



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação da associação entre gravidade de rinite e obstrução das vias aéreas inferiores em pacientes com asma

Marcos Vinicius de Oliveira Bastos

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Bastos, Marcos Vinicius de Oliveira

B327 Avaliação da associação entre gravidade de rinite e obstrução das vias aéreas inferiores em pacientes com asma /Marcos Vinicius de Oliveira Bastos. Salvador: MVO, Bastos, 2014.
VII. 31 fls.: il. [graf., tab.].

Professor orientador: Álvaro A. Cruz.

Anexos.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Asma. 2. Rinite. 3. Volume expiratório forçado. 4. Obstrução das vias respiratórias. 5. Obstrução nasal. I. Cruz, Álvaro A. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.248



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação da associação entre gravidade de rinite e obstrução das vias aéreas inferiores em pacientes com asma

Marcos Vinicius de Oliveira Bastos

Professor orientador: **Álvaro A. Cruz**
Orientador tutor: **Paula Cristina Andrade Almeida**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Avaliação da associação entre gravidade de rinite e obstrução das vias aéreas inferiores em pacientes com asma*, de **Marcos Vinicius de Oliveira Bastos**.

Professor orientador: **Álvaro A. Cruz**

Orientador tutor: **Paula Cristina Andrade Almeida**

COMISSÃO REVISORA:

- **Álvaro A. Cruz** (Presidente, Professor orientador), Professor Associado do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Paula Cristina Andrade Almeida**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Edna Lucia Souza**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Margarida Célia Lima Costa Neves**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Junia Raquel Dutra Ferreira**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

**Aos Meus Pais,
Pedro Celestino Bastos Filho e
Maria Bernadete de Oliveira**

EQUIPE

- Marcos Vinicius de Oliveira Bastos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: marcosbastos@outlook.com.br;
- Álvaro A. Cruz, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Paula Cristina Andrade Almeida, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; e
- Larissa Fé Matos Galvão, Estudante de Medicina (FMB-UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Programa para o Controle da Asma na Bahia
- Núcleo de Excelência em Asma

FONTES DE FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)/CNPq, Edital PRONEX	Nº	PNX0018/2009
--	----	--------------

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Álvaro A. Cruz**, pela oportunidade, apoio, confiança e orientação à elaboração da Monografia.
- ◆ À Doutoranda **Paula Cristina Andrade Almeida**, minha Orientadora tutora, pela presença e orientação constantes, incentivo, convívio e amizade desenvolvida ao longo deste processo.
- ◆ Às Doutoradas **Edna Lucia Souza** e **Margarida Célia Lima Costa Neves**, e à Doutoranda **Junia Raquel Dutra Ferreira**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.
- ◆ À minha colega, **Larissa Fé Matos Galvão**, pela colaboração com a construção do banco de dados e a companhia durante este processo.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS	2
SIGLAS E ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. Asma	6
III.2. Rinite	7
III.3. Relação entre asma e rinite	9
IV. METODOLOGIA	11
IV.1. Desenho de estudo	11
IV.2. Critérios de inclusão	11
IV.3. Critérios de exclusão	11
IV.4. Variáveis	11
IV.5. Instrumentos	12
IV.6. Análise estatística	12
IV.7. Considerações éticas	13
V. RESULTADOS	14
VI. DISCUSSÃO	17
VII. CONCLUSÕES	20
VIII. SUMMARY	21
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
X. ANEXOS	27
Anexo I - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	27
Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	28

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Correlação entre %VEF ₁ ¹ e %PFIN ²	15
GRÁFICO 2. Correlação entre SNOT22 ³ e %PFIN	15

TABELAS

TABELA 1. Características demográficas e clínicas	14
TABELA 2. Relação entre gravidade de rinite com %PFIN e %VEF ₁	15

¹ Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

² Pico de Fluxo Inspiratório Nasal

³ *SinoNasal Outcome Test 22*

SIGLAS E ABREVIATURAS

ARIA: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*

CVF: Capacidade vital forçada

EPR-3: Expert Panel Report 3

GINA: *Global Initiative for Asthma*

PFIN: Pico de fluxo inspiratório nasal

SNOT22: *SinoNasal Outcome Test – 22*

SUS: Sistema Único de Saúde

UFBA: Universidade Federal da Bahia

VAI: Via aérea inferior

VAS: Via aérea superior

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE GRAVIDADE DE RINITE E OBSTRUÇÃO DAS VIAS AÉREAS INFERIORES EM PACIENTES COM ASMA

Fundamentação teórica e justificativa: Tem sido reconhecida a associação entre a gravidade da asma e a dificuldade do controle da doença em pacientes com rinite, porém não há estudos que comparem a limitação do fluxo aéreo de vias inferiores com medidas objetivas da gravidade da rinite (obstrução nasal). **Objetivos:** O objetivo principal consistiu em avaliar associação entre a obstrução brônquica (avaliada por meio do valor percentual do predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (%VEF₁) e alterações no pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN) em pacientes com asma grave. **Objetivos secundários:** analisar a relação entre limitação ao fluxo aéreo (%VEF₁) e classificação da gravidade de rinite conforme critérios da *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA); e estudar a associação entre PFIN e gravidade da rinite: (1) medida por meio da classificação da gravidade da Iniciativa ARIA; e (2) medida pelo *score* de questionário *SinoNasal Outcome Test 22* (SNOT22). **Metodologia:** Estudo de corte transversal, no qual foram selecionados pacientes com asma grave em acompanhamento regular pelo Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR). As variáveis colhidas no estudo foram: sexo; presença ou ausência de rinite; classificação de rinite; idade; altura; peso; %VEF₁; *score* SNOT22; PFIN. **Resultados:** Houve correlação estatisticamente significativa entre o %VEF₁ e %PFIN ($p = 0,004$). As relações entre a classificação de rinite com o %VEF₁ e com o %PFIN não foram estatisticamente significantes (valor de p igual a 0,67, em ambos os casos). A correlação, por meio do teste de Spearman, entre o %PFIN e o SNOT22 não foi estatisticamente significativa ($p = 0,908$). **Conclusões:** Houve correlação positiva e significativa entre obstrução de vias aéreas inferiores, avaliada pela espirometria (%VEF₁), e obstrução nasal, avaliada pelo pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN); todavia, a obstrução de vias aéreas inferiores (%VEF₁) não tem associação com a gravidade da rinite, avaliada pelos critérios da iniciativa ARIA, tampouco foi encontrada associação entre obstrução nasal (PFIN) e gravidade da rinite, nem houve correlação significativa entre obstrução nasal (PFIN) e o *score* do questionário SNOT22. **Palavras-chave:** 1. Asma; 2. Rinite; 3. Volume expiratório forçado; 4. Obstrução das vias respiratórias; 5. Obstrução nasal.

II. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Avaliar associação entre obstrução brônquica (avaliada por meio do valor percentual do predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (%VEF₁) e alterações no pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN) em pacientes com asma grave.

Objetivos secundários:

1. Analisar a relação existente entre limitação ao fluxo aéreo das vias aéreas inferiores (%VEF₁) e classificação da gravidade de rinite pela Iniciativa ARIA.
2. Estudar a associação entre PFIN e gravidade da rinite: (1) medida por meio da classificação de gravidade da ARIA; e (2) medida pelo *score* do questionário SNOT22.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA

III.1. Asma

O *Global Initiative for Asthma* (GINA) define a asma como uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas inferiores e com manifestações recorrentes de sibilos, dispneia, desconforto no peito e tosse, que variam de intensidade e ao longo do tempo, juntamente com variações na limitação do fluxo aéreo expiratório das vias aéreas inferiores (GINA, 2012).

O Ministério da Saúde, por meio do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS), contabilizou o total de 134.226 internações por asma no Brasil no ano de 2013, resultando em 697 óbitos, o que implica numa taxa de mortalidade de 0,52%. Esse dado revela uma taxa elevada de internações que poderiam ser evitadas, caso houvesse um maior controle da doença (DATASUS, 2014).

A limitação ao fluxo aéreo da vias aéreas inferiores é recorrente e pode ser explicada por alguns mecanismos fisiopatológicos: broncoconstrição; hiperresponsividade; edema; remodelamento da via aérea (EPR-3, 2007). A contração da musculatura lisa brônquica ocorre em resposta a diversas exposições, incluindo alérgenos, irritantes ou variações de temperatura e umidade. O microambiente inflamatório, com ação de diversas citocinas e células do sistema imune, levam ao quadro de edema da via aérea, hipersecreção de muco e acabam por determinar mudanças teciduais, como hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa. A hiperresponsividade, ou seja, uma resposta broncoconstritora exacerbada, ocorre devido a diversos fatores, incluindo intensidade da inflamação, disfunções neurais e mudanças estruturais. O remodelamento da via aérea ocorre por alterações estruturais, como hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa e das glândulas produtoras de muco, adelgaçamento da membrana basal, angiogênese e fibrose subepitelial, e estão associados com a perda progressiva da função pulmonar.

As ferramentas utilizadas para seu diagnóstico incluem história clínica, teste de função pulmonar (espirometria) e avaliações laboratoriais. O exame físico geralmente encontra-se dentro da normalidade, sendo a presença de sibilos, às vezes, constatada (GINA, 2012).

Fatores como o número de sintomas típicos que o paciente apresenta, gatilhos que desencadeiam crises, horário preferencial de acometimento (piores à noite ou ao acordar) e sua variação de acordo com intensidade fortalecem a ideia de que se trata de um paciente com asma (GINA, 2012).

A espirometria é um exame não invasivo no qual o paciente faz uma inspiração máxima seguida de uma expiração rápida e enérgica, fornecendo ao aparelho dados como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (%VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF). São feitas duas aferições, uma pré e outra pós uso de broncodilatador de ação rápida. Uma razão %VEF₁/CVF reduzida, juntamente com redução do %VEF₁, indicam doença obstrutiva. A doença obstrutiva combinada, como a reversibilidade após uso de broncodilatador (aumento $\geq 12\%$ e 200mL no VEF₁) confirmam o diagnóstico de asma, entre pacientes com quadro clínico sugestivo. Mas, valores normais de função pulmonar ou ausência de resposta ao broncodilatador não excluem este diagnóstico (Pellegrino et al., 2005).

O controle da asma requer um acompanhamento ambulatorial regular, com monitorização dos sintomas e da função pulmonar, controle das comorbidades e tratamento farmacológico efetivo nos casos de sintomas persistentes. Deve existir um processo de educação do paciente e da sua família quanto às condutas que devem ser tomadas para o controle da doença. Uma boa relação do asmático com os profissionais de saúde é fundamental, em especial a relação médico-paciente (EPR-3, 2007).

As principais drogas utilizadas no tratamento da asma são os corticoesteróides e os beta2-agonistas (de curta ou longa ação), ambos inalatórios, com mudança na associação entre os mesmos e dose diária de acordo com a gravidade e controle da doença. Corticoesteróides sistêmicos são usualmente utilizados apenas nas exacerbações (Fanta et al., 1983).

III.2. Rinite

Rinite pode ser definida como uma inflamação do epitélio nasal e é caracterizada por sintomas como rinorreia anterior e posterior, espirro, obstrução e prurido nasal. Esses sintomas acontecem durante dois ou mais dias consecutivos, por mais de uma

hora, na maior parte dos dias (International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis, 1994).

A rinite alérgica é classificada pela *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) de acordo com a intensidade e a duração dos sintomas em leve ou moderada/grave e intermitente ou persistente, respectivamente (Bousquet et al., 2008). O paciente apresenta rinite persistente caso os sintomas estejam presentes pelo menos 4 dias na semana em um período de 4 semanas. A rinite pode ser considerada moderada/grave quando os sintomas afetam diretamente a sua qualidade de vida, seja a qualidade do sono, capacidade de realizar atividades diárias (lazer, esporte), capacidade de trabalhar ou estudar, ou ainda quando os sintomas são muito incômodos.

O diagnóstico da rinite é, essencialmente, clínico. Número de sintomas que o paciente apresenta e a frequência são extremamente importantes. Ao exame físico é comum, principalmente em crianças, a presença de olheiras por má qualidade do sono e a presença de pregas transversais no nariz, causadas pelo ato de coçar o nariz de forma excessiva. À rinoscopia, a mucosa nasal do paciente com rinite alérgica geralmente se encontra edemaciada e com aspecto pálido, ao contrário da rinite não alérgica que se apresenta coloração normal e da rinite medicamentosa ou infecciosa que se apresenta eritematosa (Fletcher & Peden, 2014).

O pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN) mede o fluxo de ar em L/min que penetra na via aérea superior (VAS) durante inspiração rápida e forçada. É um método fácil e objetivo de avaliar obstrução da VAS, de baixo custo e com fácil mensuração. Demonstrou ter alta reprodutibilidade e estar fortemente relacionado com os sinais de rinite vistos por meio da rinoscopia (Starling-Schwanz et al., 2005). Além disso, mostrou-se confiável para detecção de alterações de natureza nasal com nível de significância aceitável, tanto por causas obstrutivas, quanto inflamatórias (Teixeira et al., 2011).

Outra ferramenta bastante utilizada na avaliação de pacientes com rinite é o questionário *SinoNasal Outcome Test – 22* (SNOT22) (Hopkins et al., 2009). Foi feita tradução, adaptação cultural e validação deste para a língua portuguesa (Kosugi et al., 2011). Este questionário avalia a qualidade de vida de pacientes com rinosinusite crônica, sendo composto por 22 questões, cada uma podendo ser avaliada pelo paciente

com nota de 0 a 5, variando, portanto, o *score* total de 0 a 110, sendo que maiores *scores* significam problemas maiores.

O tratamento da rinite alérgica deve considerar a gravidade e a duração da mesma. As drogas mais utilizadas são os corticoesteróides tópicos e os anti-histamínicos H1 seletivos de uso tópico ou oral, preferencialmente os de segunda geração, por promoverem menos efeitos colaterais. (Verster JC & Volkerts ER, 2004).

III.3. Relação entre asma e rinite

Asma e rinite alérgica frequentemente coexistem e podem representar um espectro da mesma doença (hipótese da via aérea única) (Raymond & Slavin, 2008). A maioria dos pacientes com asma apresenta rinite (75-90%), e parte considerável dos pacientes com rinite apresenta asma (10-40%) (Bousquet et al., 2010). Rinite também pode ser considerada um fator de risco para desenvolvimento de asma, como evidenciado por um importante estudo na Universidade de Brown, Estados Unidos. (Greisner et al., 2008). Além disso, estudos mostram maior gravidade da asma em pacientes que apresentam rinite e maior número de idas à emergência, assim como há, também, evidência de maior dificuldade de controle desta doença em indivíduos com rinite moderada/grave (Bousquet et al., 2005; Kocevar et al., 2005; Price et al., 2005; Thomas et al., 2005; Dixon et al., 2006)

O termo Síndrome Alérgica Crônica das Vias Aéreas tem sido usado na literatura para denotar a íntima relação existente entre asma e rinite (Grossman, 1997; Kapsali et al., 1997; Togias, 2000). Desse modo, algumas características, como o fato de os mesmos agentes (alérgenos, irritantes, anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da ciclooxygenase-1, infecções) serem responsáveis pela exacerbação das duas doenças o infiltrado celular e mediadores químicos inflamatórios serem os mesmos, haver hiperresponsividade da via aérea inferior (VAI) em indivíduos com rinite que não apresentam asma e haver muita semelhança histológica entre a VAS e VAI corroboram esse conceito (Ramsdale et al., 1985; Chanez et al., 1999; Bousquet et al., 2001; Malo & Chan-Yeung, 2001).

Apesar de na literatura estar bem fundamentada a associação da asma e a dificuldade no controle da doença em pacientes com rinite, há poucos estudos que comparem medidas objetivas da limitação do fluxo aéreo, expressa através do valor de

%VEF₁, com a classificação da gravidade de rinite pela Iniciativa ARIA e, especialmente, com PFIN, sendo este último um método objetivo de avaliar o grau de obstrução nasal e, conseqüentemente, um pior quadro da rinite.

O PFIN é o método objetivo mais simples para se avaliar gravidade do quadro de rinite, já que esta tem a obstrução nasal como um importante componente da sua sintomatologia e fisiopatologia. Como este método ainda não foi consagrado como forma de avaliação do quadro de rinite, torna-se pertinente estudá-lo mais. Desse modo, compará-lo com o score do questionário SNOT22, que avalia subjetivamente o quadro da doença, poderá, caso haja correlação, permitir que este método seja aplicado para a avaliação da gravidade da rinite.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Desenho de estudo

Estudo de corte transversal, no qual foram selecionados pacientes com asma grave cadastrados no ambulatório central de referência do Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) atendidos no período de fevereiro a outubro de 2013.

IV.2. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão do estudo foram: idade igual ou superior a 18 anos; ter sido cadastrado no ProAR entre o ano de 2003 e 2007; estar em acompanhamento ambulatorial regular nos últimos 6 meses; ter confirmação de asma na última consulta de acordo com critérios do GINA 2010 (GINA, 2010). Para ter sido cadastrado no ProAR, no período mencionado, era necessário ter um ou mais dos seguintes critérios, propostos pela GINA em 2002: sintomas diários, exacerbações frequentes, sintomas noturnos frequentes, limitação à atividades físicas ou $\%VEF_1 < 60\%$ (GINA, 2002).

IV.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles que apresentavam algum distúrbio cognitivo ou psiquiátrico, alterações radiológicas em área superior a 25% dos campos pulmonares ou alguma comorbidade relacionada à função respiratória, como: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); bronquiectasia; fibrose pulmonar difusa; hipertensão pulmonar; doença neuromuscular grave.

IV.4. Variáveis

Foram coletadas as seguintes variáveis categóricas: sexo; presença ou ausência de rinite, sendo esta classificada, caso presente, de acordo com critérios propostos pela Iniciativa ARIA. As variáveis quantitativas foram: idade, altura, peso, $\%VEF_1$, *score* SNOT22 e PFIN.

A classificação da gravidade da rinite foi feita por médicos e as outras variáveis foram coletadas por outros profissionais de saúde, todos previamente treinados, para

que houvesse uniformidade. Todos os dados e os exames foram realizados em um único dia e registrados em prontuário médico, sendo posteriormente transferidos para banco de dados eletrônico.

IV.5. Instrumentos

Para mensuração do %VEF₁, fisioterapeuta com certificação pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia utilizou o espirômetro Koko® (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA), seguindo o protocolo da *American Thoracic Society*, com padrões de normalidade para a população brasileira (Pereira, 2007). Os pacientes foram orientados a não tomarem a dose matinal da associação de corticóide inalatório e β₂ agonista de longa ação, por interferirem no resultado do exame. A mesma profissional utilizou o InCheck Nasal, da marca Clement Clarke, para mensuração do PFIN.

O questionário SNOT22 foi aplicado por profissionais de saúde treinados através da leitura em voz alta para os pacientes, já que um número significativo destes eram analfabetos, ou possuíam baixa escolaridade, impossibilitando a auto aplicação.

No momento da marcação ou confirmação da visita, caso o paciente relatasse apresentar ou ter apresentado nos últimos 30 dias alguma exacerbação da asma com necessidade do uso de corticoesteróides sistêmicos, infecção de via aérea superior ou inferior, a avaliação era adiada em um mês. Essa medida foi necessária, já que tais fatores podem alterar valores da espirometria e do PFIN, assim como influenciar diretamente o espectro de sintomas da asma e rinite, alterando, conseqüentemente a percepção do paciente em relação aos seus sintomas, expressado por meio do questionário SNOT22.

IV.6. Análise estatística

O estudo do objetivo principal foi feito a partir de correlação bivariada por meio do teste de Spearman entre o valor de %VEF₁ e %PFIN. O valor predito do PFIN foi expresso por meio da fórmula $PFIN_{MAX} = -137.7 - 22.5x + 1.7y$, sendo x o sexo (1 para feminino e 0 para masculino) e y a altura em centímetros (Wojnarowska et al., 2011). O %PFIN foi obtido dividindo-se o valor do PFIN mensurado pelo PFIN predito.

A associação da classificação de gravidade da rinite com o %VEF₁ e com o %PFIN foi feita por meio do teste de Kruskal-Wallis e a correlação entre %PFIN e score do SNOT22 por meio do teste não paramétrico de Spearman.

Pacientes que tiveram o PFIN menor que o PFIN predito foram classificados como pacientes que possuíam obstrução de VAS.

Foi utilizado o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 14.0, para armazenamento e análise dos dados. Utilizou-se médias, medianas e proporções para descrição de variáveis quantitativas, o teste do Chi² para associação de variáveis categóricas.

IV.7. Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelo CEP/MCO/UFBA através do Parecer/Resolução N° 099/2009 e através do Parecer/Resolução Aditiva N° 095/2012. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V. RESULTADOS

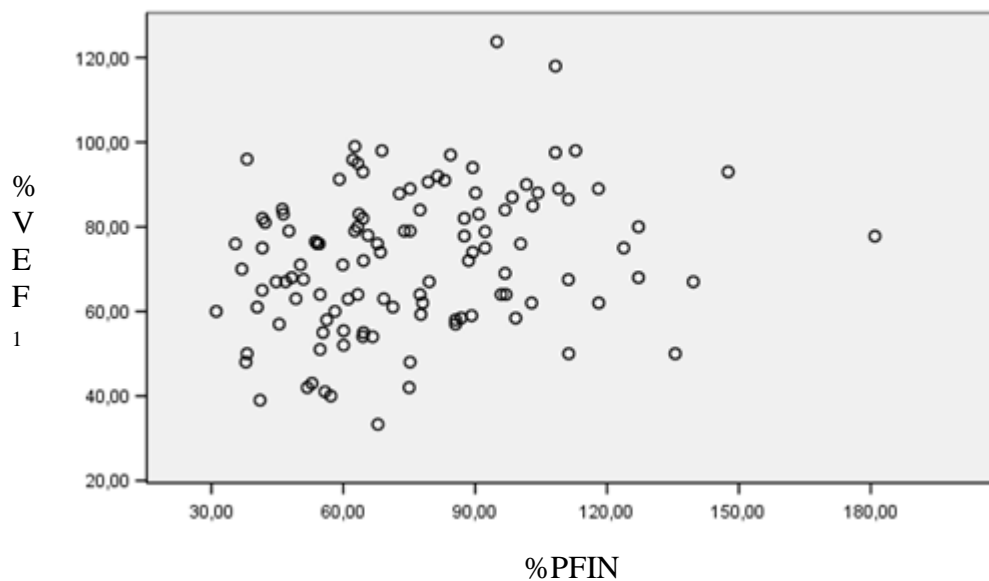
Um total de 115 pacientes foram avaliados entre fevereiro e outubro de 2013. Um paciente não teve o diagnóstico de rinite definido, portanto este foi excluído da análise que utilizasse esta categorização. A Tabela 1 descreve as características demográficas e clínicas da população estudada.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com asma grave

Sexo Feminino n (%)	99 (86)
Rinite n (%)	
Ausente	8 (7)
Presente	106 (92,2)
Sem diagnóstico	1 (0,8)
Classificação de Rinite n (%)	
Leve	59 (55,7)
Moderada/grave	47 (44,3)
Intermitente	83 (78,3)
Persistente	23 (21,7)
Obstrução de VAS n (%)	94 (81,7)
Idade m \pm dp	53,95 \pm 12,38
%VEF ₁ m \pm dp	72,37 \pm 16,84
PFIN m \pm dp	82,52 \pm 31,75
%PFIN m \pm dp	75,75 \pm 27,44
SNOT22 M (AI _{p25-p75})	37 \pm (17-51)

Valores representados em números absolutos (n), em proporções (%), médias (m) com valor do desvio-padrão (dp) ou medianas (M) com amplitude interquartil (AI) percentil 25 e percentil 75.

Houve correlação estatisticamente significativa entre o %VEF₁ e %PFIN, com valor de $p = 0,004$ e coeficiente de correlação igual a 0,265. O gráfico 1 de dispersão representa esta análise.

Gráfico 1. Correlação entre %VEF₁ e %PFIN.

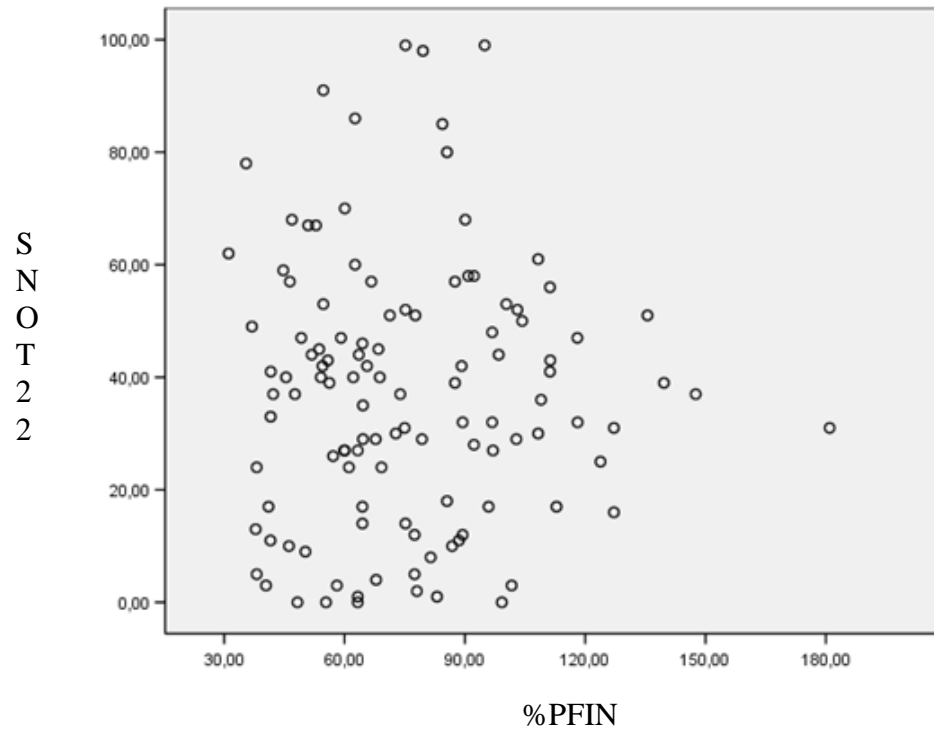
As relações entre a classificação de rinite com o %VEF₁ e com o %PFIN não foram estatisticamente significantes (valor de p igual a 0,67 e 0,663, respectivamente), conforme a tabela 2.

Tabela 2. Relação entre gravidade de rinite com %PFIN e %VEF₁.

	Rinite leve (n=59)	Rinite moderada/grave (n=47)	Valor de p
%PFIN	52,36	54,93	$p = 0,670$
%VEF ₁	52,34	54,96	$p = 0,663$

Teste de Kruskal-Wallis para comparação entre dois grupos.

A correlação, por meio do teste de Spearman, entre o %PFIN e o SNOT22 não foi estatisticamente significativa ($p = 0,908$), com coeficiente de correlação igual a 0,011. O gráfico 2 de dispersão representa esta análise.

Gráfico 2. Correlação entre SNOT22 e %PFIN.

VI. DISCUSSÃO

No presente estudo, houve predominância do sexo feminino em pacientes com asma, coincidindo com o encontrado em diversos estudos na literatura, inclusive em estudos multicêntricos (Weber et al., 2002; Abraham et al., 2003; Rowe et al., 2010). Alguns fatores, como a percepção dos sintomas e qualidade de vida mais valorizados pelas mulheres (havendo, desse modo, maior procura ao atendimento especializado), maior hiperresponsividade brônquica em resposta à gatilhos e a influência do ciclo menstrual e os hormônios envolvidos neste processo, apesar de não serem muito bem compreendidos, são apontados como possíveis determinantes para esta superioridade na prevalência (Abraham et al., 2003; Kynnyk et al., 2011).

Apesar da maioria dos pacientes com asma ter um bom prognóstico, observa-se maior obstrução da via aérea inferior ao longo do tempo, mesmo com tratamento otimizado (Ulrik, 1999; McFadden, 2000; Reed, 2006). Dessa forma, é de se esperar maior prevalência de indivíduos de meia idade entre portadores de asma grave, como observado neste estudo.

Assim como na literatura, onde estudos apontam prevalência de rinite em pacientes com asma de até 90% (Linneberg et al., 2002; Bousquet et al., 2001; Bugiani et al., 2005; Cruz et al., 2007)., foi encontrada alta frequência de rinite crônica (93%) entre os pacientes com asma grave neste estudo.

Uma correlação positiva entre obstrução de via aérea superior e inferior, pôde ser estabelecida através da relação entre o %VEF₁ e %PFIN com significância estatística ($p = 0,004$). Dessa forma, observou-se que um indivíduo que apresenta maior obstrução nasal tem alta probabilidade de também ter uma obstrução de via aérea inferior significativa e vice versa, corroborando com a necessidade do tratamento (unificado da via aérea) e atenção com essa relação na prática clínica (Cruz et al., 2007).

Não houve significância estatística entre a classificação de gravidade de rinite e o %PFIN ($p = 0,670$). Sendo assim, àqueles que apresentam baixo %PFIN não necessariamente têm uma rinite com sintomas mais intensos ou de difícil controle. A possível limitação para este resultado é o fato do PFIN ser capaz de avaliar somente a obstrução da VAS, ou seja, somente um dos 4 principais sintomas desta doença.

A gravidade de rinite também não se mostrou associada à obstrução de VAI ($p = 0,663$). Na literatura está bem fundamentado que a rinite e, principalmente, o fato de ela ser moderada/grave, aumenta o número de idas à emergência por exacerbação da asma, dificulta o seu controle e aumenta a gravidade da mesma (Bousquet et al., 2005; Price et al., 2005; Sazonov et al., 2005; Ponte et al., 2008). No entanto, diversos estudos mostram que o valor do %VEF₁ não é uma boa ferramenta isolada para avaliação do controle, principalmente devido a possibilidade de remodelamento, mais expressivo em pacientes com asma grave (Teeter & Bleeker, 1998; Aburuz et al., 2005). Um importante artigo de revisão, que avaliou a correlação existente entre o %VEF₁ e os sintomas apresentados, mostrou que a maioria dos trabalhos não obteve significância estatística (StÅHL, 2000). Curiosamente, estudo recente revelou que grave obstrução da via aérea inferior está fracamente relacionada com a percepção do paciente de sintomas noturnos, relacionados ao exercício, à hiper-responsividade brônquica e a intensidade dos mesmos, assim como também observou que obstrução leve só obteve significância em relação à presença de sibilos (van der Wiel et al., 2014).

Houve uma fraca correlação da obstrução nasal com o *score* do SNOT22 ($p = 0,908$). Há limitação no nosso estudo referente ao fato deste questionário abranger perguntas que vão muito além dos sintomas associados à obstrução nasal, como tosse, tontura, dor de ouvido, entre outros, não relacionados diretamente à rinite, assim como questões relacionadas à qualidade de vida do paciente. Desse modo, esse não foi um resultado fora de expectativas.

Embora o PFIN não tenha sido significativo nas correlações com a gravidade de rinite ou na pior qualidade de vida do paciente, ao se comparar com o SNOT22, é um método que acrescenta informações clínicas importantes do paciente, por ser um método objetivo para se estimar a intensidade da obstrução nasal. Ao mesmo tempo, se mostrou como instrumento com significativa correlação com obstrução de VAI. Isso pode levar a uma modificação na prática clínica diária, com maior atenção para obstrução nasal em pacientes asmáticos graves ambulatoriais, para que evitem pioras de função pulmonar.

Como principal limitação do estudo, pode-se citar o fato de os resultados serem válidos apenas para pacientes com asma grave. Mais estudos, preferencialmente multicêntricos, com populações maiores e que incluam pacientes com diferentes

gravidades de asma devem ser realizados. Outra limitação se refere ao fato do valor predito para o PFIN não ter sido estimado de acordo com parâmetros para a população brasileira.

VII. CONCLUSÕES

1. Houve correlação positiva e significativa entre obstrução de vias aéreas inferiores, avaliada pela espirometria (%VEF₁), e obstrução nasal, avaliada pelo pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN);
2. A obstrução de vias aéreas inferiores (%VEF₁) não teve associação com a gravidade da rinite, avaliada pelos critérios da iniciativa ARIA;
3. Não houve associação entre obstrução nasal (PFIN) e gravidade da rinite;
4. Não houve correlação significativa entre obstrução nasal (PFIN) com *score* do questionário SNOT22.

VIII. SUMMARY

TITLE: EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE SEVERITY OF RHINITIS AND LOWER AIRWAY OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH ASTHMA

Introduction: In the literature, it is well reasoned the association between asthma severity and difficulty of disease control in patients with rhinitis but there is a lack of studies that compare the airflow limitation of lower airways with the severity of rhinitis (nasal obstruction), especially through the peak nasal inspiratory flow (PNIF).

Objectives: The main objective was to assess the association between airflow limitation in the lower airways (using the percentage of the predicted forced expiratory volume in one second (FEV₁%) and changes in PNIF in patients with severe asthma. Secondary objectives: analyze the relationship between airflow limitation (FEV₁%) and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) classification of severity of rhinitis and to study the association between PNIF and severity of rhinitis: (1) measured by ARIA classification of severity of rhinitis (2) measured by the score of SinoNasal Outcome Test 22 (SNOT22) questionnaire. **Methods:** Cross-sectional study with patients with severe asthma in regular follow up by the *Programa para Controle da Asma na Bahia* (ProAR). **Results:** There was a statistically significant correlation between FEV₁% and PNIF% ($p = 0.004$). The relationships between the classification of rhinitis with FEV₁% and with the % PNIF were not statistically significant (p -value equal to 0.67 and 0.663, respectively). The correlation, using the Spearman test, between PNIF% and SNOT22 was not statistically significant ($p = 0.908$). **Discussion:** An individual who has greater nasal obstruction has a high probability of also having a significant obstruction and lower airway vice versa, confirming the need for treatment (unified airway) and attention to this relationship in clinical practice. **Conclusions:** There is a positive and significant correlation between lower airway obstruction assessed by spirometry (FEV₁%), and nasal obstruction, assessed by peak nasal inspiratory flow (PNIF); The lower airway obstruction (FEV₁%) has no association with the severity of rhinitis by ARIA classification; No association between nasal obstruction (PNIF) and severity of rhinitis; There is no significant correlation between nasal obstruction (PNIF) and score of SNOT22 questionnaire.

Keywords: 1. Asthma; 2. Rhinitis; 3. Forced expiratory volume; 4. Airway obstruction; 5. Nasal obstruction.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham B, AJM, Barreiro E., Bel E.H.D., Bousquet J., Castellsagud J., Chanez P., Dahién B., Dahién S.E., Dews N., Djukanovic R., Fabbri L.M., Folkerts G., Gaga M., Gratziau C., Holgate S.T., Howarth P.H., Johnston S.L., Kanniss F. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2003;22(3):470-7.
2. Aburuz S, McElnay J, Gamble J, Millership J, Heaney L. Relationship Between Lung Function and Asthma Symptoms in Patients with Difficult to Control Asthma. *Journal of Asthma*. 2005;42(10):859-64.
3. Bousquet J. Global Initiative for Asthma (GINA) and its objectives. *Clinical & Experimental Allergy*. 2000;30:2-5.
4. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(6):723-7.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63:8-160.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
7. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(3):466-76.
8. Bugiani M, Carosso A, Migliore E, Piccioni P, Corsico A, Olivieri M, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy*. 2005;60(2):165-70.
9. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, et al. Comparison between Nasal and Bronchial Inflammation in Asthmatic and Control Subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(2):588-95.

10. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy*. 2007;62 Suppl 84:1-41.
11. DATASUS. Informações epidemiológicas de morbidade e mortalidade [Internet]. 2014 [cited september]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>.
12. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130(2):429-35.
13. Dor-Wojnarowska A, Rabski M, Fal AM, Liebhart J, Panaszek B, Samolinski B. [An attempt to estimate potentially useful parameters to evaluate the normal range of nasal peak inspiratory flow]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2011;79(5):320-5.
14. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
15. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER, Jr. Glucocorticoids in acute asthma. A critical controlled trial. *The American journal of medicine*. 1983;74(5):845-51.
16. Fletcher R, Peden D. An overview of rhinitis. UpToDate [Internet]. 2014 09 Sep 2014. Available from: http://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-rhinitis?source=search_result&search=rinite&selectedTitle=1~150.
17. Global Initiative for Asthma (GINA) 2002. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Bethesda: Global Initiative for Asthma. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
18. Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Bethesda: Global Initiative for Asthma. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
19. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Bethesda: Global Initiative for Asthma. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
20. Greisner WA, Settipane RJ, Settipane GA. Co-Existence of Asthma and Allergic Rhinitis: A 23-Year Follow-Up Study of College Students. *Allergy and Asthma Proceedings*. 1998;19(4):185-8.
21. Grossman J. One airway, one disease. *Chest*. 1997;111(2 Suppl):11S-6S.

22. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical Otolaryngology*. 2009;34(5):447-54.
23. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(19 Suppl):1-34.
24. Juniper EF, O'byrne PM, Guyatt Gh, Ferrie Pj, King Dr. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal*. 1999;14(4):902-7.
25. Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VMGd, Cursino MMP, Mendes Neto JA, Gregório LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2011;77:663-9.
26. Kynnyk JA, Mastronarde JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011;17(1):6-11.
27. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study*. *Allergy*. 2002;57(11):1048-52.
28. Malo J-L, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(3):317-28.
29. McFadden Jr ER. Natural history of chronic asthma and its long-term effects on pulmonary function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;105(2, Part 2):S535-S9.
30. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948-68.
31. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33:397-406.
32. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*. 2008;63(5):564-9.
33. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(3):282-7.

34. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(3):282-7.
35. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1985;75(5):573-7.
36. Reed CE. The natural history of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(3):543-8; quiz 9-50.
37. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, Stenstrom R, Mackey D, Stiell IG, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2010;17(1):25-30.
38. Sazonov Kocevar V, Thomas J, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy*. 2005;60(3):338-42.
39. Sazonov Kocevar V, Thomas J, 3rd, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy*. 2005;60(3):338-42.
40. Slavin RG. The upper and lower airways: The epidemiological and pathophysiological connection. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2008;29(6):553-6.
41. StÅHL E. Correlation between objective measures of airway calibre and clinical symptoms in asthma: a systematic review of clinical studies. *Respiratory Medicine*. 2000;94(8):735-41.
42. Starling-Schwanz R, Peake HL, Salome CM, Toelle BG, Ng KW, Marks GB, et al. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis. *Allergy*. 2005;60(6):795-800.
43. T Kapsali EH, F Diemer, A Togias. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99:S 138.
44. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest*. 1998;113(2):272-7.
45. Teixeira RU, Zappellini CE, Alves FS, da Costa EA. Peak nasal inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2011;77(4):473-80.

46. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-Related Health Care Resource Use Among Asthmatic Children With and Without Concomitant Allergic Rhinitis. *Pediatrics*. 2005;115(1):129-34.
47. Togias AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(5 Suppl):S247-50.
48. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *The European respiratory journal*. 1999;13(4):904-18.
49. van der Wiel E, Postma DS, van der Molen T, Schiphof-Godart L, ten Hacken NHT, van den Berge M. Effects of small airway dysfunction on the clinical expression of asthma: a focus on asthma symptoms and bronchial hyper-responsiveness. *Allergy*. 2014:n/a-n/a.
50. Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2004;92(3):294-303; quiz -5, 55.
51. Weber EJ, Silverman RA, Callaham ML, Pollack Jr CV, Woodruff PG, Clark S, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *The American journal of medicine*. 2002;113(5):371-8.

ANEXO I : Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
 IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Augusto Viana, s/nº, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1.º andar
 Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia telefax.: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepemco.ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 095/2012

Para análise e deliberação deste Institucional o Professor, Doutor **Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**, Pesquisador Responsável pelo **Projeto de Pesquisa** intitulado **“Fatores de Risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”** aprovado em 14 de Abril de 2010 através do Parecer/Resolução N.º 099/2009, encaminhou, em 10 de Dezembro de 2012, os **“Procedimentos Operacionais Padrão do Biorrepositório do Projeto; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pessoas com asma, versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012 com alterações marcadas; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pessoas sem asma versão VI, datado de 06 de Novembro de 2012 com alterações marcadas”**.

Inexistindo nas referidas proposições conflitos administrativo, processual e ético que contra-indiquem a conseqüente execução da pesquisa, fica a mesma **aprovada** por esta Instância.

Salvador, 18 de Dezembro de 2012.

Professor, Doutor, Eduardo Martins Netto
 Coordenador CEP/MCO/UFBA

Observação importante. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução Aditiva e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

ANEXO II : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”

Você está sendo convidado (a) para participar do estudo “**Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave**” cujo objetivo é estudar a asma grave e identificar os fatores pessoais e do ambiente que podem contribuir para esta forma da doença. Iremos investigar ainda possíveis sinais indicadores da asma grave, que possam servir como guias para o seu diagnóstico e tratamento. Por meio deste estudo poderemos obter resultados que contribuam para a prevenção e o controle da asma grave. A sua participação é voluntária e antes de decidir se irá ou não participar é importante que você entenda por que a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, dedique algum tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes. Nos pergunte se houver qualquer coisa que não está clara ou se você precisar de mais informações. Utilize o tempo que for necessário para decidir se deseja participar do estudo. Se você decidir participar e depois se arrepender, não há nenhum problema.

Procedimentos do Estudo:

Você está sendo convidado pela equipe de pesquisadores do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Gostaríamos de obter informações referentes à sua saúde prévia e atual. Você responderá a questionários para avaliação de saúde mental, controle da asma, qualidade de vida, padrão nutricional, exposição à fumaça do cigarro, sintomas de problemas no nariz e seios da face, depressão, sintomas de doença do refluxo gastro-esofágico e sonolência. Você realizará espirometria (exame do sopro), teste alérgico (pressão com estilete plástico sobre a pele) e exame da sua urina para obtermos informações a respeito do seu contato com fumaça de cigarro. Além disto, gostaríamos de fazer uma consulta médica, consulta com um dentista (para avaliação bucal e dentária) e avaliação laboratorial (exames de sangue, urina e fezes). Serão colhidos cerca de 60 ml de sangue (mais ou menos uma xícara das de cafezinho) para a realização de vários exames para avaliar a sua saúde e investigar alterações que possam orientar a prevenção e o tratamento da asma. A critério médico, poderá ser solicitada uma radiografia do tórax, uma citologia nasal ou uma tomografia computadorizada do tórax, para avaliar melhor os seus pulmões, e um eletrocardiograma para avaliar o seu coração. Do sangue colhido, uma parte será usada para estudos de genes que impliquem em risco para asma grave. Examinaremos a frequência de variações dos genes para tentar identificar características genéticas que predisõem à asma grave. Os genes investigados incluirão os que relacionam-se com inflamação e alergia (genes HLADTB1, IL-4R, IL-13, IL-33 e CD14), ou fragilidade epitelial (da pele e das mucosas) (ADRB2), potencialmente importantes para a asma. Outros genes importantes podem ser analisados para alcançarmos o objetivo do trabalho. Buscaremos adicionalmente a identificação de variações genéticas que nos informem sobre os seus antepassados para estudar se existe uma tendência relacionada com sua origem étnica (racial) predominante. As amostras de sangue para os estudos genéticos serão enviadas para a Universidade Johns Hopkins, nos Estados Unidos da América, onde serão avaliadas pela equipe da Professora Kathleen Barnes, uma das maiores autoridades mundiais em genética da asma, que tem colaborado conosco na investigação de fatores de risco para asma há 7 anos. Você pode decidir se deseja ou não ser informado sobre os resultados dos seus exames, inclusive dos estudos genéticos. A coleta de sangue pode ser repetida uma segunda vez, se houver algum problema com os resultados dos seus exames que necessite de esclarecimento. Outra pequena parte do

sangue colhido será centrifugado para separar o soro, que vai ser guardado em um freezer de ultra baixa temperatura (-70°C) por muitos anos. Assim, poderemos fazer novos exames futuramente de acordo com a necessidade para esclarecimentos adicionais. Os pesquisadores assumem o compromisso de lhe repassar todas as informações sobre a sua avaliação e solicitar o seu consentimento para novos exames não previstos, no futuro, se esta for a sua opção. O prontuário médico contendo as suas informações será mantido no ProAR, em arquivo confidencial, ao qual não será permitido acesso de terceiros. Todos os seus exames encaminhados para fora do ProAR serão identificados por um código específico para impedir a sua identificação por outras pessoas. Poderá ser realizada também uma avaliação da inflamação dos seus brônquios e pulmões, por meio de escarro colhido após uma nebulização com soro hipertônico (água e sal) e lavagem do nariz com soro comum. Poderá ser necessária uma visita para avaliação do ar do ambiente em que você mora, obtido por meio de equipamento que irá coletar amostras do ar em sua casa.

Segurança dos procedimentos e eventual desconforto:

A experiência prévia indica que os exames aos quais você será submetido são seguros. Durante a realização do teste alérgico cutâneo você poderá apresentar coceira no braço. Muito raramente a reação pode se espalhar pelo corpo. Na realização da espirometria (exame do sopro) você poderá ter um desconforto no peito e tosse. Durante a coleta de sangue você poderá sentir dor no local. Algumas pessoas, ao sentir dor ou ver o sangue podem desmaiar. Mais raramente pode ocorrer uma inflamação no local em que houve a penetração da agulha. Durante a nebulização para indução de escarro você poderá tossir, ter chiado e falta de ar. Durante a lavagem nasal com soro você pode engasgar e tossir. Todos os sintomas descritos são transitórios e você estará sendo acompanhado pela equipe de médicos e pesquisadores durante todos os momentos. A aplicação de questionários pode ser demorada e cansativa. Alguma pergunta pode ser difícil de responder ou lhe deixar encabulado(a). Você pode se recusar a responder a qualquer uma delas.

Voluntariedade e Proteção Individual:

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se quiser participar, deverá assinar este formulário e manter uma cópia com você. Se você mudar de idéia durante a pesquisa, poderá sair a qualquer momento. Sua decisão não comprometerá, em hipótese alguma, o cuidado e atenção que você recebe da equipe de saúde da UFBA. As suas despesas de transporte e alimentação relacionadas à participação neste projeto serão reembolsadas. Será assegurada a todos os participantes deste projeto de pesquisa a assistência e o acompanhamento aos problemas de saúde relacionados à asma, bem como a quaisquer problemas decorrentes dos procedimentos realizados no estudo, nas unidades do Sistema Único de Saúde que participam do projeto (Centro de Saúde Carlos Gomes, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos e Hospital Especializado Octávio Mangabeira). Ademais, está prevista indenização por parte da instituição responsável pelo desenvolvimento do projeto (Universidade Federal da Bahia) no caso de qualquer dano decorrente dos procedimentos da pesquisa.

Confidencialidade e Controle:

Sua participação neste estudo será estritamente confidencial. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação. Se você, a qualquer momento, tiver mais alguma dúvida relacionada ao estudo, favor contatar o **Dr. Álvaro A. Cruz, Tel.: 3013-8462**. Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana (CEP) da MCO-UFBA, coordenado pelo Professor Eduardo Martins Netto e situado na Maternidade Climério de Oliveira – Rua do Limoeiro, 137 Nazaré, Salvador – BA. Cabe ao CEP acompanhar a realização do estudo por meio de relatórios

periódicos e eventuais visitas no sentido de zelar pelo cumprimento das leis brasileiras que regulamentam a realização de pesquisa em seres humanos. Se você tiver alguma dúvida ou queixa pode dirigir-se ao CEP pessoalmente ou fazer contato pelo telefone: **71 3283-9275**.

Consentimento:

Antes de assinar este documento, eu fui suficientemente informado (a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os perigos, o armazenamento de material para análises futuras e os benefícios que podem ocorrer quando eu estiver participando da pesquisa. Eu sei que posso desistir de participar a qualquer momento. Aceito participar voluntariamente da pesquisa.

Data Assinatura do Paciente ou Representante Legal Nome do Paciente

Data Assinatura da Testemunha Nome da Testemunha

Data Assinatura do Investigador Nome do Investigador

Autorização para armazenamento de amostras
Conforme resolução CNS 441 de 12 de maio de 2011

Por favor, leia cuidadosamente as declarações abaixo e pense sobre a sua escolha:

A permissão para que as amostras do seu sangue seja guardada é voluntária. Você pode decidir em ter ou não as amostras armazenadas para avaliações futuras e ainda assim participar desse ou de qualquer outro estudo.

Se você decidir agora que suas amostras podem ser armazenadas para estudos futuros, você pode mudar de opinião a qualquer momento. Você deverá, apenas, entrar em contato com o médico coordenador do estudo, Dr Álvaro Cruz, 3013-8462 ou com a enfermeira do estudo, Enfa. Juliana Viana, e informar que você não quer mais que suas amostras sejam usadas para estudos futuros e assim suas amostras não mais serão usadas.

Suas amostras de sangue somente serão usadas em estudos aprovados pelos órgãos regulatórios apropriados, incluindo Comitê de Ética em Pesquisa e o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, e também após você ter lido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, a cada estudo que for realizado, para que você autorize o uso das amostras de seu sangue.

1. Após ler e entender as condições descritas acima, Eu concordo que o material não utilizado das minhas amostras de sangue armazenada sejam utilizados para pesquisas relacionadas a biomarcadores e endofenotipos da asma grave.

() Sim () Não

2. Após ler e entender as as condições descritas acima, Eu concordo que um tubo de 9mL de sangue será coletado a mais, com o propósito de ser centrifugado e armazenado em forma de soro para ser utilizado em pesquisas futuras relacionadas a biomarcadores e endofenotipos da asma grave.

() Sim () Não
