de CO	-1,084 (-3,255; 1,088)	-0,098	0,324	-0,185	-0,087
Uso de medicação SOS	0,577 (-0,663; 1,816)	0,090	0,357	0,166	0,082
GDS ⁴	-1,107 (-2,299; 0,084)	-0,185	0,068 [£]	-0,303	-0,163
Habilitações literárias ⁵	-1,012 (-2,649; 0,626)	-0,153	0,222	-0,121	-0,108
Habilitações literárias ^{5'}	-1,563 (-3,706; 0,580)	-0,179	0,150	-0,125	-0,128
Sexo ⁶	-0,054 (-1,388; 1,280)	-0,008	0,936	-0,050	-0,007
Comorbilidades	0,339 (-0,756; 1,434)	0,057	0,540	0,062	0,054

B coeficiente de regressão; B' coeficiente de regressão ajustado; R=0,616; R²=0,380; R² ajustado=0,294; ^b Teste t de Student; Constante do modelo: 41,479; [#]p < 0,05; [£]p < 0,1.

¹ Asma não controlada; ² asma moderada ou severa persistente; ³ asma não controlada; ⁴ presença de depressão; ⁵ ≤ 4 anos; ^{5'} 5-9 anos; ⁶ sexo feminino;

A utilização de um método de seleção de variáveis (*stepwise*), permitiu evidenciar as correlações significativas anteriormente referidas, podendo observar-se na Tabela 14 um resumo do modelo de regressão linear múltipla obtido. Este modelo somente consegue explicar cerca de 32,9% da variação do score MMSE, diminuindo o valor ajustado para 30,6%.

Entre as três variáveis analisadas - idade, asma não controlada e presença de depressão - aferiu-se que a idade era a que mais interferia no desempenho cognitivo. Por outro lado, a existência de depressão era a que menos impacto tinha no *score*. No entanto, como se pode constatar, as três apresentaram correlações fracas com o *score* MMSE. Adicionalmente, a partir dos valores das correlações, pode ainda afirmar-se que somente 15,1%, 8,2% e 5,5% da variação do *score* MMSE dos idosos asmáticos consegue ser explicada pela idade, mau controlo da asma e presença de depressão, respetivamente.

Por fim, concluiu-se que o *score* MMSE de um idoso asmático diminuía 0,194 pontos por cada ano de aumento na idade, 1,918 pontos se a asma não estivesse controlada, e 1,423 pontos se apresentasse uma depressão pelo menos ligeira.

Tabela 14 - Modelo de regressão linear múltipla para o *score* MMSE dos idosos asmáticos obtido com o método de seleção stepwise

	B (IC 95%)	B [*]	p ^b	Correlações	
				Ordem zero	Por parte
Idade	-0,194 (-0,281; -0,107)	-0,388	<0,001	-0,403	-0,388
GINA¹	-1,918 (-3,082; -0,754)	-0,291	0,002	-0,344	-0,286
GDS⁴	-1,423 (-2,478; -0,369)	-0,238	0,009	-0,303	-0,234

B coeficiente de regressão; B^{*} coeficiente de regressão ajustado; R=0,573; R²=0,329; R² ajustado=0,306; ^b Teste t de Student; Constante do modelo: 42,550.

¹ Asma não controlada; ⁴ Presença de depressão

5. Discussão

Este estudo foi realizado com o intuito de averiguar o impacto da asma, sua gravidade e controlo, na função cognitiva de doentes idosos. Até à data não foram efetuadas outras investigações semelhantes em Portugal e a nível internacional existem, igualmente, escassos estudos envolvendo a população idosa. No presente estudo, embora, em termos gerais, não se tenham encontrado diferenças cognitivas significativas, através do MMSE, entre doentes idosos asmáticos e não asmáticos, a asma de maior gravidade mostrou uma associação significativa com maior deterioração cognitiva expressa por *scores* inferiores no MMSE. De igual modo, a falta de controlo sintomático da asma também se associou a maior deterioração cognitiva, pois idosos asmáticos com asma não controlada tinham *scores* de MMSE significativamente inferiores aos de idosos não asmáticos, bem como inferiores aos de doentes asmáticos parcialmente ou bem controlados. Quando controlada a influência de outros parâmetros, o deficiente controlo sintomático mostrou-se preditivo de menor score no MMSE. Em contrapartida a severidade da asma não se relacionou com a variação do score.

Embora o normal processo de envelhecimento esteja, por si só, diretamente relacionado com deterioração da função cognitiva (7,9), várias patologias agudas e crónicas levam a que haja um declínio mais acentuado (17,18). Neste contexto, a asma brônquica, como patologia inflamatória crónica das vias aéreas (1), poderá estar associada a alterações da função cognitiva em doentes idosos (12,19-21).

No presente estudo observou-se que a população de idosos asmáticos apresentou uma média de *scores* do MMSE ligeiramente inferior à do grupo de idosos sem asma, porém esta diferença não foi significativa ($p=0,227$; teste *t* de Student). Estes resultados sugerem que a presença de asma pode nem sempre interferir negativamente no desempenho cognitivo. Embora o estudo possa não ter tido poder suficiente para detetar diferenças nos *scores* de MMSE entre asmáticos e não asmáticos, por ter um número relativamente baixo de doentes, é de salientar que vários outros estudos também não mostraram associação entre a presença de asma e alterações cognitivas. De facto, nem toda a literatura confirma a relação entre asma e declínio cognitivo. Num estudo longitudinal realizado na Suécia (22) não foi encontrada relação entre distúrbios atópicos, eczema, rinite e asma e maior risco de desenvolver demência (HR=0,87, IC95% (0,061 - 1,26). Apesar destes resultados os autores referem que a inexistência de associação pode ser explicada pelo viés de sobrevivência, uma vez que idosos asmáticos apresentam menor esperança média de vida. De modo semelhante Ng et al. (23) no seu estudo que incluiu 1092 voluntários asmáticos com idade igual ou superior a 60 anos não relacionou a asma com um risco acrescido de desenvolver quadro demencial.

Em contraste, vários outros estudos sugerem uma relação entre a presença de asma e de défices cognitivos (12,20), contudo ainda não se conhece qual será o mecanismo subjacente (19). De facto, diversos estudos consideram que a asma não afeta somente o estado físico como também o psicológico (11,20,24-26). Determinadas disfunções cognitivas como diminuição da atenção, concentração e função executiva foram relatadas em doentes asmáticos (17). Adicionalmente tanto em idade adulta, como em idades mais avançadas, a asma foi apontada como um fator de risco independente para o

desenvolvimento de demência (10). De fato, Rusanen et al. (27) ao seguirem cerca de 1511 pacientes durante mais de 25 anos concluíram que os doentes asmáticos têm um risco acrescido de desenvolver demência quando comparados com doentes não asmáticos (HR 1.88, 95% CI 0.77 - 4.63). Entretanto esta relação desaparece quando os dados são ajustados segundo os fatores de risco cardiovascular. De modo semelhante, num outro estudo de *follow-up* (28), uma pior função pulmonar em idades adultas, como acontece em doentes asmáticos mal controlados, foi considerada preditor de menores capacidades cognitivas, como alterações de memória, velocidade de processamento e função executiva em idades mais avançadas. Também Caldera-Alvarado et al. (20) num estudo retrospectivo envolvendo 1380 voluntários com idade igual ou superior a 55 anos, constataram que a asma está associada a um aumento de 78% do risco de défice cognitivo ligeiro (OR =1,78; IC95% (1,09 - 2,91)).

As discrepâncias observadas entre os diversos trabalhos, quanto à relação entre asma e défice cognitivo indicam a necessidade de se efetuarem estudos com uma amostra adequada e com ferramentas que analisem a componente cognitiva de uma forma o mais rigorosa e abrangente possível.

A base etiológica para a disfunção cognitiva verificada em doentes asmáticos ainda não está clara (19), contudo sabe-se que para além da asma predispor ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (10,22,27), condições essas potenciadores conhecidos de disfunção cognitiva (22,27,29), também mecanismos biológicos e patofisiológicos intrínsecos a esta condição clínica potenciam este declínio.

A hipoxemia crónica provocada pela obstrução brônquica é apontada como uma das possíveis causas (7,9,11,19,29,30). Apesar do cérebro corresponder apenas a 2% da massa corporal este é responsável pelo consumo de 20% da energia corporal total (28). Neste sentido, um compromisso transitório, mesmo que ligeiro (28), da circulação sanguínea cerebral ou a alteração nos níveis arteriais de saturação de oxigénio, como é observado nos doentes asmáticos (7), conduz a alterações funcionais e estruturais no sistema nervoso que se repercutem a nível cognitivo (7,19,28). A deficiente suplementação do cérebro em oxigénio leva a uma diminuição da produção de ATP, síntese anormal de neurotransmissores (21,29), maior stress-oxidativo (21,29) e disfunção da barreira hematoencefálica (BHE) (21,29), todos eles fatores etiológicos do processo demencial (29). Semelhantes alterações são observadas em doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono em que os vários episódios de apneia durante o sono se refletem em disfunção cognitiva (7).

Adicionalmente, a desregulação imunitária subjacente à inflamação alérgica observada nos casos de asma tópica, também pode desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia das demências (10,17,21). Evidências relatam que citocinas pró-inflamatórias libertadas atravessam a BHE ativando, deste modo, mecanismos neuroimunes anormais que danificam os circuitos relacionados com as emoções e a cognição (10). A crescer a estas possíveis etiologias, Rongrong Bian et al. (19) propuseram que lesões generalizadas na substância branca cerebral verificada em doentes asmáticos explicam a redução de algumas habilidades cognitivas nestes doentes.

No nosso estudo, uma vez averiguada a influência (embora não confirmada estatisticamente) da asma no *score* do MMSE procurou-se avaliar se haveria repercussão da gravidade da doença ou do controlo sintomáticos da patologia no desempenho cognitivo dos voluntários. Verificou-se que doentes com asma mais grave possuíam pior estado cognitivo quando comparados com idosos com asma ligeira, apresentando um *score* significativamente inferior no MMSE ($p=0,030$; teste de Kruskal-Wallis). Sugeriu-se, assim, uma possível relação inversa entre a gravidade da asma e o nível de cognição. Contudo, no modelo de regressão linear que realizámos, a gravidade da asma não se correlacionou com os resultados obtidos no MMSE ($p=0,421$). Em paralelo aferiu-se que indivíduos com asma classificada como não controlada, segundo os critérios GINA, apresentavam menor nível cognitivo quando comparados com os restantes asmáticos controlados. Tal foi reforçado pelos resultados obtidos no modelo de regressão linear, no qual o mau controlo de asma se correlacionou com o *score* no MMSE ($\beta: -1,918$; IC 95% (-3,082; -0,754); $p=0,002$). Outros estudos apontam também para uma estreita relação entre pior função pulmonar, associada a um mau controlo da doença, e uma maior deterioração cognitiva (18,28,31-33). Andrzej Bozek et al. (18) estudaram a variação do *score* do MMSE em 359 idosos asmáticos após um ano de ajuste da terapêutica. O MMSE foi avaliado no início e no fim do estudo. A otimização da terapêutica, associada a um melhor controlo da sintomatologia, conduziu a uma melhoria da função pulmonar medida pelo FEV₁. Concluíram então que os indivíduos com demência, défice cognitivo ligeiro e sem alterações cognitivas no início do estudo apresentaram um aumento do *score* no MMSE no fim. De modo similar um outro estudo (32), envolvendo 46 participantes com idades compreendidas entre 18 e 45 anos, portadores de asma ligeira ou moderada, mostrou que estes doentes após 6 semanas de terapêutica com broncodilatadores e /ou corticoides inalados, paralelamente à redução dos sintomas noturnos devidos à asma apresentavam uma melhoria da *performance* cognitiva. Semelhantes resultados foram obtidos usando o ACT. Idosos asmáticos com *score* final no ACT equivalente a asma não controlada apresentavam valores no MMSE marginalmente inferiores aos restantes idosos com asma controlada. Verificou-se ainda que, apesar de os voluntários com um maior número de agudizações, no último ano, apresentarem um menor desempenho cognitivo relativamente aos restantes voluntários, esta diferença não foi significativa. Sabe-se no entanto que um mau controlo sintomático está associado a um crescente aumento do número de exacerbações (3), visitas ao serviço de urgência e hospitalizações. Durante as crises agudas de asma a broncoconstrição das vias aéreas e o edema associado ao processo inflamatório conduzem ao agravamento da hipoxemia (19,21), já então referida como fator potenciador de danos cerebrais e por isso fator influente negativamente no *score* do MMSE. Apesar destes pressupostos, nesta investigação, embora os idosos com três ou mais episódios de agudizações apresentassem um *score* no MMSE inferior em relação aos restantes esta diferença não foi considerada significativa ($p = 0,190$; teste de Kruskal-Wallis). Tal resultado pode ser explicado pelo facto de que apenas menos de metade dos voluntários em estudo terem tido uma ou mais agudizações no último ano.

Paralelamente, e tal como era expectável, a necessidade de uso de β -agonistas de curta ação para alívio sintomático (medicação SOS), bem como o uso de corticoterapia sistémica (CO), no último ano, sinais de mau controlo sintomático, associaram-se a *scores* inferiores no MMSE. É de realçar que o uso crónico de corticosteroides sistémicos, nos casos de asma mais grave, tem sido frequentemente relacionado com a diminuição da memória, sintomas depressivos, atrofia do hipocampo (21) e diminuição dos níveis de N-acetil-aspartato no lobo temporal (11). Esta diminuição da memória parece, contudo, ser reversível após descontinuação da terapêutica (11). Do mesmo modo, altas doses de corticosteroides apenas usadas em exacerbações da asma foram igualmente associadas a défices de memória (11). Ancelin et al. (34), por sua vez, constataram que o uso de corticosteroides inalados, principalmente por mulheres idosas, aumentava o risco de declínio cognitivo, nomeadamente no que respeita a funções executivas (OR:1,76; IC95%:1,14-2,71).

No que concerne à possível interferência das comorbilidades no desempenho cognitivo, na presente investigação a presença de comorbilidades não interferiu significativamente na função cognitiva ($p=0,273$). Esta observação contraria a literatura, pois a existência concomitante de diferentes patologias tem sido associada a um pior controlo da asma, noutros estudos (3,6). Neste contexto, Hekking et al. (6) chegaram à conclusão que pacientes com asma de difícil controlo, apesar da terapêutica, têm mais frequentemente múltiplas comorbilidades do que os pacientes com asma mais facilmente controlada. Patologias como doenças cardiovasculares, refluxo gastroesofágico, ansiedade e depressão demonstraram-se mais prevalentes em asmáticos com dificuldades no controlo da doença (6). Adicionalmente à interferência com a gravidade/gestão da asma as comorbilidades possuem igualmente um impacto negativo direto na função cognitiva. Doenças cerebrovasculares, cirrose, diabetes *mellitus* e asma são apontados como importantes contribuidores de deterioração cognitiva em idosos (12).

Dentro das comorbilidades o impacto da depressão no *score* do MMSE foi estudado em separado. Observou-se que, dentro da amostra, escassos indivíduos, asmáticos ou não, apresentavam depressão. Porém um número vasto de estudos refere uma clara predisposição dos indivíduos portadores de doenças crónicas, onde se inclui a asma, para o desenvolvimento de patologias psiquiátricas, entre as quais a ansiedade e síndromes depressivos (23-26,30). Contudo, apesar do tamanho relativamente pequeno da amostra, conseguiu-se observar que indivíduos não deprimidos apresentavam um maior desempenho cognitivo no MMSE do que os restantes voluntários com depressão. Esta ideia foi reforçada no modelo de regressão linear no qual a presença de depressão se mostrou marginalmente correlacionada com a variação do MMSE (β : -1,107; IC95% (-2,299; 0,084); $p=0,068$). De facto alguns estudos evidenciam a relação entre distúrbios depressivos e uma mais acentuada deterioração cognitiva ou até mesmo maior risco de demência (10,24) Para além disso, relatos estabelecem uma relação entre a depressão e níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias (24,25), já então apontadas como intervenientes na etiologia da deterioração cognitiva (10,25,35).

Finalmente, ainda neste estudo, diferentes variáveis foram igualmente testadas quanto ao seu impacto no desempenho cognitivo. Não se observaram diferenças significativas nos *scores* do MMSE entre homens e mulheres. Por outro lado, de modo consistente com a literatura (9), no que diz respeito a habilitações literárias, observou-se que os voluntários com menor grau de instrução apresentavam pior função cognitiva. Contudo, mais uma vez, quando controlado o efeito de outras variáveis, um menor grau de instrução não demonstrou estar associado ao desempenho cognitivo nestes doentes.

Os resultados deste estudo devem ser cautelosamente interpretados à luz de várias limitações. O principal ponto limitante consistiu na exclusão inicial dos voluntários com défice cognitivo mais do que ligeiro por este fator conduzir a uma limitação na confiabilidade das respostas aos questionários a aplicar. E deste modo não foi possível ter uma amostra que incluísse voluntários com défice cognitivo não ligeiro passível de ser relacionada com a existência ou não de asma.

Uma outra limitação residiu no facto de o teste usado para avaliação do estado cognitivo, MMSE, apresentar por si só algumas restrições ao não avaliar todas as funções cognitivas e ser um teste de rastreio, que não faz um diagnóstico definitivo de défice cognitivo (16). Adicionalmente o uso de questionários para aferir o controlo sintomático foi também um ponto limitante, uma vez que idosos asmáticos têm por vezes uma diminuição da percepção da obstrução das vias respiratórias. Finalmente, o tamanho relativamente pequeno da amostra constitui de igual modo um fator limitante.

No entanto apesar destas limitações, este estudo é um dos poucos que avaliou a relação entre asma brônquica e aspetos cognitivos em idosos, e sugere a necessidade de controlar a asma brônquica de uma forma mais agressiva nesta faixa etária, de forma a que a patologia em causa não agrave a situação cognitiva do doente.

6. Conclusão

Neste estudo, pioneiro em Portugal, efetuado numa região do interior do Centro do país, não se observaram diferenças significativas no desempenho cognitivo entre idosos asmáticos e não asmáticos. Contudo, os doentes com asma mais grave ou com asma mal controlada em termos sintomáticos possuem um pior desempenho cognitivo e o mau controlo da asma associa-se significativamente a um pior *score* cognitivo.

7. Perspetivas Futuras

Apesar de, neste estudo, se terem concluído associações importantes e equivalentes à literatura existente, algumas limitações nele podem ter condicionado os resultados. Deste modo perspetivam-se estudos com algumas alterações a nível da metodologia.

Relativamente ao tamanho da amostra, apesar de no decorrente estudo o número de voluntários ter sido elevado, para aumentar o poder do estudo, sugere-se um aumento considerável de doentes recrutados. Aqui, para além do aumento do número de idosos, é igualmente importante que doentes com défice cognitivo não ligeiro não sejam excluídos.

De forma igualmente importante, será fundamental que o número mais elevado de doentes permita uma melhor estratificação por nível de gravidade da doença bem como de grau de controlo de sintomas, de forma a confirmar que aspetos deverão ser melhor controlados para evitar associação com deterioração cognitiva.

Um outro ponto passível de ser alterado é a escolha do teste para avaliação do desempenho cognitivo. Uma vez que o MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) é um exame mais sensível, este deve ser preferido ao MMSE. Adicionalmente, na análise estatística dos dados sugere-se usar a variável relativa à função cognitiva na forma de variável qualitativa, ou seja, com ou sem défice.

No que respeita ao uso de questionários de referir que por um lado deverão ser ajustados e validados para a população idosa, por outro lado ao se incluir doentes com défice cognitivo a confiabilidade das respostas aos questionários estará em causa. Neste sentido terá de se encontrar uma solução para a mensuração do controlo sintomático da asma e outros dados relevantes para o estudo.

Por fim, quanto a aplicações práticas durante o seguimento de doentes idosos asmáticos, em termos gerais salienta-se a importância de uma maior atenção por parte dos médicos no que respeita ao ensino sobre a doença nesta população. Nomeadamente quanto à técnica de inalação correta e ao uso de inaladores. Também a promoção de um estilo de vida saudável parece desempenhar um papel importante, uma vez que a atividade física regular, associada a melhor funcionalidade cardiorrespiratória, pode funcionar como fator protetor de declínio cognitivo e demências. Por outro lado, é também fundamental a realização de avaliações periódicas, em consultas, da função cognitiva através de testes de rastreio de rápida aplicação, como o MMSE e MoCA.

8. Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Initiative for Asthma Pocket Guide for Health Professionals. *Glob Strateg Asthma Manag Prev*. 2016;1-29.
2. Gonzalez-Garcia M, Caballero A, Jaramillo C, Maldonado D, Torres-Duque CA. Prevalence, risk factors and underdiagnosis of asthma and wheezing in adults 40 years and older: A population-based study. *J Asthma*. 2015;52(8):823-30.
3. Ban G-Y, Ye Y-M, Lee Y, Kim J-E, Nam Y, Lee S, et al. Predictors of Asthma Control by Stepwise Treatment in Elderly Asthmatic Patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;30(8):1042-7.
4. Woods EC, O'Connor R, Martynenko M, Wolf MS, Wisnivesky JP, Federman AD. Associations of Asthma Control and Airway Obstruction with Performance of Activities of Daily Living Among Older Ast. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1046-53.
5. Skloot GS, Busse PJ, Braman SS, Kovacs EJ, Dixon AE, Vaz Fragoso CA, et al. An official American thoracic society workshop report: Evaluation and management of asthma in the elderly. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(11):2064-77.
6. Hekking P-PW, Amelink M, Wener RR, Bouvy ML, Bel EH. Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):108-13.
7. Moss M, Franks M, Briggs P, Kennedy D, Scholey A. Compromised arterial oxygen saturation in elderly asthma sufferers results in selective cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005;27(2):139-50.
8. Ray M, Sano M, Wisnivesky JP, Wolf MS, Federman AD. Asthma Control and Cognitive Function in a Cohort of Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc Author*. 2015;63(4):684-91.
9. Chyou PH, White LR, Yano K, Sharp DS, Burchfiel CM, Chen R, et al. Pulmonary function measures as predictors and correlates of cognitive functioning in later life. *Am J Epidemiol*. 1996;143(8):750-6.
10. Chen M-H, Li C-T, Tsai C-F, Lin W-C, Chang W-H, Chen T-J, et al. Risk of dementia among patients with asthma: a nationwide longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(10):763-7.
11. Frol AB, Vasquez A, Getahun Y, Pacheco M, Khan DA, Brown ES. A comparison of clinician-rated neuropsychological and self-rated cognitive assessments in patients with asthma and rheumatologic disorders. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(2):170-5.
12. Chen TFT Bin, Yiao SY, Sun Y, Lee HJ, Yang SC, Chiu MJ, et al. Comorbidity and dementia: A nationwide survey in Taiwan. *PLoS One*. 2017;12(4):1-12.
13. Pocinho MTS, Farate C, Dias CA, Lee TT, Yesavage JA. Clinical and psychometric Validation of the geriatric depression scale (GDS) for portuguese elders. *Clin Gerontol*. 2009;32(2):223-36.
14. Ferreira J, Silveira P, Figueiredo MM, Andrade C, João F, Agostinho Marques J. Validação da versão portuguesa do Asthma Quality of Life Questionnaire de Marks (AQLQ-M). *Rev Port Pneumol*. 2005;11(4):351-66.

15. Guerreiro M, Silva A, Botelho M. Translation and adaptation of the MMSE to the portuguese population. *Revista Portuguesa de Neurologia*. 1994;1(9):9-10.
16. Pezzotti P, Scalmana S, Mastromattei A, Di Lallo D. The accuracy of the MMSE in detecting cognitive impairment when administered by general practitioners: A prospective observational study. *BMC Fam Pract*. 2008;9(1):29.
17. Ray M, Sano M, Wisnivesky JP, Wolf MS, Federman AD. Asthma Control and Cognitive Function in a Cohort of Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016;63(4):684-91.
18. Bozek A, Krajewska J, Jarzab J. The improvement of cognitive functions in patients with bronchial asthma after therapy. *J Asthma*. 2010;47(10):1148-52.
19. Bian R, Zhang Y, Yang Y, Yin Y, Zhao X, Chen H, et al. White Matter Integrity Disruptions Correlate With Cognitive Impairments in Asthma. *J Magn Reson Imaging*. 2018;1-9.
20. Caldera-Alvarado G, Khan DA, Defina LF, Pieper A, Brown ES. Relationship between asthma and cognition: The cooper center longitudinal study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(4):545-8.
21. Peng Y-H, Wu B-R, Su C-H, Liao W-C, Muo C-H, Hsia T-C, et al. Adult asthma increases dementia risk: a nationwide cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(2):123-8.
22. Eriksson UK, Gatz M, Dickman PW, Fratiglioni L, Pedersen NL. Asthma, eczema, rhinitis and the risk for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(2):148-56.
23. Ng T-P, Chiam P-C, Kua E-H. Mental disorders and asthma in the elderly: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(7):668-74.
24. Bratek A, Zawada K, Beil-Gawelczyk J, Beil S, Sozanska E, Krysta K, et al. Depressiveness, symptoms of anxiety and cognitive dysfunctions in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): possible associations with inflammation markers: a pilot study. *J Neural Transm*. 2015;122(3):S83-91.
25. Bratek A, Zawada K, Barczyk A, Sozańska E, Krysta K. Analysis of psychoemotional state and intellectual abilities in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease--preliminary results. *Psychiatr Danub*. 2013;25 Suppl 2(6):S207-11.
26. Zawada K, Bratek A, Krysta K. Psychological distress and social factors in patients with asthma and chronic obstructive lung disease. *Psychiatr Danub*. 2015;27 Suppl 1(Yonas 2013):462-4.
27. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(5):549-55.
28. Vidal J-S, Aspelund T, Jonsdottir MK, Jonsson P V, Harris TB, Lopez OL, et al. Pulmonary function impairment may be an early risk factor for late-life cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(1):79-83.
29. Guo X, Waern M, Sjögren K, Lissner L, Bengtsson C, Björkelund C, et al. Midlife

- respiratory function and Incidence of Alzheimer's disease: A 29-year longitudinal study in women. *Neurobiol Aging*. 2007;28(3):343-50.
30. Dodd JW. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimers Res Ther* . 2015;7(1):32.
 31. Anstey KJ, Windsor TD, Jorm AF, Christensen H, Rodgers B. Association of pulmonary function with cognitive performance in early, middle and late adulthood. *Gerontology*. 2004;50(4):230-4.
 32. Weersink EJMM, Van Zomeren EDHH, Koëter GH, Postma DS. Treatment of nocturnal airway obstruction improves daytime cognitive performance in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 PART I):1144-50.
 33. Pathan SS, Gottesman RF, Jr THM, Knopman DS, Sharrett AR, Alonso A. Association of Lung Function with Cognitive Decline and Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;18(6):888-98.
 34. Ancelin ML, Carrière I, Helmer C, Rouaud O, Pasquier F, Berr C, et al. Steroid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cognitive decline, and dementia. *Neurobiol Aging*. 2012;33(9):2082-90.
 35. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):445-52.

9. Anexos

9.1. Anexo I - Questionário sociodemográfico

História Clínica

IDENTIFICAÇÃO/CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA

Nome: _____

Código de identificação: _____ Peso: _____ (Kg) Altura: _____ (cm)

Sexo: F ___ M ___

Idade: _____ Data de nascimento: _____

Naturalidade: _____

Residência na infância: (rural (aldeia/vila/quinta) (urbano) Localidade: _____

Residência na idade adulta/actual : (rural (aldeia/vila/quinta) (urbano) Localidade: _____

Características habitacionais:

Tem casa alcatifada?	Sim	Não
A sua casa tem fungos/bolores nas paredes/teto?	Sim	Não
Tem animais?	Sim: Onde? No quintal Dentro de casa Quais? Cão Gato Pássaros Outros, quais?	Não

Atividade laboral:

Reformado: Sim ___ Não: ___ Qual atividade _____ Tempo de exposição: _____ anos

Profissões ao longo da vida:	Duração:	Mais recente
Indústria têxtil		
Minas		
Agricultura		
Outra, qual?		

Atividades extralaborais:	Duração
Caça	
Pesca	
Caminhadas	
Jardinagem	
Trabalho com lãs	
Arraios	
Outra, qual?	

Habilitações literárias/acadêmicas:

- Não estudou
- De 4 anos
- De 4 a 9 anos
- De 9 a 12 anos
- + de 12 anos

CLASSIFICAÇÃO SOCIAL INTERNACIONAL DE GRAFFAR

1. PROFISSÃO:

1º Grau • Diretores de bancos, diretores técnicos de empresas, licenciados, engenheiros, profissionais com títulos universitários ou de escolas especiais e militares de alta patente.

2º Grau • Chefes de secções administrativas ou de negócios de grandes empresas, subdirectores de bancos, peritos e técnicos.

3º Grau • Adjuntos técnicos, desenhadores, caixeiros, contramestres, oficiais de primeira, encarregados, capatazes e mestres de obras.

4º Grau • Motoristas, policiaes, cozinheiros, dactilógrafas, etc

5º Grau • Jornaleiros, porteiros, contínuos, ajudantes de cozinha, mulheres de limpeza, etc

2. INSTRUÇÃO:

1º Grau • Ensino Universitário ou equivalente;

2º Grau • Ensino médio ou técnico superior;

3º Grau • Ensino médio ou técnico inferior;

4º Grau • Ensino Primário completo;

5º Grau • Ensino primário incompleto.

3. PRINCIPAL FONTE DE RENDIMENTOS FAMILIARES

Qual é a principal fonte de rendimentos?

Fortuna herdada ou adquirida (Ex: Propriedades)

Altos vencimentos ou honorários (Ex: Lucros de empresas)

Vencimento mensal fixo (Ex: Funcionários)

Remuneração incerta (Ex: Remuneração semanal ou de horas de serviço)

Assistencial (Ex: Beneficência pública ou privada)

Outra. Qual ? _____

4. TIPO DE HABITAÇÃO

De que tipo é a sua habitação?

Casa ou andar luxuoso e muito grande, oferecendo o máximo de conforto

Casa ou andar que, sem ser luxuoso, é espaçoso e confortável

Casa ou andar modesto, bem construído, bem conservado, bem iluminado e arejado, com cozinha e casa de banho

Casa ou andar degradado, sem electrodomésticos mas com cozinha e casa de Banho

Alojamento impróprio, andar ou barraca desprovido de conforto, ventilação e iluminação, ou onde moram demasiadas pessoas.

Outro. Qual ? _____

5. LOCAL DA RESIDÊNCIA

Qual é o aspecto da zona onde habita ?

Bairro residencial elegante, onde o valor do terreno ou os alugueres são elevados (Ex: Bairro elegante)

Bairro residencial bom, de ruas largas com casas confortáveis e bem conservadas (Ex: Bom local)

Ruas comerciais ou estreitas e antigas com casas de aspecto geral menos confortável (Ex: Zonas antigas)

Bairro operário, populoso, mal arejado ou bairro em que o valor do terreno está diminuído como consequência da proximidade de fábricas (Ex: Bairro operário/social)

Bairro "de lata"

Outro. Qual ? _____

CLASSIFICAÇÃO SOCIAL

Aplicando coeficientes de ponderação de 1 a 5 em cada um dos grupos encontrados, obteremos a seguinte classificação:

- Classe I – Famílias cuja soma de pontos vai de 5 a 9
- Classe II – Famílias cuja soma de pontos vai de 10 a 13
- Classe III – Famílias cuja soma de pontos vai de 14 a 17
- Classe IV – Famílias cuja soma de pontos vai de 18 a 21
- Classe V – Famílias cuja soma de pontos vai de 22 a 25

Antecedentes patológicos

		Não	Sim	Idade	Qual	Caraterização
Infância	Doença respiratória					
	História de alergias					
Idade adulta	Doença respiratória					
	História de alergias					
	Rinite alérgica:					No último ano/n ^o vezes
	Dermatite atópica:					No último ano/n ^o vezes
	Outras: ✓ Depressão ✓ Demência ✓ Doenças gástricas: ____ ✓ DMtipo ____ ✓ HTA ✓ EAM ✓ ICC ✓ Antecedentes de cirurgia cardiotorácica					

Antecedentes familiares

		Não	Sim	Idade	Qual	Caraterísticas
Doença respiratória	Pai					
	Mãe					
	Irmãos					
História de alergias	Pai					
	Mãe					
	Irmãos					

Hábitos medicamentosos

	Não	Sim, qual?	Dose	Posologia
BAAC (beta agonista ação curta):				
BAAL (beta agonista ação longa):				
IC (inalador corticoide):				
Modificador de Leucotrienos:				
Teofilina:				
CTO (Corticoterapia oral):				
Anti-IgE:				
Vacina anti gripe				
Vacina anti pneumocócica				
Anti-histaminicos				
Antidepressivos tricíclicos				

Beta bloqueadores				
AAS				
Outros: 1. Antidepressivos 2. Anti-hipertensores 3. Anti-deslipidemicos 4. Antidiabéticos orais 5. Insulina 6. IBP				

História de exposição

	EXPOSIÇÃO			PRECIPITANTE	
	Não	Sim	Duração	não	sim
Tabagismo ativo	Nunca fumou? Deixou de fumar? Há quanto tempo deixou de fumar?	UMA (anos de fumador * nºcigarros dia/20)=			
Tabagismo passivo					
Lareiras abertas					
Fogão a lenha					
Outros Fumos (qual)					
Aerossóis químicos (inseticidas, sprays desodorizantes, ambientadores...)					
Cheiros intensos (perfumes, lixívia, amoníaco, tintas, vernizes, diluentes)					
Tóxicos agrícolas					
Lãs					
Animais com pêlo					
Animais com penas					
Pó de casa					
Ácaros domésticos					
Pólen					
Fungos					
Infeções virais					
Exercício físico					
Frio/ Variações de temperatura/nevoeiro					
Emoções fortes					
Fármacos, como: - AAS - B-bloqueadores - Ibuprofeno					

9.2. Anexo II - Geriatric depression scale (GDS)

IDOSOS - Escala de depressão geriátrica- GDS

	0	1
1 – Satisfeito com a sua vida?	S	N
2 – Teve de abandonar muitas das suas actividades?	N	S
3 – Acha que a sua vida é vazia?	N	S
4 – Aborrece-se muitas vezes?	N	S
5 – Está alegre a maior parte das vezes?	S	N
6 – Tem medo de que lhe aconteça algo de mau?	N	S
7 – Sente-se feliz a maior parte do tempo?	S	N
8 – Sente-se frequentemente sem auxílio?	N	S
9 – Prefere ficar em casa a sair para a rua e fazer coisas novas?	N	S
10 – Acha que tem mais problemas de memória que os outros?	N	S
11 – Acha que é bom estar vivo?	S	N
12 – Acha que a sua vida, como está agora, já não tem valor?	S	N
13 – Acha-se cheio de energia?	S	N
14 – Acha que a sua situação não tem remédio?	S	N
15 – Acha que a maior parte das pessoas está melhor que você?	N	S
	TOTAL	

Chave:

Normal	0-5	
Ligeiramente deprimido, em progressão	6-10	
Gravemente deprimido	11-15	

9.3. Anexo III - Questionário AQLQ

AQLQ

Dom.	Cartão	Questão	1	2	3	4	5	6	7
	Ver anexo4	Gostaria que me dissesse até que ponto é que as suas 5 actividades mais importantes foram limitadas pela asma durante as últimas semanas (ver lista de sugestões em anexo3)	1) _____	2) _____	3) _____	4) _____	5) _____		
A	Verde	1. Por favor diga até que ponto se sentiu limitado pela actividade 1: _____ durante <u>as 2 últimas semanas</u> escolhendo uma destas opções:							
A	Verde	2. Actividade 2: _____							
A	Verde	3. Actividade 3: _____							
A	Verde	4. Actividade 4: _____							
A	Verde	5. Actividade 5: _____							
S	Vermelho	6. Que grau de mal-estar ou aflição sentiu durante as 2 últimas semanas por causa de APERTO/SENSAÇÃO DE PESO NO PEITO?							
EM	Azul	7. Em geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas sentiu PREOCUPADO/A POR TER ASMA?							
S	Azul	8. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sentiu FALTA DE AR por causa da asma?							
EN	Azul	9. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve sintomas de asma POR ESTAR EXPOSTO/A AO FUMO DE TABACO?							
S	Azul	10. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sentiu PIEIRA ("GATINHOS"/CHLAR) no peito?							
A	Azul	11. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sentiu que TINHA DE EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE POR CAUSA DO FUMO DE TABACO?							
S	Vermelho	12. Que grau de mal-estar ou aflição sentiu durante as 2 últimas semanas por causa da TOSSE?							
EM	Azul	13. Em geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve um sentimento de FRUSTRAÇÃO, TRISTEZA OU REVOLTA por causa da asma?							
S	Azul	14. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve uma sensação de PESO/APERTO NO PEITO?							
EM	Azul	15. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas se sentiu preocupado/a por TER DE TOMAR MEDICAMENTOS OU "BOMBAS" para a asma?							

			1	2	3	4	5	6	7
S	Azul	16. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sentiu necessidade de PIGARREAR (LIMPAR A GARGANTA)?							
EN	Azul	17. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve sintomas de asma por ESTAR EXPOSTO/A A PÓ?							
S	Azul	18. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve DIFICULDADE EM EXPIRAR OU INSPIRAR AR?							
A	Azul	19. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sentiu que TINHA DE EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE POR CAUSA DO PÓ?							
S	Azul	20. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas ACORDOU DE MANHÃ COM SINTOMAS DE ASMA?							
EM	Azul	21. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas TEVE MEDO OU RECEIO DE NÃO TER À MÃO A MEDICAÇÃO PARA A ASMA?							
S	Azul	22. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas se sentiu incomodado/a POR TER DIFICULDADE EM RESPIRAR?							
EN	Azul	23. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve sintomas de asma por causa do TEMPO, DO CLIMA OU DA POLUIÇÃO DO AR?							
S	Azul	24. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas ACORDOU DURANTE A NOITE por causa da asma?							
A	Azul	25. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas EVITOU SAIR, OU SAIU MENOS VEZES, POR CAUSA DO TEMPO, DO CLIMA OU DA POLUIÇÃO DO AR?							
EN	Azul	26. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve sintomas de asma POR ESTAR EXPOSTO/A A CHEIROS FORTES OU PERFUMES?							
EM	Azul	27. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve MEDO OU RECEIO DE FICAR COM FALTA DE AR?							
A	Azul	28. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas sentiu que tinha de EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE POR CAUSA DE CHEIROS FORTES OU PERFUMES?							
S	Azul	29. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas é que a sua asma O/A IMPEDIU DE DORMIR BEM DE NOITE?							
S	Azul	30. Quanto tempo durante as 2 últimas semanas teve de FAZER UM GRANDE ESFORÇO PARA CONSEGUIR RESPIRAR?							
A	Amarelo	31. Pense em TODAS AS COISAS que gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas. Até que ponto é que O NÚMERO DAS SUAS ACTIVIDADES foi limitado pela asma?							
A	Verde	32. De um modo geral, em relação a TODAS AS COISAS que fez durante as 2 últimas semanas, até que ponto é que se sentiu limitado/a por ter asma?							

Cartões de resposta (AQLQ)

<p><i>Questionário da qualidade de vida na asma</i></p> <p>Cartão verde</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. COMPLETAMENTE LIMITADO/A, INCAPAZ DE QUALQUER ACTIVIDADE 2. EXTREMAMENTE LIMITADO/A 3. MUITO LIMITADO/A 4. MODERADAMENTE LIMITADO/A 5. POUCO LIMITADO/A 6. MUITO POUCO LIMITADO/A 7. NADA LIMITADO/A
<p><i>Questionário da qualidade de vida na asma</i></p> <p>Cartão vermelho</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. MUITÍSSIMO 2. MUITO 3. BASTANTE 4. MODERADO 5. ALGUM 6. MUITO POUCO 7. NENHUM
<p><i>Questionário da qualidade de vida na asma</i></p> <p>Cartão azul</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. SEMPRE 2. QUASE SEMPRE 3. BASTANTE TEMPO 4. ALGUM TEMPO 5. POUCO TEMPO 6. QUASE NUNCA 7. NUNCA
<p><i>Questionário da qualidade de vida na asma</i></p> <p>Cartão amarelo</p>	<p>ABSOLUTAMENTE LIMITADO/A – A MAIORIA DAS ACTIVIDADES NÃO FOI DESEMPENHADA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FOI DESEMPENHADA 2. MUITO LIMITADO/A MODERADAMENTE LIMITADO/A – VÁRIAS ACTIVIDADES DESEMPENHADAS 3. DESEMPENHADAS 4. POUCO LIMITADO MUITO POUCO LIMITADO/A – MUITAS POUCAS ACTIVIDADES NÃO DESEMPENHADAS 5. DESEMPENHADAS 6. QUASE NÃO LIMITADO/A 7. ABSOLUTAMENTE NADA LIMITADO/A – DESEMPENHEI TODAS AS ACTIVIDADES QUE QUIS

9.4. Anexo IV - Asthma control test (ACT)

1. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo é que a asma o/a impediu de fazer as suas tarefas habituais no trabalho, na escola/universidade ou em casa?				
1 Sempre	2 A maior parte do tempo	3 Algum tempo	4 Pouco tempo	5 Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes teve falta de ar?				
1 Mais que uma vez por dia	2 Uma vez por dia	3 3 a 6 vezes por semana	4 Uma ou duas vezes por semana	5 Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes os sintomas da asma (pieira, tosse, falta de ar, aperto ou dor no peito) o/a fizeram acordar de noite ou mais cedo do que é costume de manhã?				
1 4 ou mais noites por semana	2 2 ou 3 noites por semana	3 Uma vez por semana	4 Uma ou duas vezes	5 Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes usou os seus medicamentos para alívio rápido, em inalador ou nebulizador, como por exemplo salbutamol?				
1 3 ou mais vezes por dia	2 1 ou 2 vezes por dia	3 2 ou 3 vezes por semana	4 Uma vez por semana ou menos	5 Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Como avaliaria o seu controlo da asma nas últimas 4 semanas?				
1 Não controlada	2 Mal controlada	3 Mais ou menos controlada	4 Bem controlada	5 Completamente controlada
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Interpretação:

5-19 - Asma Não Controlada

> 19 - Asma Controlada

9.5. Anexo V- *Global initiative for asthma* - Questionário GINA

QUESTIONÁRIO GINA 2014

Nas últimas 4 semanas, o doente teve:	
Sintomas diurnos mais que 2 vezes por semana?	Sim Não
Algum despertar noturno devido à asma?	Sim Não
Necessidade de medicação para alívio mais do que 2 vezes por semana?	Sim Não
Alguma limitação da atividade devido à asma?	Sim Não

Bem controlados	Parcialmente controlados	Não Controlados
Nenhuma destas situações	1-2 destas situações	3-4 destas situações

9.6. Anexo VI - Mini-Mental State Examination - MMSE

Mini Mental State Examination (MMSE)

1. Orientação (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? _____
Em que mês estamos? _____
Em que dia do mês estamos? _____
Em que dia da semana estamos? _____
Em que estação do ano estamos? _____

Nota: _____

Em que país estamos? _____
Em que distrito vive? _____
Em que terra vive? _____
Em que casa estamos? _____
Em que andar estamos? _____

Nota: _____

2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Pêra _____
Gato _____
Bola _____

Nota: _____

3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27_ 24_ 21_ 18_ 15_

Nota: _____

4. Evocação (1 ponto por cada resposta correcta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar". Pêra _____

Gato _____
Bola _____

Nota: _____

5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os

objectos: Relógio _____
Lápis _____

Nota: _____

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"

Nota: _____

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.

Pega com a mão direita _____
Dobra ao meio _____
Coloca onde deve _____

Nota: _____

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.

Fechou os olhos _____

Nota: _____

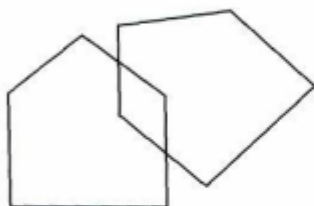
e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação.

Frase: _____

Nota: _____

. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correcta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação.



Cópia: _____

Nota: _____

TOTAL(Máximo 30 pontos): _____

Considera-se com defeito cognitivo: • analfabetos ≤ 15 pontos

- 1 a 11 anos de escolaridade ≤ 22
- com escolaridade superior a 11 anos ≤ 27