

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

CLÁUDIA RIBEIRO DE ANDRADE

**ASMA E RINITE ALÉRGICA:
PREVALÊNCIA DA COMORBIDADE, VALORES DE
REFERÊNCIA DO PICO DO FLUXO INSPIRATÓRIO
NASAL E TRATAMENTO UNIFICADO VIA
INALAÇÃO NASAL EXCLUSIVA**

Belo Horizonte
2009

CLÁUDIA RIBEIRO DE ANDRADE

**ASMA E RINITE ALÉRGICA:
PREVALÊNCIA DA COMORBIDADE, VALORES DE
REFERÊNCIA DO PICO DO FLUXO INSPIRATÓRIO
NASAL E TRATAMENTO UNIFICADO VIA
INALAÇÃO NASAL EXCLUSIVA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos – UFMG.

Coorientador: Prof. José Miguel Chatkin – PUC RS.

Belo Horizonte

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora

Prof^a Heloísa Maria Murgel Starling

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Joel Alves Lamounier

Vice-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador: Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof^a Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof^a Maria Cândida Ferrerez Bouzada Viana

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof^a. Regina Lunardi Rocha

Gustavo Sena Sousa (Rep. Discente – Titular)

Para Virgílio e Daisy, meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos, pela paciência, motivação, competência, disponibilidade e tantos ensinamentos. Obrigada também por me incentivar, desde os tempos da Especialização em Pneumologia Pediátrica, a trilhar os caminhos da pesquisa e da docência.

Ao Prof. José Miguel Chatkin e a todos da equipe de pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Prof^a. Jussara Fiterman, Dr^a. Fabiana Kahan, Dr. Oswaldo Luiz Fontoura Carpes, Dr^a. Daniela Blanco, Dr. Gustavo Chatkin, Dr. Leandro Fritscher e, especialmente, à enfermeira Noris Coimbra Scaglia, que contribuíram com tanta seriedade e competência no “braço” gaúcho da tese. Muito obrigada pela atenção, ensinamentos e gentileza dispensados.

Ao colega e amigo Prof. Cássio da Cunha Ibiapina, exemplo de competência, generosidade e versatilidade. Muito obrigada pelas ricas contribuições, pelo bom humor, motivação e apoio em todas as etapas deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), pelo financiamento parcial do projeto “Inalação nasal de corticoide inalatório (CI) e broncodilatador β -2 agonista de ação duradoura na asma e rinite alérgica”, processo 476127/2007-6, fundamental para a execução deste trabalho.

Ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação - Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo apoio financeiro na execução da presente tese, especialmente no estudo colaborativo entre a UFMG e a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Às amigas Prof^a. Cristina Alvim e Prof^a. Laura Lasmar, Dr^a. Alessandra Gazire, Dr^a. Geralda Magela Calazans. A Pneumologia Pediátrica tem me proporcionado muitas alegrias, entre elas a oportunidade de trabalhar e aprender com vocês.

Aos Prof. Antonio Carlos Toledo e Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart pela disponibilidade em me ensinar mais um pouco de estatística.

Aos acadêmicos de Medicina Arthur Drummond, Deivison Vilaça, Jader Lúcio, Kelly Juliana Batista Ramos, Mona Lisa Trindade Mariano, Antonio Adolfo Mendes Gontijo, João Gabriel Matos, Flávia Gontijo, Daniela Tasca Diniz, Felipe Gomes Machado, Gabriela Maciel Cardoso, Antônio Flávio Rodrigues, Artur Leandro Faria, Bruno Santos Soares, Fábio Fucks Miranda. Um trabalho como este não seria possível sem a valiosa ajuda de vocês.

A todos os pacientes, pais, avós, tias, meninada das escolas, professores e diretores, que contribuíram com tanta generosidade e alegria para a realização desta tese.

A minha querida e saudosa avó Maria. Sua fé em Deus, simplicidade e amor pela família sempre foram inspirações para mim, especialmente nas horas difíceis.

Aos meus queridos pais e meus irmãos Sérgio, Adriana e Ricardo, pelo apoio e carinho de sempre.

Ao querido Flávio, pela calma e sabedoria que o acompanham desde menino. Muito obrigada por entender tão bem que horas e horas da nossa convivência foram sacrificadas para eu ficar concentrada na árdua tarefa de colocar em palavras um pouco de ciência.

“A vida é mutirão de todos.
Por todos remexida e temperada.”

João Guimarães Rosa

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a tese será apresentada sob a forma de cinco artigos:

Artigo 1. Comorbidade asma e rinite alérgica: estudo transversal em adolescentes de 13 a 14 anos. Artigo publicado no *Primary Care Respiratory Journal*, 2008; 17:222-5.

Artigo 2. Valores de referência do pico do fluxo inspiratório nasal em crianças e adolescentes.

Artigo 3. Fração exalada do óxido nítrico no diagnóstico e monitoramento de crianças e adolescentes com asma.

Artigo 4. Doença unificada, abordagem unificada: tratando rinite alérgica e asma com inalação nasal de propionato de fluticasona.

Artigo 5. Asma e rinite alérgica persistentes: inalação nasal *versus* inalação oral de corticoide inalatório e β_2 -agonista de ação duradoura.

LISTA DE ABREVIATURAS

ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CFC	Clorofluorcarbono
CI	Corticoides inalatórios
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa
CVF	Capacidade vital forçada
dB	Decibel
DP	Desvio-padrão
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da manobra de capacidade vital forçada
FeNO	Fração exalada do óxido nítrico
GARD	<i>Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HFA	Hidrofluoralcano
IC	Intervalo de confiança
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
iNOS	Sintase do óxido nítrico
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
NAPA	<i>Nasal Area Distance Acquisition Program</i>
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PFE	Pico do fluxo expiratório
PFIN	Pico do fluxo inspiratório nasal
ppb	Partes por bilhão
PUC-RS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RA	Rinite alérgica
SME	Secretaria Municipal de Educação

TCA

Teste de Controle de Asma

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais

VEF₁

Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Efeito da hiperpneia oral com ar frio no volume expiratório forçado no primeiro segundo (A) e na resistência nasal (B).....	16
FIGURA 2 - Imuno-histoquímica para interleucina 5 de um fragmento de biópsia nasal de um paciente com rinite alérgica 24 horas após broncoprovocação.....	17
FIGURA 3 - Ilustração esquemática de três possíveis mecanismos de comunicação entre as vias aéreas e a medula óssea após a exposição aos alérgenos.....	20
FIGURA 4 - Cintilografia pulmonar em gama-câmara com ^{99m} tecnécio fitato inalado pelo nariz através de espaçador conectado à máscara facial.....	23
FIGURA 5 - Espaçador valvulado equipado com a peça nasal.....	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 História da linha de pesquisa: tratamento unificado rinite alérgica e asma...	13
1.2 Aspectos epidemiológicos.....	14
1.3 Aspectos morfológicos.....	15
1.4 Aspectos fisiológicos.....	15
1.5 Aspectos anatomopatológicos.....	17
1.6 Evidências fisiopatológicas.....	18
1.7 Evidências clínicas.....	20
Referências.....	27
2 ARTIGO 1 - COMORBIDADE ASMA E RINITE ALÉRGICA: ESTUDO TRANSVERSAL EM ADOLESCENTES DE 13 A 14 ANOS.....	31
Referências.....	38
3 ARTIGO 2 - VALORES DE REFERÊNCIA DO PICO DO FLUXO INSPIRATÓRIO NASAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	40
Referências.....	56
4 ARTIGO 3 - FRAÇÃO EXALADA DO ÓXIDO NÍTRICO NO DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DA ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	58
Referências.....	70
5 ARTIGO 4 – DOENÇA UNIFICADA, ABORDAGEM UNIFICADA: TRATANDO RINITE ALÉRGICA E ASMA COM INALAÇÃO NASAL DE PROPIONATO DE FLUTICASONA.....	73
Referências.....	91
6 ARTIGO 5 - ASMA E RINITE ALÉRGICA PERSISTENTES: INALAÇÃO NASAL <i>VERSUS</i> INALAÇÃO ORAL DE CORTICOIDE INALATÓRIO E β_2 - AGONISTA DE AÇÃO DURADOURA.....	95
Referências.....	114
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	117
ANEXOS E APÊNDICES.....	119

1 INTRODUÇÃO

1.1 História da linha de pesquisa: tratamento unificado rinite alérgica e asma

Rinite alérgica e asma são doenças de elevada prevalência e morbidade, reconhecidas como problemas mundiais de saúde pública^{1,2}.

A literatura tem registrado várias semelhanças entre ambas quanto aos aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos, fisiopatológicos e clínicos, reforçando a hipótese de que se trata de uma síndrome inflamatória que acomete as vias aéreas^{3,4}.

Até cerca de 20 anos atrás, rinite alérgica e asma eram abordadas de forma fragmentada, embora na Antiguidade alguns relatos remetessem à ideia de integração entre elas. No século II, Claudius Galenus definiu o nariz como um “instrumento respiratório”. Alguns textos islâmicos, no século IX, descreveram as doenças alérgicas, no entanto, foi a partir do século XIX que as descrições aumentaram no compasso da industrialização dos países ocidentais².

Apenas no final do século XX o conceito de “uma via aérea, uma doença”³ se fortaleceu em decorrência de uma série de investigações sobre as semelhanças, diferenças e inter-relações entre rinite alérgica e asma.

Esse corpo de evidências culminou com a iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)^{1,5}. O documento tem como objetivo atualizar os profissionais de saúde em relação aos conhecimentos sobre a rinite alérgica, destacando as abordagens diagnósticas, terapêuticas e profiláticas simultâneas e integradas das vias aéreas, baseadas em evidências¹. O ARIA traz em seu nome e premissa a ênfase na necessidade de tratar a rinite alérgica no paciente asmático e vice-versa¹ e recomenda que, em países em desenvolvimento, o acesso ao tratamento da rinite seja incluído nos programas de manejo da asma.

Nesta introdução serão abordadas as semelhanças, diferenças e inter-relações entre rinite alérgica e asma, considerando os aspectos epidemiológicos, morfológicos, anatomopatológicos, fisiopatológicos e clínicos.

Além disso, será relatado como o reconhecimento da associação rinite alérgica e asma aliado à necessidade de enfrentar desafios vividos pelo Programa

“Criança que Chia” culminou com a linha de pesquisa sobre o tratamento unificado. Finalmente, serão apresentados os estudos originados da linha de pesquisa e as lacunas que ainda precisam ser preenchidas.

1.2 Aspectos epidemiológicos

As evidências epidemiológicas da associação entre rinite alérgica e asma foram identificadas principalmente em estudos ambulatoriais, que notificam taxas de prevalência da rinite alérgica em asmáticos que variam de 30 a 90%⁶⁻⁹. Em um estudo realizado em Ancara, Turquia, 68,8% das 369 crianças e adolescentes entre três e 16 anos com asma apresentavam rinite alérgica⁶. Achados semelhantes foram descritos por Sichletidis *et al.*, na Grécia, em um estudo transversal no qual se verificou que 69% das crianças com asma também apresentavam rinite alérgica⁸. Por outro lado, a prevalência de asma em pacientes com rinite alérgica chega a 40%¹ e tem aumentado². A literatura é escassa em relação à prevalência da comorbidade asma e rinite alérgica em estudos de base populacional. Em Belo Horizonte, entre os adolescentes de 13 e 14 anos com sintomas de asma, a prevalência de sintomas de rinite alérgica foi de 46,8%, ou seja, 8,4% do total de participantes¹⁰. Solé *et al.* verificaram que na cidade de São Paulo, 42% dos adolescentes que relatavam sintomas de asma também relataram sintomas compatíveis com rinite alérgica¹¹.

Na população pediátrica, embora alguns estudos informem que os sintomas de rinite alérgica antecedam os da asma, a literatura ainda é conflitante. Kapsali *et al.* ressaltaram que em 72% dos adolescentes com rinite alérgica e asma, os sintomas da rinite iniciaram-se antes ou concomitantemente aos da asma¹². No Japão, a prevalência de sintomas persistentes de rinite alérgica em 107 crianças com asma foi de 82,2% e a idade média do início de asma e rinite foi semelhante, 3,2 e quatro anos de idade, respectivamente¹³. Segundo Kulig *et al.*, em lactentes e pré-escolares os sintomas das vias aéreas inferiores frequentemente apareceram antes dos sintomas nasais¹⁴.

Outro aspecto epidemiológico de destaque é que asma e rinite compartilham fatores de risco semelhantes e que a rinite alérgica é fator de risco para asma^{1,2}. Um estudo realizado pelo grupo de Wright *et al.* (1994) mostrou que

rinite alérgica em lactentes estava associada ao risco dobrado de desenvolvimento de asma aos 11 anos de idade¹⁵.

Ademais, sabe-se que pacientes com rinite persistente moderada e grave têm maior probabilidade de ter asma do que aqueles com rinite intermitente ou persistente leve¹⁶.

1.3 Aspectos morfológicos

As semelhanças histológicas entre a mucosa nasal e brônquica são muitas. Ambas são revestidas pelo epitélio pseudoestratificado colunar, rico em tecido linfoide, com células ciliadas sobre a membrana basal. Na submucosa há vasos, glândulas mucosas, fibroblastos, algumas células inflamatórias e terminações nervosas. Mas também há diferenças. A mucosa nasal é ricamente vascularizada por capilares, que na vigência de processos inflamatórios causam edema e, conseqüentemente, obstrução nasal. Por outro lado, a musculatura lisa é ausente no nariz e presente na traqueia, brônquios e bronquíolos e sua contração é um dos fatores que levam à obstrução das vias aéreas, observada na asma¹⁷. Além disso, nariz e brônquios têm diferentes origens embrionárias¹⁸.

1.4 Aspectos fisiológicos

Várias características fisiológicas contribuem para a integração do trato respiratório¹⁹⁻²². Mc Lane *et al.* avaliaram a influência da hiperpneia oral sob ar frio nas vias aéreas superiores e inferiores em 22 pacientes com asma, usando a medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da resistência nasal²⁰. Os pesquisadores constataram que a inalação oral causou a redução do VEF₁ e o aumento da resistência nasal medida pela rinomanometria, sugerindo que a transferência de calor nas vias aéreas inferiores influencia a função nasal, indicando a resposta integrada entre ambas.

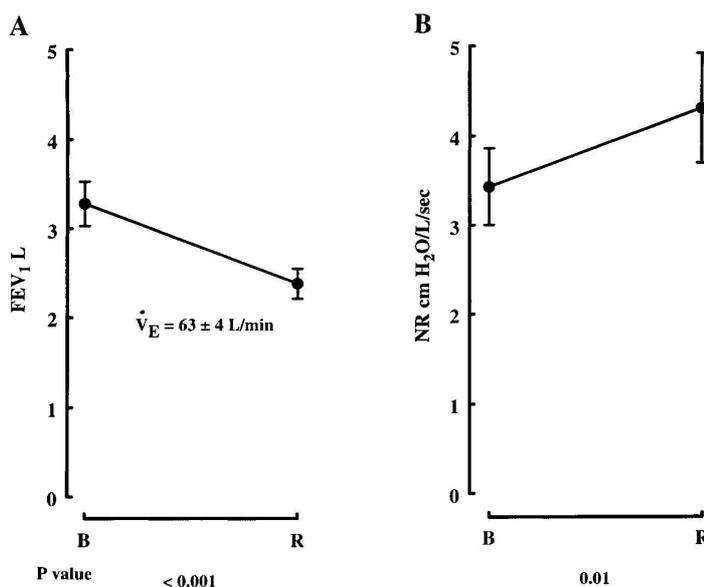


FIGURA 1 - Efeito da hiperpneia oral com ar frio no volume expiratório forçado no primeiro segundo (A) e na resistência nasal (B).

Fonte: McLane *et al.* (2000)²⁰.

Os pontos são as médias e as barras correspondem ao desvio-padrão. B significa valores basais e R significa resposta à hiperpneia.

Achados concordantes foram destacados recentemente por Hanes *et al.*, ao avaliarem se as vias aéreas superiores de pacientes com asma e rinite alérgica apresentavam mais anormalidades após exposição ao ar frio quando comparados com pacientes com rinite alérgica apenas²¹. Os pesquisadores enfatizaram que no grupo com asma e rinite alérgica os sintomas nasais e os níveis de histamina e lisozima no lavado nasal foram mais altos do que nos pacientes com rinite alérgica sem asma após a exposição ao ar frio.

Outro fator que contribui na resposta integrada é a inervação das vias aéreas e o sistema nervoso central²². É sabido que a atividade neural desempenha papel importante no desencadeamento dos sintomas alérgicos como espirros, tosse e prurido nasal. Os mecanismos fisiológicos envolvem o sistema nervoso autônomo e são induzidos por alérgenos, no entanto, ainda não são totalmente esclarecidos. Os mediadores são liberados no local da inflamação alérgica e levam o estímulo aferente para o sistema nervoso central que, por sua vez, causa alteração da atividade reflexa. Em suma, a exposição ao alérgeno na

mucosa nasal pode causar alterações nas vias aéreas inferiores, e vice-versa, mediadas pelo sistema nervoso autônomo.

1.5 Aspectos anatomopatológicos

Na rinite alérgica e na asma, o padrão inflamatório observado nas mucosas nasal e brônquica é semelhante, caracterizado por infiltrado de eosinófilos, mastócitos, linfócitos T e vários mediadores inflamatórios²³⁻²⁶.

Os achados de biópsias nasais e brônquicas fortalecem a hipótese da estreita integração entre rinite alérgica e asma. Em pacientes com rinite alérgica, sem sintomas de asma, a mucosa brônquica altera-se na presença de estímulos nasais e vice-versa.

Braunstahl *et al.*, ao estudarem oito pacientes com rinite alérgica sem asma e oito controles, salientaram que, após a broncoprovocação, os pacientes apresentaram aumento do número de eosinófilos nas mucosas nasal e brônquica e redução da função pulmonar em relação aos controles²⁷. A FIG. 2 ilustra a imuno-histoquímica para identificação de interleucina 5, que guarda estreita relação com eosinofilia, no epitélio nasal.

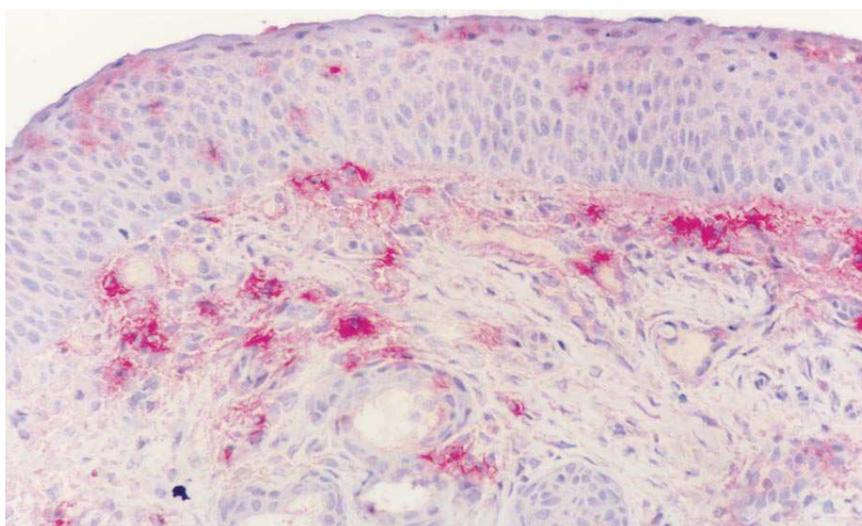


FIGURA 2 – Imuno-histoquímica para interleucina 5 de um fragmento de biópsia nasal de um paciente com rinite alérgica 24 horas após broncoprovocação.

O mesmo grupo realizou um estudo avaliando se a provocação nasal com alérgenos causava alterações nas mucosas nasal e brônquica em pacientes com rinite alérgica sem asma²⁸. Participaram nove pacientes e nove controles. As biópsias foram realizadas antes e após 24 horas da provocação nasal. Os pesquisadores perceberam que a provocação nasal causou influxo de eosinófilos no epitélio nasal, na lâmina própria e no epitélio brônquico nos pacientes com rinite alérgica em relação aos controles.

O achado de infiltrado eosinofílico na mucosa nasal em pacientes com asma sem rinite alérgica também é relatado^{23,29}. Gaga *et al.*²³ realizaram biópsias nasais em pacientes com asma sem rinite, com asma e rinite e em controles hígidos. Os resultados mostraram que o número de eosinófilos nos fragmentos da biópsia nasal foi maior nos pacientes com asma em comparação com os controles. Além disso, não foram detectadas diferenças entre o número de eosinófilos entre os pacientes asmáticos com e sem rinite alérgica. Por sua vez, Magalhães Simões *et al.* descreveram o encontro de eosinófilos em todo o trato respiratório, incluindo a mucosa nasal, em 10 pacientes que faleceram devido à asma e que não apresentavam sintomas de rinite²⁹.

Além disso, Chanez *et al.* encontraram que em pacientes controlados, com asma persistente e rinite alérgica, o espessamento da membrana basal e a infiltração eosinofílica não foram diferentes na mucosa nasal e brônquica³⁰.

1.6 Evidências fisiopatológicas

Do ponto de vista fisiopatológico, chama a atenção o achado de hiper-responsividade brônquica em pacientes com rinite alérgica sem sintomas de asma³¹. Outro aspecto relevante foi descrito recentemente por Ciprandi *et al.*, ao estudarem 392 pacientes com rinite alérgica, sem asma³². Os autores realizaram provas de função pulmonar nesses pacientes e constataram que 12,8% apresentaram valores de $VEF_1 < 80\%$.

Outra contribuição fisiopatológica que estreita a conexão entre a via aérea superior e a inferior é a participação de vários mediadores como interleucinas, especialmente a IL-5, histamina e o óxido nítrico (NO) na resposta inflamatória da asma e da rinite alérgica. O NO encontra-se bastante elevado nas

narinas e seios paranasais em relação às vias aéreas inferiores³³. A molécula participa de uma série de reações no trato respiratório, é considerada um marcador da inflamação eosinofílica e está elevada em pacientes com asma^{33,34}. A elevação dos níveis da fração exalada do óxido nítrico (FeNO) em pacientes com rinite alérgica sem asma^{26,36} reforça as inter-relações entre asma e rinite e a hipótese de que o óxido nítrico pode ser um dos responsáveis pela ligação entre ambas³⁵.

Para avaliar essa questão, Lopuhaä *et al.* compararam a alteração nos valores da FeNO após exposição aos alérgenos em pacientes com asma e outros com rinite alérgica sem asma. Participaram do estudo 52 pacientes, sendo 26 com diagnóstico de asma e 26 com rinite alérgica. Os pesquisadores notaram que, à admissão, os valores da FeNO nos portadores de rinite alérgica eram inferiores aos daqueles com asma, no entanto, após a exposição aos alérgenos, a FeNO foi semelhante nos dois grupos²⁶. Achados concordantes foram descritos no trabalho de Marcucci *et al.*, estudiosos das semelhanças fisiopatológicas entre rinite alérgica e asma³⁶. A equipe avaliou 14 crianças com rinite alérgica, 15 crianças com rinite alérgica e asma e 10 controles quanto à alteração nos marcadores inflamatórios no escarro, valores da FeNO e espirometria após provocação nasal alérgeno-específica. Os autores concluíram que houve aumento da proteína catiônica eosinofílica no escarro e da FeNO nos pacientes com rinite alérgica e naqueles com a associação asma e rinite alérgica, quando comparados com o grupo-controle.

Outro aspecto de destaque acerca da integração entre as vias aéreas inferiores e superiores é a participação da medula óssea na inflamação alérgica. As evidências mostram que, em resposta à exposição ao alérgeno nas vias aéreas, os genitores na medula óssea proliferam e se diferenciam, levando ao aumento do número de eosinófilos, que, por sua vez, são recrutados para as mucosas do trato respiratório, conforme ilustrado na FIG. 3³⁷. Essas observações sugerem que ocorre uma sinalização entre os pulmões e a medula óssea e corroboram a ideia de que a alergia é uma doença sistêmica.

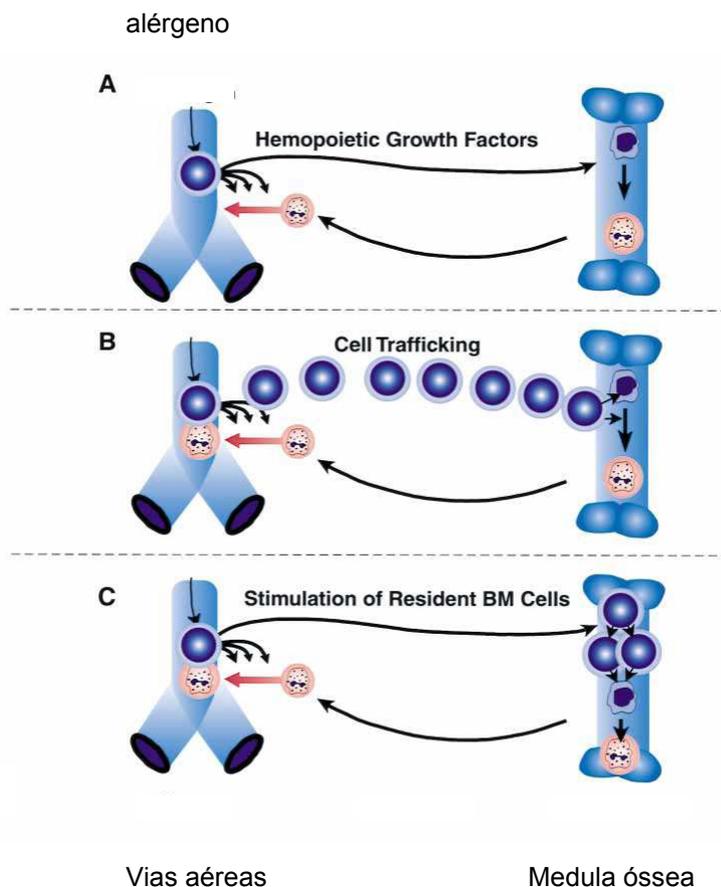


FIGURA 3 - Ilustração esquemática de três possíveis mecanismos de comunicação entre as vias aéreas e a medula óssea após a exposição aos alérgenos.

A: efeito hematopoiético direto de mediadores liberados na circulação; **B:** migração de linfócitos T provenientes das vias aéreas e subsequente liberação de mediadores hematopoiéticos e **C:** liberação local de mediadores em resposta a sinais de fatores de crescimento de colônia (incluindo alérgenos).

Fonte: Inman (2000)³⁷.

1.7 Evidências clínicas

Está demonstrado que a rinite alérgica não tratada dificulta o controle da asma^{38,39}, contribuindo para o aumento nas exacerbações e no consumo de medicamentos utilizados na asma⁴⁰.

Sazonov Kocevar *et al.* acompanharam 2.961 crianças com passado de internações por asma e encontraram que o risco de readmissões entre os

asmáticos com rinite alérgica foi 1,72 vez mais elevado do que nos não-asmáticos e a rinite alérgica foi preditiva de maior número de dias de internação/ano entre asmáticos⁴⁰. Por outro lado, o tratamento da rinite alérgica proporciona melhora da asma, conforme relatado em estudos que observaram redução das taxas de hospitalização ou visitas a serviços de emergência em pacientes com asma e rinite alérgica que receberam corticoide intranasal^{41,42}. Durham *et al.* avaliaram 21 crianças com asma e rinite e informaram que o corticoide intranasal reduziu a hiper-responsividade brônquica e tem efeito sinérgico com o corticoide inalado no controle da asma⁴³.

Esse volume de evidências resultou na iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), publicada em 2001⁵ e atualizada em 2008¹. O ARIA destaca as abordagens simultâneas e integradas das vias aéreas, baseadas em evidências¹. Segundo o Prof. Jean Bousquet⁵, coordenador do ARIA, “nos pacientes com asma e rinite alérgica, a administração dos medicamentos deve ser nasal e brônquica” e alertou que “[...] os problemas da administração dual são a adição de efeitos adversos e a redução da adesão ao tratamento [...]”

Antes da primeira publicação do ARIA, várias iniciativas de programas de asma na rede pública existiam no Brasil, mas a rinite ainda não era abordada satisfatoriamente. O Programa “Criança que Chia” da Prefeitura de Belo Horizonte em parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) teve início em 1996 e foi estruturado com o objetivo de prestar assistência às crianças e adolescentes com asma. Pioneiro no Brasil, pretendia fortalecer o vínculo entre pacientes e a rede básica de saúde, orientar os pacientes e familiares, garantir o fornecimento da terapia inalatória e, conseqüentemente, reduzir as internações, atendimentos de urgência por asma e, principalmente, reduzir o dano psicossocial causado pela doença.

A cooperação técnico-científica firmada entre o grupo de pneumologia pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG e a Prefeitura foi fundamental para o planejamento, implantação, definição de protocolos, padronização de tratamento e a capacitação dos profissionais de saúde que atuavam na rede.

Desde 1996 até 2008, cerca de 30.000 pacientes menores 15 anos de idade foram inscritos no programa, cujo impacto positivo tornou-se evidente. Em 2005, observou-se redução de 75% das internações e 85% de procura nas urgências entre as crianças acompanhadas⁴⁴. Além disso, segundo o DATASUS,

em Belo Horizonte, entre 2000 e 2007, houve queda de 62% nas taxas de internação por pneumonia e asma em pacientes de até 14 anos.

Após 12 anos de implantação do programa, o cenário da assistência pública à criança e ao adolescente com asma se modificou na cidade. A melhora da asma foi evidente, mas, uma vez que a doença passou a ser controlada, os sintomas da rinite alérgica, antes mascarados pela gravidade da asma, passaram a se destacar e incomodar pacientes, familiares e profissionais de saúde. Depoimentos de mães como “o que incomoda agora é o nariz”, “melhorou a chieira, mas o nariz está péssimo!” e de alguns pneumologistas pediátricos como “o problema é a rinite” expressam bem essa realidade. Era necessário procurar uma saída.

O desafio de conciliar as recomendações científicas no contexto do Programa “Criança que Chia” com as limitações de recursos financeiros para disponibilizar os medicamentos necessários ao tratamento da rinite foi o principal mote para o início da linha de pesquisa, que deu continuidade na parceria entre a UFMG e a Prefeitura.

Partindo de observações clínicas e das evidências científicas que apontavam a unicidade das vias aéreas, a avaliação da efetividade do tratamento unificado da asma e da rinite alérgica foi iniciada. Em 1999, começaram as primeiras verificações clínicas em alguns pacientes. Como os resultados foram satisfatórios, posteriormente partiu-se para a investigação da deposição pulmonar de radioisótopo inalado pelo nariz através da máscara facial acoplada ao espaçador. A cintilografia pulmonar em gama-câmara confirmou os achados das observações clínicas ao mostrar que o radioisótopo depositava-se em maior quantidade no nariz e distribuía-se homogeneamente nos pulmões, conforme ilustrado na FIG. 4.

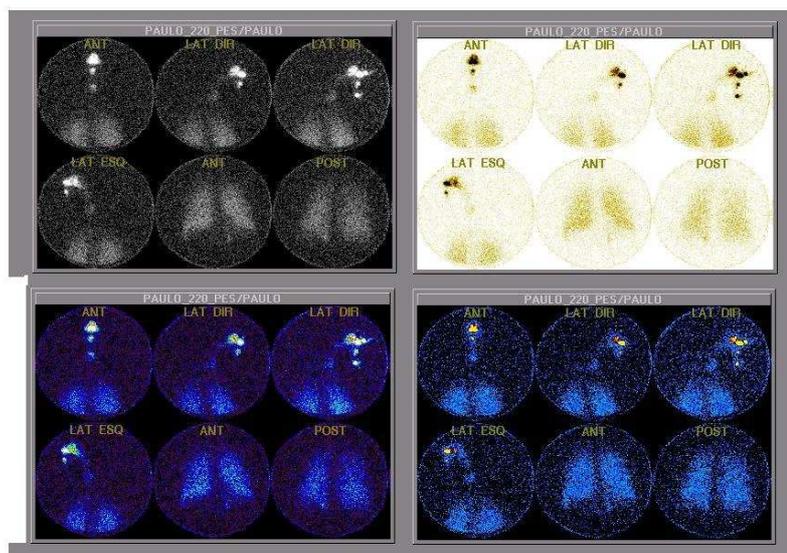


FIGURA 4 - Cintilografia pulmonar em gama-câmara com ^{99m}Tc tecnécio fitato inalado pelo nariz através de espaçador conectado à máscara facial.

Fonte: cedida pelo Professor Paulo Camargos.

Esses achados impulsionaram o primeiro estudo, quase experimental, randomizado, controlado que avaliou 40 pacientes entre sete e 15 anos de idade, com asma persistente controlada e rinite alérgica persistente não tratada (Seminário ministrado pelo Professor Paulo Camargos concurso para Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFMG, dados não publicados, agosto 2002). Para a avaliação dos pacientes, foram utilizados o escore clínico para rinite proposto por Wilson e o escore proposto por Rosier para a asma. Para a avaliação funcional da rinite e da asma, foram utilizados, respectivamente, a medida do pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN) e do pico do fluxo expiratório (PFE). No grupo experimental foi mantida a dose de beclometasona, mínima de 500 μg por dia, porém a droga foi administrada com espaçador conectado à máscara facial. No grupo-comparação, os pacientes usaram 200 μg por dia de beclometasona intranasal e a beclometasona aerossol oral para asma, cuja dose também foi mantida e administrada com espaçador conectado a bocal. Os pacientes foram tratados por 45 dias, sendo avaliados clínica e funcionalmente a cada duas semanas.

Nesse estudo não foram referidas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos à admissão e no decorrer do tratamento em relação aos escores clínicos da asma e da rinite, assim como nos valores do PFE e do PFIN. Os dois grupos apresentaram melhora clínica e funcional evidente da rinite alérgica e mantiveram-se controlados em relação à asma. Além disso, o custo do tratamento do grupo experimental foi 45% inferior ao do tratamento convencional. Ou seja, os resultados sugeriram que a estratégia unificada tinha relações custo-efetividade e risco-benefício vantajosas que poderiam impactar na saúde pública. Assim, forneceram elementos suficientes para os dois estudos que sucederam a eles.

No primeiro, realizado em 2003, tese de doutorado da Prof^a. Mary Elizabeth Rodrigues, foram avaliados 75 pacientes; desses, 38 receberam dipropionato de beclometasona com o propelente clorofluorcarbono (CFC) por via nasal exclusiva⁴⁵. O grupo-controle utilizou, para tratamento da rinite, a beclometasona na apresentação aquosa nasal e beclometasona aerossol oral para o tratamento da asma. Os pacientes foram tratados por oito semanas e avaliados a cada duas semanas. Como no estudo quase experimental, não foram registradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao escore clínico da rinite e os valores do PFIN. Além disso, os grupos foram semelhantes em relação à gravidade da asma, não sendo observada piora clínica e funcional no grupo que utilizou a inalação nasal.

Após a realização desse ensaio clínico, o grupo de pneumologia pediátrica tomou conhecimento do estudo conduzido por Pedersen *et al.*, que poucos anos antes haviam pensado no tratamento unificado e obtiveram resultados que revelaram a eficácia da inalação nasal. Os pesquisadores avaliaram 24 crianças com asma e rinite alérgica que utilizaram budesonida inalada pelas narinas através de uma peça nasal especificamente elaborada para o estudo, acoplada ao espaçador, conforme apresentado na FIG. 5. Os resultados mostraram que o grupo que usou a inalação nasal teve melhora da asma e da rinite em relação ao grupo que utilizou placebo⁴⁶.

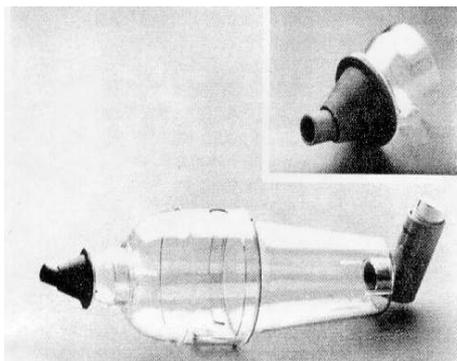


FIGURA 5- Espaçador valvulado equipado com a peça nasal.

Os resultados do estudo conduzido pelo grupo de pneumologia da UFMG proporcionaram o início incipiente do tratamento unificado nos pacientes cadastrados no Programa “Criança que Chia” atendidos por alguns pneumologistas pediátricos, minimizando, em parte, os transtornos causados pela ausência dos corticoides intranasais.

De qualquer forma, era necessário consolidar a linha de pesquisa, dessa vez utilizando a via nasal exclusiva como tratamento de primeira intenção. Além disso, pretendia-se avaliar a fluticasona com propelente hidrofluoralcano (HFA), e não o CFC, considerando-se que, pelo protocolo de Kyoto, o propelente CFC seria substituído pelo HFA e que poderia haver diferenças entre ambos em relação à deposição pulmonar dos medicamentos. Assim, o segundo estudo foi realizado em 2005 compondo a tese de doutorado do Prof. Cássio da Cunha Ibiapina. Nesse estudo foram recrutados 60 pacientes com asma não controlada e rinite alérgica, virgens de tratamento. A droga administrada foi o propionato de fluticasona HFA por oito semanas⁴⁷. O grupo de intervenção recebeu a fluticasona por oito semanas via inalação nasal e o grupo-comparação recebeu o mesmo medicamento por inalação oral e soro fisiológico 0,9% nas narinas. Após as oito semanas, iniciou-se o período de *washout*, de duas semanas de duração, para o tratamento da rinite alérgica, com suspensão de inalação nasal de fluticasona no grupo-intervenção e do soro fisiológico nas narinas no grupo-comparação. A partir daí, ambos os grupos tiveram a asma tratada com inalação oral. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes em relação à asma, no entanto, aqueles que receberam inalação nasal apresentaram melhora significativa nos escores de rinite e nas medidas seriadas do PFIN. Além disso,

após o *washout* constatou-se piora clínica da rinite, verificada pelo aumento estatisticamente significativo no escore clínico no grupo experimental e aumento discreto no grupo-comparação. Ou seja, a rinite foi controlada enquanto os pacientes inalaram a fluticasona via inalação nasal exclusiva, confirmando as descobertas anteriores de que o medicamento depositava-se nas narinas. Os resultados reforçaram os achados prévios de que a inalação nasal do corticoide pode controlar a comorbidade rinite alérgica e asma com custo significativamente inferior ao do tratamento convencional.

Os dois estudos foram publicados em periódicos internacionais e abriram a perspectiva de viabilizar um tratamento eficaz, mais simples e econômico e que atendesse à demanda de locais com recursos financeiros limitados. A partir daí, um número cada vez maior de pacientes cadastrados no Programa “Criança que Chia” passou a ser tratado dessa forma. Segundo a pneumologista pediátrica do Posto de Atendimento Médico Padre Eustáquio, Dr^a. Alessandra Gazire, o tratamento via inalação nasal exclusiva “deu um alento”, pois havia pacientes com asma não controlada e era preciso fazer alguma coisa. Os familiares não tinham condições financeiras de adquirir o corticoide intranasal. A alternativa de tratar através da inalação nasal exclusiva trouxe mais tranquilidade, uma vez que “a medicação estava ali, à mão, sem precisar de recurso adicional”.

A linha de pesquisa requer continuidade na tentativa de avançar na análise da efetividade do tratamento unificado e preencher algumas lacunas ainda existentes. Uma delas é conhecer a estimativa da prevalência de pacientes com a comorbidade rinite alérgica e asma residentes em Belo Horizonte para conhecer a magnitude do problema na cidade.

Outra lacuna é o aprimoramento das medidas objetivas de avaliação da rinite alérgica, a saber, o pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN). Nos três estudos que avaliaram a inalação nasal exclusiva que antecederam o presente estudo, os valores absolutos do PFIN foram utilizados porque até então não há, na literatura, valores de referência para o PFIN para escolares e adolescentes. Da mesma forma que se dispõe de valores de referência para o PFE e as medidas espirométricas, úteis na asma, a obtenção dos valores de referência para o PFIN poderá aperfeiçoar a avaliação dos pacientes com rinite alérgica.

Atualmente, boa parte dos ensaios clínicos que acompanham pacientes com asma inclui nos parâmetros objetivos de avaliação a medida da FeNO, pela facilidade de ser medida, ser reprodutível, estar elevada nos pacientes com asma, reduzir-se com o tratamento e, principalmente, por ser um marcador da inflamação das vias aéreas. Estudar o comportamento da FeNO em pacientes tratados via inalação nasal exclusiva é a terceira lacuna. Espera-se que a FeNO aprimore a avaliação da efetividade dessa estratégia.

Até então, a inalação nasal exclusiva não foi comparada com o tratamento convencional para rinite alérgica em pacientes virgens de tratamento tanto de asma quanto para rinite. A realização de um estudo que compare essas possibilidades e que utilize medida sofisticada de avaliação da rinite alérgica, a saber, a rinometria acústica, é a quarta lacuna a ser preenchida.

Finalmente, ainda é desconhecida a efetividade da inalação nasal exclusiva em pacientes em uso de corticoide inalatório com necessidade da associação do corticoide e β_2 -agonista de ação duradoura, inalados pelo nariz.

Este estudo tem como objetivo preencher essas cinco lacunas supracitadas e tem enfoque na avaliação objetiva do processo inflamatório característico da asma. Espera-se, assim, aprofundar a análise desta estratégia terapêutica para ambas as condições.

Referências

- 1- ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT ON ASTHMA (ARIA). Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) **Allergy**; v.63 (suppl 86):p.8-160, 2008.
- 2- GROSSMAN, J. One airway, one disease. **Chest**; v.111: p.11S-16S, 1997.
- 3- TOGIAS, A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. **J Allergy Clin Immunol**; v.111: p.1171-83, 2003.
- 4- LEYNAERT, B. *et al.* Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. **J Allergy Clin Immunol**; v.106(5 Suppl): p.S201-5, 2000.
- 5- BOUSQUET, J.; Van CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N. ARIA Workshop Report. **J Allergy Clin Immunol**; v.108(5s): p.147-234, 2000.

- 6- KOCABAS, C.N. *et al.* Burden of rhinitis in children with asthma. **Pediatr Pulmonol**; v.40: p.235-40, 2005.
- 7- GURKAN, F. *et al.* Asthmatic children and risk factors at a province in the southeast of Turkey. **Allergol Immunopathol (Madr)**; v.30: p.25-9, 2002.
- 8- SICHLETIDIS, L. *et al.* The prevalence of allergic asthma and rhinitis in children of Polichni, Thessaloniki. **Allergol Immunopathol (Madr)**; v.32: p.59-63, 2004.
- 9- CRUZ, A.A. The “united airways” require an holistic approach to management. **Allergy**; v.60: p.871-74, 2005.
- 10- ANDRADE, C.R. *et al.* Asthma and allergic rhinitis co-morbidity: a cross sectional questionnaire study on adolescents aged 13-14 years. **Primary Care Resp J**; v.17: p.222-5, 2008.
- 11- SOLÉ, D. *et al.* Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? **Pediatr Allergy Immunol**; v.16, n.2: p.121-5, 2005.
- 12- KAPSALI, T.; HOROWITZ, E.; TOGIAS, A. Rhinitis is a ubiquitous in allergic asthmatics. **J Allergy Clin Immunol**; v.99:S138, 1997.
- 13- MASUDA, S. *et al.* Nasal symptoms in children with bronchial asthma. **J Allergy Clin Immunol**; v.111: p.S138, 2003.
- 14- KULIG, M. *et al.* Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. **J Allergy Clin Immunol**; v.106: p.832–9, 2000.
- 15- WRIGHT, A.L. *et al.* Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. **Pediatrics**; v.94: p.895–901, 1994.
- 16- BOUSQUET, J. *et al.* Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. **Clin Exp Allergy**; v.35: p.728–32, 2005.
- 17- BAROODY, F.; CANNING, B. Comparative anatomy of the nasal and tracheal/ bronchial airways. *In*: CORREN, J. *et al.* (editors). **Upper and lower respiratory disease lung biology in health and disease**, v.181. NY: Marcel Dekker; p.1–53, 2004.
- 18- SIMONS, F.E. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. **J Allergy Clin Immunol**; v.104: p.534–40, 1999.
- 19- KAY, A.B. T-cells in allergy and anergy. **Allergy**; v.54(Suppl. 56): p.29–30, 1999.
- 20- McLANE, M.L. *et al.* Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. **J Appl Physiol**; v.88: p.1043-50, 2000.

- 21- HANES, L.S. *et al.* Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone. **Clin Exp Allergy**; v.36: p.26-31, 2006.
- 22- UNDEM, B.J. *et al.* Neural integration and allergic disease. **J Allergy Clin Immunol**; v.106: p.S213-20, 2000.
- 23- GAGA, M. *et al.* Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. **Clin Exp Allergy**; v.30: p.663–669, 2000.
- 24- HUMBERT, M. *et al.* The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. **Immunol Today**; v.20: p.528-33, 1999.
- 25- KAY, A.B. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. **N Engl J Med**; v.344: p.109–113, 2001.
- 26- LOPUHAÄ, C.E. *et al.* Similar levels of nitric oxide in exhaled air in non-asthmatic rhinitis and asthma after bronchial allergen challenge. **Allergy**; v.58: p.300-5, 2003.
- 27- BRAUNSTAHL, G.J. *et al.* Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. **Am J Respir Crit Care Med**; v.161: p.2051-7, 2000.
- 28- BRAUNSTAHL, G.J. *et al.* Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. **J Allergy Clin Immunol**; v.107: p.469-76, 2001.
- 29- MAGALHÃES SIMÕES, S. *et al.* Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. **Clin Exp Allergy**; v.35: p.602-11, 2005.
- 30- CHANEZ, P. *et al.* Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. **Am J Respir Crit Care Med**; v.159: p.588-95, 1999.
- 31- RAMSDALE, E.H. *et al.* Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. **J Allergy Clin Immunol**; v.75: p.573-7, 1985.
- 32- CIPRANDI, G.; CIRILLO, I.; PISTORIO, A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. **Allergy**; v.63: p.255-60, 2008.
- 33- CHATKIN, J.M. *et al.* Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. **J Pneumol**; v.26: p.36-43, 2000.
- 34- ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. **Am J Respir Crit Care Med**; v.171: p.912-30, 2005.

- 35- DJUPESLAND, P.G. *et al.* Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. **Am J Otolaryngol**; v.22: p.19-32, 2001.
- 36- MARCUCCI, F. *et al.* Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: an age and allergen exposure-related phenomenon. **Respir Med**; v.101: p.1600-8, 2007.
- 37- INMAN, M.D. Bone marrow events in animal models of allergic inflammation and hyperresponsiveness. **J Allergy Clin Immunol**; v.106(5 Suppl): p.S235-41, 2000.
- 38- CORREN, J. The rhinitis-asthma link revisited. **Ann Allergy Asthma Immunol**; v.94: p.311-2, 2005.
- 39- LOZANO, P. *et al.* Health care utilization and cost among children with asthma who were enrolled in health maintenance organization. **Pediatrics**; v.99: p.757-64, 1997.
- 40- SAZONOV KOCEVAR, V. *et al.* Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. **Allergy**; p.60: p.338-42, 2005.
- 41- CRYSTAL-PETERS, J. *et al.* Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: The risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. **J Allergy Clin Immunol**; v.109, n.1: p.57-62, 2002.
- 42- CORREN, J. *et al.* Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. **J Allergy Clin Immunol**; v.113, n.3: p.415-9, 2004.
- 43- DURHAM, S.R. Effect of intranasal corticosteroid treatment on asthma in children and adults. **Allergy**; v.54 Suppl 57: p.124-31, 1999.
- 44- FONTES, MJF. Síndrome sibilante e asma brônquica: proposta de tratamento em crianças e adolescentes através da parceria SUS/UFMG (Tese; Doutorado). Belo Horizonte, Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais. Agosto, 2002.
- 45- CAMARGOS, PA. *et al.* Simultaneous treatment of asthma and allergic rhinitis. **Pediatr Pulmonol**; v.38, p.186-92, 2004.
- 46- PEDERSEN, W. *et al.* Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. **Allergy**; v.53: p.383-7, 1998.
- 47- CAMARGOS, PA. *et al.* Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. **Allergy**; v.62, p.310-6, 2007.

2 ARTIGO 1 - COMORBIDADE ASMA E RINITE ALÉRGICA: ESTUDO TRANSVERSAL EM ADOLESCENTES DE 13 A 14 ANOS

ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS CO-MORBIDITY: A CROSS SECTIONAL QUESTIONNAIRE STUDY ON ADOLESCENTS AGED 13-14 YEARS

Resumo

Objetivo: são raros na literatura os dados epidemiológicos da comorbidade asma e rinite alérgica em bases populacionais em adolescentes. O objetivo deste estudo foi verificar sua taxa de prevalência em Belo Horizonte, para enfatizar essa comorbidade. **Métodos:** estudo transversal no qual foi aplicado o questionário desenvolvido pelo *International Study os Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) em adolescentes de 13 e 14 anos, de escolas públicas selecionadas aleatoriamente. **Resultados:** foram identificados 3.262 estudantes para os quais foi entregue um único questionário. Desse total, 3.083 completaram o questionário (taxa de resposta, 94,7%), sendo 47,3% do sexo masculino. A prevalência dos sintomas relacionados à comorbidade asma e rinite alérgica foi de 8,4% (IC 95% 8,0-10,2%). Entre os adolescentes com sintomas relacionados à asma, a prevalência de sintomas associados à rinite alérgica foi de 46,5% (IC95% 42,60-52,08%). **Conclusões:** há elevada prevalência de adolescentes com a comorbidade asma e rinite alérgica em Belo Horizonte. A comorbidade é um importante problema de saúde que requer uma política especificamente a ela dirigida para a obtenção do controle da asma e da rinite alérgica.

Palavras-chave: Alergia; Asma; Rinite; Comorbidade.

Abstract

Aims: There is scarce epidemiological population-based data on the prevalence of asthma and allergic rhinitis (AR) co-morbidity in adolescents. The aim was to verify asthma and AR prevalence rates in order to emphasize asthma/AR co-morbidity. **Methods:** cross sectional study using the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* questionnaire in adolescents aged 13-14 years, chosen randomly from public schools in Belo Horizonte, Brazil. **Results:** a total of 3262 students were identified, 3083 (47.3% males) of whom completed the questionnaire (response rate 94.7%). The prevalence of symptoms related to asthma and allergic rhinitis comorbidity was 8.4% (95% CI, 8.09-10.25). Among asthmatic adolescents, symptoms of allergic rhinitis were reported in 46.5% (95% CI, 42.60-52.08%). **Conclusions:** there is a high prevalence of adolescent asthma and allergic rhinitis co-morbidity in this area of Brazil. This co-morbidity is an important health issue that requires strategic application of primary health care facilities to achieve adequate control of both asthma and allergic rhinitis.

Keys words: Allergy; Asthma; Rhinitis; Co-morbidity.

Introdução

O termo doença das vias aéreas unidas tem sido mencionado na literatura, referindo-se à associação entre asma e rinite alérgica, devido às semelhanças fisiopatológicas, epidemiológicas e clínicas entre ambas¹⁻⁵. Sabe-se que pacientes com rinite alérgica apresentam alteração da mucosa brônquica a despeito da ausência dos sintomas de asma. Braunstahl *et al.* estudaram 16 pacientes com rinite alérgica, submetidos à biópsia brônquica. Observou-se redução da função pulmonar e da função nasal, bem como aumento do número de eosinófilos nas mucosas nasal e brônquica após broncoprovocação em pacientes não-asmáticos⁶. Da mesma forma, pacientes com asma apresentam infiltrado eosinofílico na mucosa nasal, apesar de não apresentarem sintomas da rinite alérgica^{7,8}.

Outra observação interessante que reforça a hipótese de que asma e rinite são expressões da mesma doença é a melhora clínica que ocorre na asma quando a rinite é tratada, corroborando os achados de inflamação contígua das vias aéreas⁹. Em estudo de coorte retrospectiva conduzido por Adams *et al.* durante período de três anos, foram identificados 13.844 pacientes com mais de cinco anos, com o diagnóstico de asma. O número de visitas em serviços de urgência foi inferior entre os pacientes que faziam tratamento para rinite alérgica⁹.

Do ponto de vista epidemiológico, os pesquisadores, na sua maioria em estudos de base ambulatorial, têm relatado expressivas taxas de prevalência de rinite alérgica em asmáticos, com variação de 30 a 80%¹⁰⁻¹³. Leynaert *et al.*, em um estudo europeu, descreveram taxas de até 90%¹⁰. No entanto, ainda são muito escassas as publicações sobre as taxas de prevalência da comorbidade asma e rinite alérgica em estudos de base populacional.

O objetivo do presente estudo é verificar a prevalência da comorbidade asma e rinite alérgica a partir do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) Fase III realizado em adolescentes de Belo Horizonte, Brasil. Espera-se que os resultados encontrados possam contribuir para consolidar as recomendações para abordagem integrada da asma e da rinite alérgica em saúde pública.

Metodologia

O protocolo do ISAAC define que a população estudada deve ser de no mínimo 3.000 estudantes de 13 e 14 anos recrutados em pelo menos 10 escolas selecionadas aleatoriamente¹⁴. A idade de 13 e 14 anos foi escolhida por ser uma faixa etária em que a maioria dos adolescentes frequenta a escola com regularidade, facilitando a coleta de dados.

Uma vez solicitado pela equipe de pesquisa, a Secretaria Municipal de Educação de Belo Horizonte (SME/BH) forneceu uma lista com a relação de todas as escolas municipais (n=182) e o número de alunos por escola e por série. Por razões operacionais, as escolas com menos de 200 alunos elegíveis foram excluídas. A partir da lista de 43 escolas, 14 foram selecionadas com base em uma listagem numérica aleatória gerada no programa Epi Info 6.04, de forma a ultrapassar o mínimo de 3.000 alunos, conforme exigido pelo ISAAC. O questionário foi aplicado aos alunos cursando a sétima ou a oitava série do Ensino Fundamental que tivessem 13 ou 14 anos de idade. Cada escola foi visitada no mínimo duas vezes, para garantir uma taxa de resposta mais elevada e minimizar o absenteísmo escolar dos entrevistados.

O questionário ISAAC é composto de oito questões sobre sintomas relacionados à asma, seis sobre rinite alérgica e seis sobre eczema atópico. Sua tradução para o português brasileiro e sua posterior validação foram devidamente realizadas^{15,16}. A resposta afirmativa e simultânea às perguntas: “nos últimos 12 meses, você teve sibilos (chiado no peito)?” e “nos últimos 12 meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?” foi considerada para a estimativa da prevalência dos sintomas de asma e rinite alérgica, respectivamente. Resposta afirmativa às duas perguntas foi considerada para estimar a prevalência comorbidade asma e rinite alérgica. Por sua vez, para estimar a prevalência dos sintomas relacionados à rinoconjuntivite alérgica, considerou-se a resposta afirmativa à pergunta referente aos sintomas de rinite e à pergunta: “nos últimos 12 meses esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?”. Para estimar a prevalência da comorbidade asma e rinoconjuntivite alérgica, considerou-se a resposta afirmativa à pergunta referente aos sintomas de asma e a referente à rinoconjuntivite alérgica.

O questionário foi preenchido pelos próprios adolescentes em sala de aula, sob supervisão de pelo menos um dos pesquisadores, que foram especialmente treinados e orientados a evitar explicações que pudessem interferir na resposta dos participantes. A coleta de dados foi realizada entre setembro de 2001 e maio de 2002.

Conforme preconizado no protocolo do ISAAC, a entrada e a análise de dados foram feitas utilizando-se o programa Epi Info 6.04, respeitando-se integralmente as respostas obtidas. Foram calculadas as distribuições de frequências de sintomas associados à asma, rinite alérgica, rinoconjuntivite alérgica e às comorbidades asma e rinite alérgica e asma e rinoconjuntivite alérgica, com os respectivos intervalos de confiança 95% e análise da associação entre os sintomas de rinite alérgica-asma e sexo pelo qui-quadrado de Yates e *odds ratio* (OR).

O projeto e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resultados

Foram identificados, inicialmente, 3.262 estudantes, para os quais foi entregue um único questionário. Desse total, 3.083 completaram o questionário (taxa de resposta, 94,7%), sendo 47,3% do sexo masculino e 45,8% com 13 anos. As características demográficas e as prevalências dos sintomas relacionados à rinite alérgica, rinoconjuntivite e asma e das comorbidades asma e rinite alérgica e asma e rinoconjuntivite alérgica são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e prevalência da comorbidade asma e rinite alérgica e asma e rinoconjuntivite alérgica.

Características	n	%	IC 95%
Sexo			
masculino	1458	47,3	45,5-49,1
feminino	1624	52,7	50,9-54,4
Idade (anos)			
13	1413	45,8	44,1-47,6
14	1670	54,2	52,4-55,9
Prevalência sintomas relacionados a:			
comorbidade asma e rinite alérgica	255	8,4	8,1-10,3
comorbidade asma e rinoconjuntivite alérgica	164	5,3	4,6- 6,2

Entre os adolescentes com asma, a prevalência de rinite alérgica foi de 46,8% (intervalo de confiança - IC95% 42,6-52,0%), ou seja, 8,4% do total de participantes (IC 95% 8,0-10,2%) apresentavam sintomas associados à comorbidade asma e rinite alérgica. A prevalência de rinite alérgica grave entre os asmáticos foi de 21,6% (IC95% 16,8-27,1%), que correspondem a 3,8% dos participantes. Por outro lado, a prevalência da comorbidade asma e rinoconjuntivite alérgica foi 5,3% do total da amostra estudada (IC 95%, 4,6-6,2), correspondendo a 29,9% dos pacientes com asma. O sexo masculino esteve menos associado (OR 0,72, IC 95% 0,55-0,94, p=0,01) à comorbidade asma e rinite alérgica.

Discussão

Ao contrário dos estudos de base ambulatorial, os de base populacional que avaliaram a comorbidade asma e rinite alérgica em adolescentes são escassos. Nos primeiros, as prevalências são consideráveis, variando entre 30 e 80%¹⁰⁻¹³. Em uma pesquisa realizada em Ancara, Turquia, 68,8% das 369 crianças e adolescentes entre três e 16 anos com asma apresentavam rinite alérgica¹¹. Achados semelhantes foram descritos por Sichletidis *et al.*, na Grécia, em um estudo transversal no qual se verificou que 69% das crianças com asma também apresentavam rinite alérgica³. Como essas investigações são realizadas

ambulatorialmente, a extrapolação dos resultados para a população geral torna-se limitada, reforçando-se a necessidade dos estudos populacionais.

A prevalência da comorbidade asma e rinite alérgica utilizando a metodologia do ISAAC foi relatada em apenas um estudo, de forma pontual, sem que isso fosse o objetivo primário do mesmo¹⁷. Nele, Solé *et al.* enfatizaram que na cidade de São Paulo, Brasil, entre os adolescentes de 13 e 14 anos com sintomas de asma, 42% deles manifestaram sintomas compatíveis com rinite alérgica, taxa muito semelhante à encontrada no presente trabalho. Ressalta-se que os critérios para a definição de asma e rinite alérgica foram os mesmos utilizados no presente estudo, entretanto, os autores não avaliaram a associação com a rinoconjuntivite alérgica.

As taxas significativas encontradas nos estudos ambulatoriais e de base populacional reforçam, do ponto de vista epidemiológico, a hipótese de que asma e rinite alérgica são a expressão de uma única doença.

A maior parte dos artigos referentes ao ISAAC salienta resultados referentes às prevalências isoladas dos sintomas relacionados à asma, ao eczema e à rinoconjuntivite alérgica e não à rinite alérgica. Entre eles, alguns mostraram a associação da comorbidade asma e rinoconjuntivite alérgica com variação de 3,4 a 5,3%^{14,18-21}, taxas semelhantes às do presente trabalho.

Sobre os dados mundiais do ISAAC Fase I¹⁴, registrou-se que a proporção de adolescentes com sintomas compatíveis com a comorbidade asma e rinoconjuntivite alérgica foi de 3,3%, correspondendo a 50% dos pacientes com sintomas de asma, enquanto que na fase III a proporção foi de 3,5%¹⁸.

O fato de que cerca de 10% da população avaliada em nosso estudo apresentam sintomas compatíveis com a comorbidade asma e rinite alérgica reforça a importância dessa condição para a saúde pública. Atualmente, residem em Belo Horizonte cerca de 82.000 adolescentes entre 13 e 14 anos²², o que corresponde a 6.900 indivíduos com essa comorbidade. Pode-se estimar que em torno de 3.100 deles se beneficiariam do tratamento combinado com a corticoterapia. Em âmbito nacional, seria razoável estimar que a realidade não é muito diferente, visto que as prevalências encontradas de asma e de rinite alérgica são semelhantes às de Belo Horizonte²³.

O reconhecimento e o tratamento da comorbidade asma e rinite alérgica na prática clínica e nas políticas de saúde pública é fundamental e baseia-se em

vários estudos que apontam a melhora do controle das duas com redução dos custos do tratamento. Está demonstrado que a rinite alérgica não tratada dificulta o controle da asma^{24,25}. E a rinite alérgica não controlada em pacientes asmáticos pode contribuir para o aumento nas exacerbações e no consumo de medicamentos utilizados no controle da asma^{26,27}.

Sazonov Kocevar *et al.* acompanharam 2.961 crianças com passado de internações por asma e verificaram que o risco de readmissões entre os asmáticos com rinite alérgica foi 1,72 vez mais elevado do que nos não-asmáticos; e a rinite alérgica foi preditiva de maior número de dias de internação/ano entre asmáticos²⁷. Por outro lado, o tratamento da rinite alérgica proporciona melhora da asma, conforme visto em estudos que referenciaram redução das taxas de hospitalização ou visitas a serviços de emergência em pacientes com asma e rinite alérgica e que receberam corticoide intranasal^{28,29}.

O presente estudo vem mostrar a relevância desse problema de saúde, corroborando as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) quanto às abordagens diagnósticas, terapêuticas e profiláticas simultâneas e integradas das vias aéreas¹. A iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) enfatiza a necessidade de se tratar a rinite alérgica no paciente asmático e vice-versa¹. Além da ARIA, recentemente foi oficialmente lançada pela OMS a iniciativa *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* (GARD), que, por meio de parcerias nacionais e internacionais, visa à prevenção e ao controle das doenças respiratórias crônicas, entre elas a asma e a rinite alérgica, de acordo com as necessidades locais³⁰.

Portanto, os gestores em saúde devem estar atentos para a doença das vias aéreas unidas e reconhecer que os programas não devem abordar apenas a asma. Contemplar os pacientes com a associação asma e rinite alérgica é importante, a exemplo do Programa ProAR, realizado na Bahia, Brasil, no qual foram verificadas reduções de 90% no número de hospitalizações e 85% no número de atendimentos de emergência na população atendida³¹.

Concluindo, os resultados obtidos no presente trabalho vêm reforçar a necessidade de que os programas de asma contemplem os pacientes com a comorbidade asma e rinite alérgica, o que poderia propiciar controle adequado dos sintomas e redução das consultas não programadas e internações.

Referências

- 1- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update(in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen), *Allergy* 2008; 63 (suppl 86):8-160.
- 2- Kapsali T, Horowitz E, Miemer F, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:S138.
- 3- Nayak AS. The asthma and allergic rhinitis link. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24(6):395-402.
- 4- Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica WC. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(1):7-13.
- 5- Cruz AA. The “united airways” require a holistic approach to management. *Allergy* 2005; 60(7):871-4.
- 6- Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:2051-7
- 7- Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NJ *et al.* Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 20:663-9.
- 8- Magalhães Simões S, Santos MA, Oliveira MS, Fontes ES, Fernezlian S, Garippo L. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:602-611.
- 9- Adams R, Fuhlbrigge A, Finkelstein JA, Weiss S. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:57-62.
- 10- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5 Suppl): S201-5.
- 11- Kocabas CN, Civelek E, Sackesen C. *et al.* Burden of rhinitis in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40(3):235-40.
- 12- Gurkan F, Davutoglu M, Bilici M, Dagli A, Haspolat K. Asthmatic children and risk factors at a province in the southeast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; (1):30:25-9.
- 13- Sichletidis L, Chloros D, Tsiotsios I. *et al.* The prevalence of allergic asthma and rhinitis in children of Polichni, Thessaloniki. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32:59-63.
- 14- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998; 351(9111):1225-32.
- 15- Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8(6):376-82.
- 16- Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(2):95-101.

- 17- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(2):121-5.
- 18- Ascher M, Montefort S, Björkstén B, Lai CK. *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional rates. *Lancet* 2006; 368(9537):733-43.
- 19- Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N. *et al.* Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13-to 14- year-old children in Africa: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy* 2007; 62(3):247-58.
- 20- Foliaki S, Annesi-Maesano I, Daniel R. *et al.* Prevalence of symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergy* 2007; 62(3): 259-64.
- 21- Mavale-Manuel S, Joaquim O, Macome C. *et al.* Asthma and allergies in schoolchildren of Maputo. *Allergy* 2007; 62(3):265-71.
- 22- Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. [Internet site]. Available from <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popmg.def>. Accessed 1 July 2007.
- 23- Solé D, Wandalsen G, Camelo-Nunes I, Naspitz CK; ISAAC Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC)-Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(5):341-6.
- 24- Leynaert B, Bousquet J, Nekirch, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2):301-4.
- 25- Corren J. The rhinitis-asthma link revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(3):311-2.
- 26- Lozano P, Fischman P, Vonkorff M, Hecht J. Health care utilization and cost among children with asthma who were enrolled in health maintenance organization. *Pediatrics* 1997; 99(6):757-64.
- 27- Sazonov Kocevar V, Thomas III J, Jonsson L. *et al.* Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005; 60(3):338-42.
- 28- Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: The risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1):57-62.
- 29- Corren J, Manning BE, Thompson SF. *et al.* Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(3):415-9.
- 30- Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. *Eur Respir J* 2007; 29(2):233-9.
- 31- Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Cruz AA. Impacto de um programa para controle da asma grave na utilização de serviços do Sistema Único de Saúde. *J Bras Pneumol* 2007; 33(1):15-19.

3 ARTIGO 2 - VALORES DE REFERÊNCIA DO PICO DO FLUXO INSPIRATÓRIO NASAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

REFERENCE VALUES OF PEAK NASAL INSPIRATORY FLOW IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Resumo

Objetivo: a rinite alérgica é um problema global de saúde pública e seu diagnóstico é realizado utilizando-se a anamnese e o exame físico. Medidas objetivas como o pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN) podem auxiliar na avaliação dos pacientes com rinite alérgica. No entanto, não existem na literatura valores de referência para o PFIN para escolares e adolescentes. O objetivo deste estudo é identificar valores de referência do PFIN nessa faixa etária.

Métodos: estudo transversal cuja população estudada foi composta de escolares e adolescentes hígidos entre oito e 15 anos, de 14 escolas públicas selecionadas de forma aleatória. Os participantes realizaram três medidas do PFIN no equipamento *In-check-inspiratory flow meter* (Clement Clarke, Harlow, Inglaterra). Os valores do PFIN foram relacionados com sexo, idade, estatura e peso.

Resultados: participaram do estudo 526 escolares e adolescentes (49,6% do sexo masculino). Observou-se correlação positiva entre as medidas do PFIN e a estatura e o sexo, sendo maiores no masculino. O modelo de regressão linear final para PFIN possibilitou a elaboração da fórmula para estimativa em pacientes de oito a 15 anos: $PFIN = idade \text{ (meses)} \times 0,7 + (a \times 11,2)$, sendo $a = 1$, se sexo masculino; e $a = 0$, se sexo feminino. Foram elaboradas tabelas relacionando idade, sexo e estatura. **Conclusões:** os valores de referência para o PFIN poderão incentivar a utilização dessa medida e auxiliar na avaliação de pacientes com afecções nasais, especialmente a rinite alérgica.

Palavras-chave: Pico do fluxo inspiratório nasal; Valores de referência; Idade; Rinite alérgica.

Abstract

Aims: Allergic rhinitis is a worldwide health problem and its diagnosis is based on clinical evaluation. Objective measurements as peak nasal inspiratory flow (PNIF) can improve evaluation of patients with allergic rhinitis. However, there are no reference values of its measure to children and adolescents. The aim of this study is to identify normal values of PNIF to this age. **Methods:** Cross sectional study, involving healthy school-children and adolescents aged 8 to 15 years old, from public schools randomized selected. Participants performed three measures of PNIF using the *In-check-inspiratory flow meter*, (Clement Clarke, Harlow, Inglaterra). PNIF values were related with sex, age, height and weight. **Results:** 526 children and adolescents were evaluated (49,6% male sex) Positive correlation between PNIF and height and sex were observed. Based on multiple regression modeling, the following reference equation for children and adolescents was proposed: $PNIF = \text{age (months)} \times 0,7 + (a \times 11,2)$, where $a = 1$, if male sex and $a = 0$ if female sex. Tables were produced relating PNIF to age, sex and age/height percentiles.

Conclusions: Reference values of PNIF can stimulate its use and improve evaluation of patients with nasal disorders, especially allergic rhinitis.

Keys words: Peak nasal inspiratory flow; Normal values; Age; Allergic rhinitis.

Introdução

A rinite alérgica é um processo inflamatório da mucosa nasal mediado por anticorpos da classe imunoglobulina E (IgE), que se instala após exposição aos alérgenos. Rinorreia clara, obstrução nasal, prurido nasal, espirros e prurido ocular são os principais sintomas¹⁻³.

Segundo o ISAAC, há grande variação da taxa de prevalência de rinite alérgica e também aumento na prevalência em várias regiões. No Brasil, o ISAAC mostrou que a prevalência média de sintomas relacionados à rinite alérgica foi de 29,6% entre adolescentes e 25,7% entre escolares. A rinite alérgica é um problema global de saúde pública, estando entre as principais razões para a procura por atendimento primário^{4,5}.

Habitualmente, o diagnóstico de rinite alérgica é feito baseado em anamnese e exame físico e a utilização de escores clínicos pode ser útil nas avaliações subsequentes. Como os pacientes podem subestimar a gravidade da obstrução⁶⁻⁹, são recomendáveis medidas objetivas para o diagnóstico e acompanhamento da resposta terapêutica, como a rinomanometria, a rinometria acústica e o pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN), que quantificam o grau de obstrução nasal. No entanto, essas medidas raramente são realizadas na prática

clínica diária em nível ambulatorial, limitando-se ao âmbito das pesquisas, especialmente as duas primeiras.

A rinometria acústica analisa ondas de ultrassom refletidas da cavidade nasal para calcular a área de corte transversal em qualquer ponto dessa cavidade, assim como para determinar o volume nasal, sendo um método objetivo para medir a obstrução nasal de forma indolor, de fácil execução e de maneira reprodutível¹⁰. Por outro lado, a rinomanometria consiste em teste dinâmico que permite avaliar a patência nasal a partir de uma medida objetiva da via aérea nasal realizada pela relação entre a pressão e o fluxo transnasais¹¹. Entretanto, exigem técnica e equipamentos padronizados, de maior complexidade e custo quando comparadas com o equipamento que mede o PFIN. São executadas e analisadas por otorrinolaringologistas, na maioria das vezes para fins de pesquisas^{12,13}.

Alguns trabalhos demonstraram que o PFIN e a rinomanometria se correlacionam bem, com coeficientes de correlação que variam entre 0,35 e 0,63 ($p < 0,05$)¹⁴⁻¹⁶. Tais achados são interessantes porque o PFIN é um método rápido, prático e de baixo custo quando comparado com a rinomanometria, o que facilita seu acesso aos profissionais de saúde¹⁵.

Na população adulta, Ottaviano *et al.*¹⁷, avaliando 137 adultos de 16 a 84 anos, estabeleceram curvas com variação normal para população adulta saudável e elaboraram gráficos relacionando idade, estatura e sexo, fornecendo, assim, valores de referência para a verificação do grau de patência nasal pelo PFIN.

Até o momento, não existe investigação na população pediátrica que estabeleça a curva de variação normal do PFIN para escolares e adolescentes. Prescott *et al.*, em estudo piloto, ao avaliarem 102 crianças de seis meses até oito anos, propuseram curvas relacionando idade, peso e estatura com o valor de PFIN¹⁸.

O objetivo deste estudo é identificar valores de referência para o pico do fluxo inspiratório nasal para crianças e adolescentes. Espera-se que os resultados encontrados possam facilitar a utilização e interpretação da medida do PFIN, para otimizar a avaliação e tratamento dos pacientes com rinite alérgica.

Metodologia

Delineamento, população, local e período do estudo

Trata-se de estudo transversal, realizado em escolas públicas municipais de Belo Horizonte entre abril de 2008 e fevereiro de 2009. A população estudada foi composta de escolares e adolescentes entre oito e 15 anos, de 14 escolas públicas selecionadas de forma aleatória.

Crítérios de inclusão e exclusão

Crianças e adolescentes hígidos com resposta negativa no questionário ISAAC⁴ às perguntas sobre asma e rinite alérgica foram incluídos. Aqueles com resposta positiva no questionário do ISAAC referente ao relato de espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal nos últimos 12 meses foram excluídos bem como pacientes com hipertrofia moderada a grave das adenoides, detectada pela anamnese e verificação de fácies e postura de respirador oral, palato ogival, mordida cruzada. Sinusite bacteriana diagnosticada clinicamente pela presença de secreção nasal purulenta, gotejamento pós-nasal, dor à percussão facial associados ou não à cefaleia e febre, desvio de septo nasal, pólipos nasais, infecção das vias aéreas superiores em atividade e incapacidade de realizar a manobra para obtenção do PFIN também constituíram critérios de exclusão.

Avaliação clínica

Os participantes foram avaliados em visita às escolas, onde foram realizados o preenchimento do questionário e três manobras para obtenção do PFIN. Foram também colhidas as informações quanto a sexo, idade, peso e estatura. Por razões operacionais, a coleta foi realizada nos alunos que durante as visitas da equipe de pesquisa estavam na aula de educação física.

Obtenção do PFIN

Antes da verificação do PFIN, o participante realizou a higiene nasal habitual, assoando levemente as narinas. Com o indivíduo de pé, adaptou-se cuidadosamente a máscara facial, sendo instruído a fazer, a partir do volume residual, uma vigorosa inspiração nasal com a boca fechada até atingir a

capacidade pulmonar total. O equipamento utilizado foi *in-check-inspiratory flow meter* (Clement Clarke, Harlow, Inglaterra).



Figura 1 - Medidor do pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN).

Foram realizadas no mínimo três verificações, sendo considerado para análise o maior valor obtido.

Análise estatística

O cálculo amostral baseou-se no teste t para médias, onde foram comparados os valores do PFIN entre os sexos obtidos a partir de estudo piloto. Para garantir um poder de 0,80, considerando erro alfa de 0,05 e beta de 0,20 definiu-se que seria necessário uma amostra de pelo menos 126 participantes para cada sexo. Para garantir maior poder amostral e baseado no Teorema Central do Limite o qual conclui que amostras em torno de 30 fornecem aproximações satisfatórias para aplicações práticas¹⁹ e considerando ainda a necessidade de realizar sub-comparações entre o PFIN para cada idade, estipulou-se o tamanho amostral de no mínimo 30 participantes para cada faixa etária.

Para a análise descritiva, foram calculadas as frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e as medidas de tendência central (média e mediana) e desvio-padrão para as quantitativas.

Análise univariada

A comparação do PFIN com as covariáveis quantitativas idade, escore Z e percentis foi realizada também a partir do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson.

Na comparação entre a variável resposta e a covariável categórica sexo foi utilizado o teste Mann-Whitney. A não-adequação à distribuição normal foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov²⁰.

O cálculo do percentil e escore Z foi feito pelo programa EpiInfo, usando a curva do CDC 2000.

Análise multivariada

Foi desenvolvido um modelo de regressão linear no qual foi inicialmente incluída a estatura, devido às indicações clínicas, e, em seguida, todas as variáveis com valor-p $\leq 0,25$ na análise univariada, ou seja, aquelas que apresentaram, no mínimo, tendência à significância estatística. Após, as variáveis foram retiradas em um processo passo a passo até que o modelo final incluísse somente aquelas com significância estatística (valor-p $\leq 0,05$). Além disso, foram testadas as interações entre todas as covariáveis presentes no modelo de regressão final.

Aspectos éticos

O protocolo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resultados

Os questionários foram distribuídos para 1.500 escolares. Desses, 1.197 (82%) responderam. Desse total, 671 (38,5%) foram excluídos devido à resposta positiva às perguntas referentes à rinite alérgica e/ou à asma. Assim, foram avaliados 526 escolares e adolescentes, sendo 49,6% do sexo masculino. A Tabela 1 apresenta as características descritivas da população estudada.

Tabela 1 - Características descritivas dos participantes (n=526)

Variável	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade (meses)	143,8	27,2	95,4	191,3	143,9
Peso (quilos)	42,5	13,6	18,0	96,0	41,0
Estatura (cm)	150,9	13,6	115,0	188,0	151,0
Escore Z					
Peso/ Idade (WAZ)	-0,1	1,1	-5,8	3,1	-0,1
Estatura/ Idade	0,2	1,1	-5,5	5,5	0,2
IMC	-0,3	1,3	-7,5	2,8	-0,2
Percentil					
Peso/ Idade (WAP)	48,4	30,1	0,0	99,9	46,1
Estatura/Idade	54,8	29,4	0,0	99,9	56,4
IMC	44,6	31,8	0,0	99,7	41,8

DP = desvio-padrão; IMC = índice de massa corporal.

A Tabela 2 mostra a descrição das três medidas do PFIN.

Tabela 2 - Características das três medidas realizadas para PFIN (n= 526)

Variável	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
PFIN					
1ª medida	90,9	33,2	30,0	280,0	90,0
2ª medida	95,9	35,3	30,0	290,0	90,0
3ª medida	98,1	36,7	30,0	290,0	95,0

A terceira medida apresentou maior média e maior mediana.

Os gráficos de adequação à normalidade (Gráfico 1) e o *box-plot* do PFIN máximo (Gráfico 2), considerando os 526 pacientes, permitem observar que o PFIN máximo não segue distribuição gaussiana, uma vez que os extremos se distanciam da reta, o que pode ser confirmado pelo valor-p inferior a 0,05.

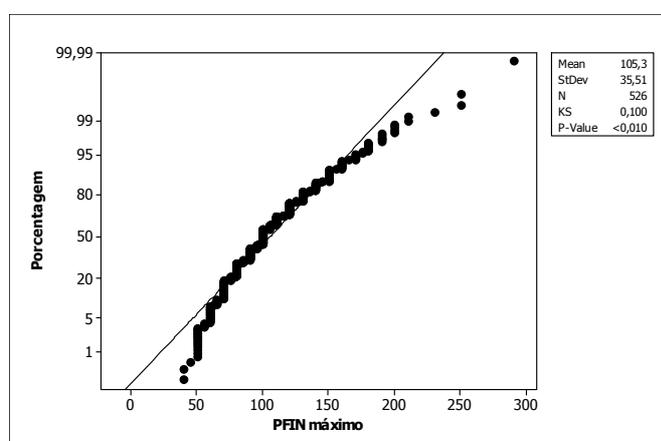


Gráfico 1 - Gráfico para adequação à normalidade do PFIN máximo.

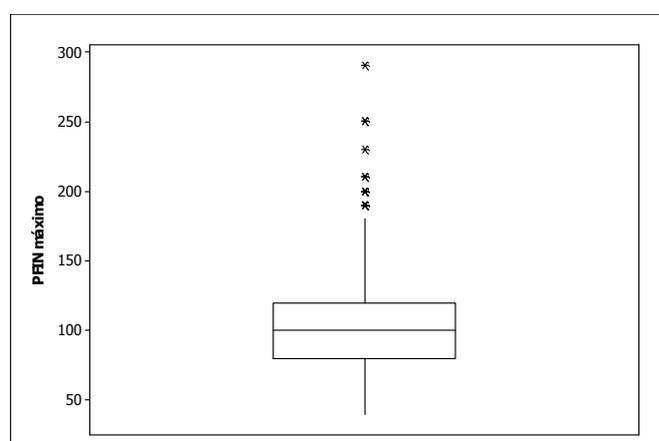


Gráfico 2 - *Box-plot* do PFIN máximo.

Interpretando o Gráfico 2, tem-se que 25% das observações estão abaixo de 80,0, 50% estão abaixo de 100,0 e 75% dos valores são inferiores a 120. Nota-se, ainda, a existência de seis valores extremos. Optou-se por manter esses valores extremos por causa de sua pequena proporção em relação ao total.

As estatísticas descritivas do PFIN máximo estratificado por ano de idade são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Estatísticas descritivas do PFIN máximo estratificado por ano de idade

Idade (anos)	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	1ºQuartil	Mediana	3ºQuartil
8	60	89,3	22,3	60,0	155,0	70,0	90,0	105,0
9	75	93,0	21,4	45,0	160,0	80,0	95,0	103,8
10	60	101,9	26,2	50,0	150,0	80,0	100,0	120,0
11	66	104,7	36,3	40,0	200,0	75,0	100,0	125,0
12	60	116,7	39,0	40,0	230,0	90,0	110,0	150,0
13	69	117,3	41,6	50,0	250,0	90,0	112,5	140,0
14	76	108,1	42,5	50,0	290,0	80,0	100,0	130,0
15	60	112,3	36,7	50,0	200,0	80,0	110,0	140,0

Obeve-se menor média para as crianças com oito anos e maior média de PFIN máximo para aquelas com 13 anos.

O Gráfico *box-plot* do PFIN estratificado por anos de idade (Gráfico 3) mostra a presença de três *outliers* para as crianças com nove anos, um *outlier* aos 13 anos e dois aos 14 anos. Para as crianças com nove anos, a variabilidade do PFIN máximo foi menor.

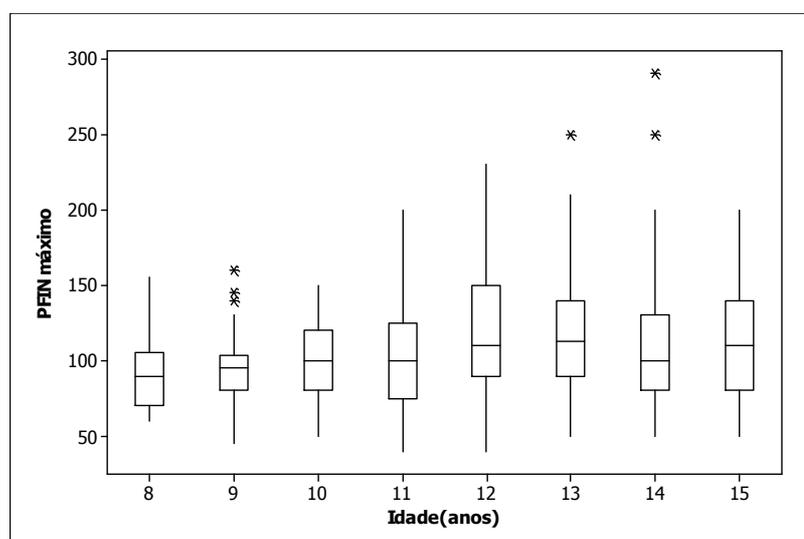


Gráfico 3 - *Box-plot* do PFIN máximo por idade.

Estratificando o PNIF máximo por ano de idade, todos os grupos apresentaram distribuição normal, cujo valor-p foi superior a 0,05 (Tabela 4).

Tabela 4 - Valor-p do teste de normalidade

Idade (anos)	Valor-p
8	0,364
9	0,211
10	0,902
11	0,734
12	0,197
13	0,292
14	0,124
15	0,524

Análise univariada e multivariada

A comparação entre PFIN, de acordo com sexo, é exibida na Tabela 5.

Tabela 5 - Comparação do PFIN com sexo

Covariável: Sexo	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	Valor-p
Feminino	265	99,2	31,6	40,0	230,0	95,0	<0,001
Masculino	261	111,6	38,2	40,0	290,0	110,0	

¹: teste de Mann-Whitney

Observa-se diferença com significância estatística nesta comparação, ou seja, o PFIN no sexo masculino é mais alto que no sexo feminino.

Os coeficientes de correlação de Pearson entre idade, escore Z e percentil *versus* PFIN são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Comparação das variáveis quantitativas com PFIN

Covariável	r	Valor-p
Idade (meses)	0,228	<0,001
Estatura (cm)	0,263	<0,001
Escore Z		
Peso/ Idade (WAZ)	0,104	0,017
Estatura/ Idade (HAZ)	0,032	0,458
IMC	0,105	0,016
Percentil		
Peso/ Idade (WAP)	0,082	0,061
Estatura/Idade (HAP)	0,027	0,535
IMC	0,072	0,099

Aumentando idade, estatura, escore Z peso/idade e escore Z IMC, também aumenta o PFIN, pois esses coeficientes apresentaram sinal positivo e significância estatística. Nota-se, ainda, tendência à significância estatística para percentil peso/ idade e percentil IMC, indicando que, aumentando-se estas medidas, o PFIN máximo também tende a aumentar.

As covariáveis com valor-p inferior a 0,25 na análise univariada que foram incluídas na etapa de seleção do modelo multivariado foram: sexo, idade, estatura, escore Z peso/idade, escore Z IMC, percentil peso/idade e percentil IMC.

O modelo final é mostrado na Tabela 7. A equação do modelo é apresentada na fórmula (1).

$$PFIN \text{ previsto} = (11,2 * \text{sexo}) + (0,7 * \text{estatura}) \quad (1)$$

Tabela 7 - Modelo de regressão linear final para PFIN

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	-0,02	16,5	0,999	-32,4	32,3
Sexo					
Masculino	11,2	3,0	<0,001	5,3	17,1
Estatura (cm)	0,7	0,1	<0,001	0,5	0,9

As variáveis que permaneceram no modelo final de regressão foram sexo e estatura. O coeficiente de determinação ajustado foi igual a 9,1%, significando que este percentual da variabilidade do PFIN é explicado pela estatura e pelo sexo da criança.

Observa-se que o sexo masculino apresenta, em média, 11,2 unidades a mais no PFIN que o sexo feminino. O acréscimo de 1 cm na estatura acarreta o aumento de aproximadamente 0,7 unidade no PFIN, ou seja, aproximadamente 7,0 unidades para cada 10 centímetros. A constante tem valor-p superior a 0,05, logo, não tem significância estatística.

As estatísticas descritivas do PFIN estimado pelo modelo de regressão estratificado por sexo e por altura podem ser vistas na Tabela 8.

Tabela 8 - Estatísticas descritivas do PFIN previsto pelo modelo final de regressão estratificado por altura

	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil
Sexo masculino	261	111,6	11,9	81,6	141,1	102,8	110,1	121,1
Estatura (cm):								
≤ 140	63	96,8	4,0	81,6	102,0	94,6	97,1	99,5
Entre 141 e 160	121	109,8	4,8	102,4	118,3	105,2	109,3	113,8
Maior ou igual a 161	77	126,6	5,0	119,1	141,1	122,4	126,4	130,5
Sexo feminino	265	99,2	5,6	83,9	111,3	94,7	100,1	103,7
Estatura (cm):								
≤ 140	72	92,0	2,2	83,9	94,7	90,6	92,4	93,8
Entre 141 e 160	131	99,9	2,8	95,1	103,7	97,4	101,0	102,3
Maior ou igual a 161	62	106,0	1,8	104,1	111,3	104,1	105,5	106,8

Os Gráficos 4 e 5 representam as médias dos valores previstos para o PFIN estratificados por estatura para o sexo masculino e feminino, respectivamente.

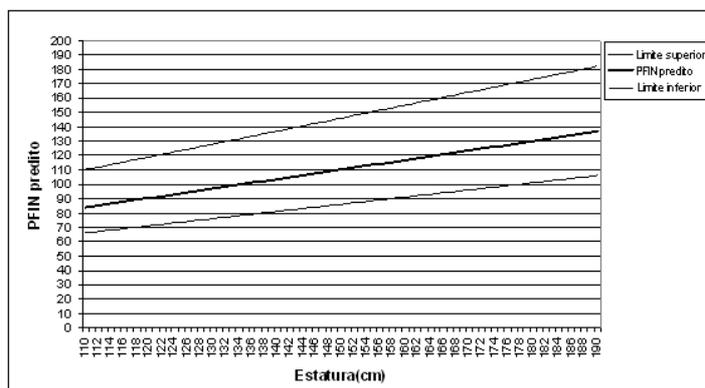


Gráfico 4 - Valores previstos no modelo de regressão para sexo masculino.

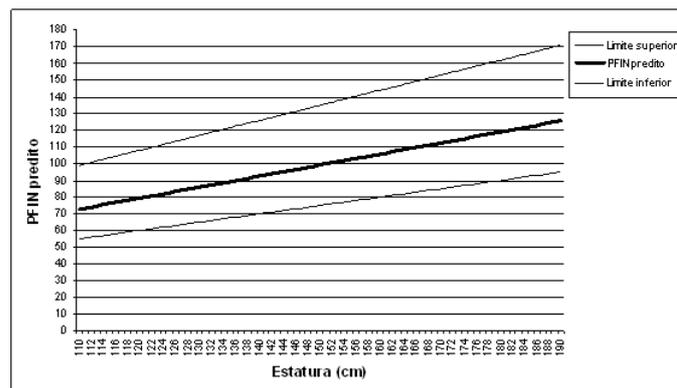


Gráfico 5 - Valores previstos no modelo de regressão para sexo feminino.

Os Gráficos mostram que tanto para o sexo masculino quanto para o feminino, as médias dos valores previstos do PFIN aumentam com a estatura e são mais altas nos sexo masculino. Para os meninos com 134 cm de estatura, os valores previstos são 100 L/min, enquanto que para as meninas com a mesma estatura, os valores previstos são próximos de 90 L/min.

Os valores do PFIN previstos no modelo de regressão por estatura para os sexos masculino e feminino são apresentados nas Tabelas 9 e 10, respectivamente. O limite inferior é calculado com base na fórmula 2 e o limite superior na fórmula 3. Estas fórmulas são originadas da equação do modelo de regressão e no lugar do coeficiente há valores do próprio intervalo de confiança.

$$LI = (11,2 * sexo) + (0,5 * estatura) \quad (2)$$

$$LS = (11,2 * sexo) + (0,9 * estatura) \quad (3)$$

Tabela 9 - Valores do PFIN previstos no modelo de regressão por estatura para o sexo masculino

Estatura (cm)	PFIN previsto	LI	LS	Estatura (cm)	PFIN previsto	LI	LS
110	83,9	66,2	110,2	151	111,0	86,7	147,1
111	84,6	66,7	111,1	152	111,7	87,2	148,0
112	85,2	67,2	112,0	153	112,3	87,7	148,9
113	85,9	67,7	112,9	154	113,0	88,2	149,8
114	86,6	68,2	113,8	155	113,7	88,7	150,7
115	87,2	68,7	114,7	156	114,3	89,2	151,6
116	87,9	69,2	115,6	157	115,0	89,7	152,5
117	88,5	69,7	116,5	158	115,6	90,2	153,4
118	89,2	70,2	117,4	159	116,3	90,7	154,3
119	89,9	70,7	118,3	160	117,0	91,2	155,2
120	90,5	71,2	119,2	161	117,6	91,7	156,1
121	91,2	71,7	120,1	162	118,3	92,2	157,0
122	91,8	72,2	121,0	163	118,9	92,7	157,9
123	92,5	72,7	121,9	164	119,6	93,2	158,8
124	93,2	73,2	122,8	165	120,3	93,7	159,7
125	93,8	73,7	123,7	166	120,9	94,2	160,6
126	94,5	74,2	124,6	167	121,6	94,7	161,5
127	95,1	74,7	125,5	168	122,2	95,2	162,4
128	95,8	75,2	126,4	169	122,9	95,7	163,3
129	96,5	75,7	127,3	170	123,6	96,2	164,2
130	97,1	76,2	128,2	171	124,2	96,7	165,1
131	97,8	76,7	129,1	172	124,9	97,2	166,0
132	98,5	77,2	130,0	173	125,6	97,7	166,9
133	99,1	77,7	130,9	174	126,2	98,2	167,8
134	99,8	78,2	131,8	175	126,9	98,7	168,7
135	100,4	78,7	132,7	176	127,5	99,2	169,6
136	101,1	79,2	133,6	177	128,2	99,7	170,5
137	101,8	79,7	134,5	178	128,9	100,2	171,4
138	102,4	80,2	135,4	179	129,5	100,7	172,3
139	103,1	80,7	136,3	180	130,2	101,2	173,2
140	103,7	81,2	137,2	181	130,8	101,7	174,1
141	104,4	81,7	138,1	182	131,5	102,2	175,0
142	105,1	82,2	139,0	183	132,2	102,7	175,9
143	105,7	82,7	139,9	184	132,8	103,2	176,8
144	106,4	83,2	140,8	185	133,5	103,7	177,7
145	107,0	83,7	141,7	186	134,1	104,2	178,6
146	107,7	84,2	142,6	187	134,8	104,7	179,5
147	108,4	84,7	143,5	188	135,5	105,2	180,4
148	109,0	85,2	144,4	189	136,1	105,7	181,3
149	109,7	85,7	145,3	190	136,8	106,2	182,2
150	110,4	86,2	146,2				

Tabela 10 - Valores do PFIN previstos no modelo de regressão por estatura para o sexo feminino

Estatura (cm)	PFIN previsto	LI	LS	Estatura (cm)	PFIN previsto	LI	LS
110	72,7	55,0	99,0	151,0	99,8	75,5	135,9
111	73,4	55,5	99,9	152,0	100,5	76,0	136,8
112	74,0	56,0	100,8	153,0	101,1	76,5	137,7
113	74,7	56,5	101,7	154,0	101,8	77,0	138,6
114	75,4	57,0	102,6	155,0	102,5	77,5	139,5
115	76,0	57,5	103,5	156,0	103,1	78,0	140,4
116	76,7	58,0	104,4	157,0	103,8	78,5	141,3
117	77,3	58,5	105,3	158,0	104,4	79,0	142,2
118	78,0	59,0	106,2	159,0	105,1	79,5	143,1
119	78,7	59,5	107,1	160,0	105,8	80,0	144,0
120	79,3	60,0	108,0	161,0	106,4	80,5	144,9
121	80,0	60,5	108,9	162,0	107,1	81,0	145,8
122	80,6	61,0	109,8	163,0	107,7	81,5	146,7
123	81,3	61,5	110,7	164,0	108,4	82,0	147,6
124	82,0	62,0	111,6	165,0	109,1	82,5	148,5
125	82,6	62,5	112,5	166,0	109,7	83,0	149,4
126	83,3	63,0	113,4	167,0	110,4	83,5	150,3
127	83,9	63,5	114,3	168,0	111,0	84,0	151,2
128	84,6	64,0	115,2	169,0	111,7	84,5	152,1
129	85,3	64,5	116,1	170,0	112,4	85,0	153,0
130	85,9	65,0	117,0	171,0	113,0	85,5	153,9
131	86,6	65,5	117,9	172,0	113,7	86,0	154,8
132	87,3	66,0	118,8	173,0	114,4	86,5	155,7
133	87,9	66,5	119,7	174,0	115,0	87,0	156,6
134	88,6	67,0	120,6	175,0	115,7	87,5	157,5
135	89,2	67,5	121,5	176,0	116,3	88,0	158,4
136	89,9	68,0	122,4	177,0	117,0	88,5	159,3
137	90,6	68,5	123,3	178,0	117,7	89,0	160,2
138	91,2	69,0	124,2	179	118,3	89,5	161,1
139	91,9	69,5	125,1	180	119,0	90,0	162,0
140	92,5	70,0	126,0	181	119,6	90,5	162,9
141	93,2	70,5	126,9	182	120,3	91,0	163,8
142	93,9	71,0	127,8	183	121,0	91,5	164,7
143	94,5	71,5	128,7	184	121,6	92,0	165,6
144	95,2	72,0	129,6	185	122,3	92,5	166,5
145	95,8	72,5	130,5	186	122,9	93,0	167,4
146	96,5	73,0	131,4	187	123,6	93,5	168,3
147	97,2	73,5	132,3	188	124,3	94,0	169,2
148	97,8	74,0	133,2	189	124,9	94,5	170,1
149	98,5	74,5	134,1	190	125,6	95	171,0
150	99,2	75	135,0				

A média, o desvio-padrão, o limite inferior e superior dos valores previstos no modelo de regressão para o PFIN são apresentados nas Tabelas 11 e 12 para os sexos masculino e feminino, respectivamente. Estes valores foram calculados a partir dos valores previstos para cada ano de idade. O limite inferior é calculado com base na fórmula 4 e o limite superior, na fórmula 5. O valor 1,96 indica que o intervalo tem 95% de confiança.

$$LI = \text{média}(\text{valores preditos do PFIN}) - (1,96 * \text{desvio padrão}(\text{valores preditos do PFIN})) \quad (4)$$

$$LS = \text{média}(\text{valores preditos do PFIN}) + (1,96 * \text{desvio padrão}(\text{valores preditos do PFIN})) \quad (5)$$

Tabela 11 - Média, desvio-padrão, limite inferior e superior dos valores previstos pelo modelo de regressão para o PFIN para sexo masculino

Idade (anos)	Média	DP	LI	LS
8	96,0	5,1	85,9	106,0
9	100,5	5,6	89,5	111,5
10	106,7	5,3	96,3	117,1
11	106,8	6,9	93,3	120,2
12	111,4	6,0	99,6	123,2
13	119,4	8,5	102,7	136,0
14	123,2	7,4	108,6	137,7
15	126,6	6,0	114,9	138,3

DP: Desvio-padrão; LI: Limite inferior; LS: Limite superior.

Tabela 12 - Média, desvio-padrão, limite inferior e superior dos valores previstos pelo modelo de regressão para o PFIN para sexo feminino

Idade (anos)	Média	DP	LI	LS
8	92,1	3,4	85,3	98,8
9	93,9	3,1	88,0	99,9
10	96,0	2,6	91,0	101,0
11	99,4	4,0	91,6	107,2
12	101,2	4,5	92,3	110,1
13	103,2	2,5	98,3	108,1
14	103,6	2,8	98,1	109,0
15	104,5	3,4	97,7	111,3

DP: Desvio-padrão; LI: Limite inferior; LS: Limite superior.

Discussão

O presente estudo sugere, de forma preliminar, valores de referência do PFIN entre crianças acima de oito anos e adolescentes. Até então, não foram identificados na literatura valores de referência para essas faixas etárias. Na população estudada, observou-se correlação positiva entre as medidas do PFIN e o sexo e a estatura.

Em crianças menores, Prescott *et al.* avaliaram 102 participantes entre seis meses até oito anos, selecionados em um ambulatório de otorrinolaringologia¹⁸. Os critérios de admissão foram peso e estatura entre os percentis 25 e 75 e ausência de sintomas nasais. As medidas do PFIN foram obtidas de forma diferente da do presente estudo. Os pesquisadores utilizaram um equipamento construído para esse fim, que gravava consecutivamente todas as inspirações da criança. No entanto, o equipamento apresentava apenas o valor máximo. Na população avaliada, observou-se aumento do PFIN com a idade, semelhantemente ao presente estudo. Nos lactentes, a média do PFIN foi 30 L/min e nas crianças com oito anos a média foi 80 L/min, valor próximo do aqui encontrado, a saber, 96,0 L/min ($\pm 5,1$) e 92,1 L/min ($\pm 3,4$) para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Também foi verificada relação linear com a altura e o peso, especialmente a primeira.

Na população adulta, apenas uma pesquisa, conduzida por Ottaviano *et al.*, propôs valores de referência do PFIN¹⁷. Os pesquisadores avaliaram 137 indivíduos entre 16 e 84 anos, caucasoides, sendo 60 do sexo masculino. A média de idade entre os homens foi de 43,3 ($\pm 22,1$) e a das mulheres de 40,2 ($\pm 18,6$).

Os pesquisadores utilizaram o mesmo equipamento portátil para a medida do PFIN e os participantes realizaram três medidas, auxiliados por um único observador, sendo escolhido o maior valor. A média dos valores de PFIN foi de 143 L/min ($\pm 48,6$) e 121,9 L/min ($\pm 36,6$) no sexo masculino e feminino, respectivamente. As variáveis avaliadas foram idade, altura e sexo. Ao contrário da população adolescente e pediátrica, os resultados sugeriram diminuição dos valores com o aumento da idade. Como na presente investigação, os pesquisadores encontraram discreta diferença entre os sexos, com valores mais elevados no sexo masculino, embora com grande variação.

Os autores também realizaram análise univariada e regressão logística. Pelo modelo matemático aplicado, apresentaram gráficos com estimativa de valores de PFIN por sexo, considerando a idade e a estatura. Observaram que as variáveis sexo, idade e altura tinham relação com o PFIN, especialmente os dois primeiros.

Da mesma forma que neste estudo, Ottaviano *et al.* verificaram que os valores do PFIN na terceira medida foram superiores às duas primeiras, sugerindo efeito aprendido. Os pesquisadores ressaltaram que a população avaliada era composta apenas de indivíduos caucasoides, ao contrário deste estudo, que incluiu 526 estudantes de escolas públicas brasileiras, o que torna possível presumir que a amostra tenha participantes de outras etnias.

O PFIN é uma medida útil, simples de ser realizada e complementar à avaliação clínica dos pacientes com afecções nasais. Isso é válido especialmente para a faixa etária pediátrica devido à subjetividade dos sintomas e possibilidade de estarem subestimados, pois o paciente frequentemente adapta-se à obstrução nasal. Recentemente, Lima Gomes *et al.* referiram que a correlação entre o PFIN e o escore clínico de rinite alérgica em 52 pacientes entre seis e 16 anos de idade foi significativa, embora moderada, $r = -0,44$ ($p < 0,001$), sugerindo que o PFIN e a avaliação clínica devem ser complementares⁶.

Além disso, a realização do PFIN pode ser útil para sensibilizar os pacientes que já se adaptaram aos sintomas da rinite alérgica e incentivá-los na adesão ao tratamento. Da mesma forma que na asma, a utilização de parâmetros clínicos e objetivos pode aprimorar a avaliação do controle da doença, auxiliando na escolha do tratamento mais adequado. Para isso, sugere-se que estudos que avaliem a variabilidade das medidas do PFIN em voluntários hígidos e pacientes com rinite alérgica sejam realizados para auxiliar na tomada de decisões.

Concluindo, a obtenção dos valores de referência do PFIN para escolares e adolescentes aliada à facilidade de obtenção das suas medidas poderão facilitar a avaliação da obstrução nasal por pediatras, otorrinolaringologistas, alergologistas e profissionais que atuam na atenção básica. Além disso, poderão auxiliar na realização de pesquisas que utilizem medidas objetivas na avaliação de pacientes com rinite alérgica e outras afecções nasais.

Referências

- 1- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (suppl 86):8-160.
- 2- Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007; 85:17-25.
- 3- Ibiapina CC, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR, Cruz AA. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2008; 34:230-240.
- 4- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK. *et al.* ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368(9537):733-43.
- 5- Solé D, Waldensen G, Camelo-Nunes I, Naspitz CK; ISAAC Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC)-Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:341-6.
- 6- Gomes DL; Camargos PAM; Ibiapina CC; Andrade CR. Nasal peak inspiratory flow and clinical score in children and adolescents with allergic rhinitis. *Rhinology* 2008; 46:276-280.
- 7- Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, Coutie WJR, Paterson MC, Lipworth BJ. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak flow. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:833-8.
- 8- Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:616-24.
- 9- Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvag SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:442-59.
- 10- Hilberg O. Objective measurement of nasal airway dimensions using acoustic rhinometry: methodological and clinical aspects. *Allergy* 2002; 57 Suppl 70:5-39.
- 11- Clement PA, Gordts F. Standardisation Committee on Objective Assessment of Nasal Airway, IRS, and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005 Sep; 43(3):169-79.
- 12- Chan KO, Huang ZI, Wang DY. Acoustic rhinometric assesment of nasal obstruction after treatment with fluticasone propionate in patients with perennial rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:379-83.
- 13- Jones AS, Viani L, Phillips DE, Charters P. The objective assessment of nasal patency. *Clin Otolaryng.* 1991;16:206-211.
- 14- Holmstron M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990; 28:191-6.
- 15- Wihl JA, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. *Ann Allergy* 1988; 61:50-5.

- 16-Frølund L, Madsen F, Mygind N, Nielsen NH, Svendsen UG, Weeke B. Comparison between different techniques for measuring nasal patency in a group of unselected patients. *Acta Otolaryngol* 1987; 104(1-2):175-9.
- 17-Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow: normal range in adult population. *Rhinology* 2006; 44:32-35.
- 18-Prescott CA, Prescott KE. Peak nasal inspiratory flow measurements: an investigation in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32:137-41.
- 19-Magalhães Marcos N; LIMA, Antonio C. P. *Noções de Probabilidade e Estatística*. 6. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2005.
- 20- Triola MF. *Introdução à estatística*. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.

4 ARTIGO 3 - FRAÇÃO EXALADA DO ÓXIDO NÍTRICO NO DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DA ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Formatado conforme orientações do Jornal de Pediatria-Rio de Janeiro

EXHALED NITRIC OXIDE ON THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Resumo

Objetivos: abordar o papel da fração exalada do óxido nítrico como marcador inflamatório utilizado no monitoramento e diagnóstico de pacientes com asma. Descrever suas características biológicas, ações e os métodos para sua medida.

Fonte dos dados: pesquisa não-sistemática nas bases Medline e LILACS.

Síntese dos dados: as aplicações clínicas investigadas referem-se ao diagnóstico, avaliação da resposta ao tratamento, ajuste da dose dos corticoides, capacidade de prever exacerbações ou piora da asma após suspensão do corticoide inalatório. Nas vias aéreas, o óxido nítrico exerce muitas ações como broncodilatação e vasodilatação. A *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* padronizaram os procedimentos necessários à medida da fração exalada do óxido nítrico. A concentração é elevada nos pacientes com asma, especialmente nos atópicos, é reprodutível, não-invasiva e reduz-se cerca de 40% com o tratamento. Os limites superiores da normalidade foram de 15 ppb para crianças de quatro anos e 25 ppb para os adolescentes, com aumento médio de 1 ppb por ano. Valores acima de 23 a 40 ppb são indicativos de piora da asma. O uso da fração exalada do óxido nítrico como auxiliar no ajuste de doses do corticoide inalatório tem sido estudado, mas as vantagens ainda não estão claras.

Conclusões: a fração exalada do óxido nítrico facilitou a avaliação da inflamação eosinofílica que ocorre nas vias aéreas. É um instrumento de pesquisa que tem sido intensamente investigado e sua incorporação na prática clínica depende de mais estudos.

Palavras-chave: Asma; Óxido nítrico; Monitoramento.

Abstract

Objectives: to present the role and utility of exhaled nitric oxide as an inflammation marker used on monitoring and diagnosis of patients with asthma. To describe the biological characteristics, actions and methods to the measurements of nitric oxide. **Sources:** Data were collected from Medline and LILACS. **Summary of the findings:** Clinical applications studied are related to diagnosis, evaluation of treatment, titration of steroids doses, ability to predict exacerbations or relapse after steroids withdraw. Nitric oxide has many bioactivities in the lungs as bronchodilatation and vasodilatation. *American Thoracic Society* and *European Respiratory Society* standardised nitric oxide measurement procedures. Exhaled nitric oxide is increased in asthma, especially in atopics, is reproducible, non invasive and reduces approximately 40% with treatment. Upper limit normal values are 15 ppb for 4 years old and 25 ppb for adolescents, with a median increase of 1 ppb per year. Values higher than 23 to 40 ppb are predictive of asthma worsening. The utility of exhaled nitric oxide to titrate steroids doses has been studied but its advantages remains unclear. **Conclusions:** Exhaled nitric oxide favoured eosinophilic inflammation evaluation observed in the airways. It is a research tool that has been extensively investigated and its incorporation to clinical practice depends on more studies.

Keys words: Asthma; Nitric oxide; Monitoring.

Introdução

A avaliação do controle de um paciente com asma ainda é um desafio. Sabe-se que os parâmetros clínicos e funcionais são insuficientes para acessar de forma precisa o processo inflamatório nas vias aéreas¹. Nesse contexto, a utilização de marcadores inflamatórios, notadamente a fração exalada do óxido nítrico (FeNO), tem recebido grande interesse da literatura. Aliada ao quadro clínico e à espirometria, pode contribuir para monitorar o processo inflamatório e, conseqüentemente, auxiliar no manejo dos pacientes e na obtenção do controle da doença.

Antes do advento da FeNO, a avaliação da inflamação nas vias aéreas era realizada utilizando-se a broncoprovocação, os marcadores inflamatórios do escarro induzido e do lavado broncoalveolar e o padrão inflamatório dos fragmentos obtidos na biópsia brônquica. No entanto, são, na sua maioria, invasivos, não fornecem resultados instantâneos e boa parte deles exige cuidados na conservação e análise das amostras. Além disso, podem alterar transitoriamente o quadro clínico dos pacientes. Por esses motivos, têm limitada

aplicabilidade clínica, ficando a maioria deles quase sempre restrita ao âmbito das pesquisas.

Por outro lado, a medida da FeNO não é invasiva, tem boa aceitabilidade, é reprodutível, apresenta resultados imediatos, seus níveis estão elevados na asma²⁻⁵ e reduzem-se com o tratamento com corticoides⁶. Portanto, é um marco da era da “inflamometria” na asma. Além de poder facilitar o monitoramento dos pacientes, também tem sido considerada auxiliar no diagnóstico da doença^{7,8}. O volume de estudos acerca da FeNO fez com que tenha sido citada nas diretrizes mais atuais sobre o manejo da asma, cujos enfoques têm sido a definição de parâmetros úteis na prática clínica para avaliação e obtenção do controle dos pacientes.

O objetivo deste artigo de revisão é apresentar as fontes e as funções do óxido nítrico e revisar o papel da FeNO no diagnóstico e monitorização dos pacientes com asma.

Foi realizada uma revisão não-sistemática da literatura nas bases de dados Medline e LILACS, nos últimos 15 anos, utilizando-se os termos *asthma*, *nitric oxide*.

Aspectos gerais

Histórico, conceito e fisiologia

Inicialmente, o óxido nítrico (NO) era uma molécula conhecida como um poluente atmosférico presente na emissão de gases de veículos e do cigarro. Em 1987, foi identificado como mediador biológico produzido pelo endotélio vascular que atua na vasodilatação⁹. A partir daí, descobriu-se que uma série de reações no organismo é mediada pelo NO¹⁰ e sua participação na fisiopatologia de várias doenças começou a ser estudada.

No início da década de 90, o advento dos analisadores de quimiluminescência possibilitou a detecção de baixas concentrações de NO, medido em partes por bilhão (ppb), no ar exalado. Verificou-se que os níveis do NO estavam elevados em pacientes com asma^{2,6} e que se reduziavam com o tratamento com corticoides⁶.

O óxido nítrico é sintetizado por três enzimas, as sintases do óxido nítrico, que convertem o aminoácido L-arginina em L-citrulina e NO na presença do

oxigênio e uma série de cofatores. Todas as três isoformas de sintases (eNOS, nNOS, iNOS) são expressas em vários locais, incluindo os pulmões, narinas e seios paranasais¹¹. A terceira isoforma, dita indutível (iNOS), é induzida em várias células pela exposição de citocinas pró-inflamatórias e endotoxinas. Sua indução é bloqueada pela ação dos corticosteroides sistêmicos e inalatórios.

O óxido nítrico é uma molécula muito solúvel que regula diversas funções como neurotransmissão, resposta imune, adesão de células inflamatórias na parede dos vasos e o tônus vasomotor¹². Nas vias aéreas, tem atividade bactericida, atuação no movimento ciliar, além de promover broncodilatação e vasodilatação¹¹. Essa variedade de funções orgânicas despertou o interesse da comunidade científica, o que culminou com a denominação de molécula do ano pela revista *Science*, em 1992. Em 1998, alguns dos seus pesquisadores receberam o prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia.

Métodos de mensuração

A primeira recomendação da *American Thoracic Society* (ATS) para as medidas da fração exalada do óxido nítrico foi publicada em 1999¹³. Em 2002, a ATS e a *European Respiratory Society* (ERS) elaboraram uma força-tarefa com o objetivo de padronizar as técnicas para mensuração da FeNO em crianças¹². Posteriormente, essas sociedades publicaram as recomendações atualizadas para as medidas da FeNO, padronizando a realização das medidas e facilitando a comparação entre os estudos realizados sobre o tema¹.

Para a medida da FeNO, é necessário um fluxo expiratório constante, em torno de 50 mL/segundo, e que a expiração seja realizada contra uma pressão entre 5 e 20 cmH₂O, sem cliques nasais, para garantir o fechamento do palato e, conseqüentemente, evitar a contaminação pelo óxido nítrico nasal. A duração da exalação deve ser de no mínimo quatro segundos para crianças com idade inferior a 12 anos e maior do que seis segundos para crianças maiores e adultos¹.

A FeNO pode ser medida pela reação do NO com o ozônio, que é detectado pelo método da quimiluminescência. Analisadores portáteis do NO que utilizam sensor eletroquímico e não a quimiluminescência foram introduzidos na Europa em 2005, como o NIOX MINO® (Aerocrine AB, Suécia), conferindo simplicidade e portabilidade à medida da FeNO. Esses analisadores atendem as recomendações da ATS/ERS, apresentam ótima reprodutibilidade entre si e com

os equipamentos que utilizam a quimiluminescência e já foram validados para uso em crianças e adultos¹⁴. Khalili *et al.*¹⁴ obtiveram alta correlação entre ambos os equipamentos ($r= 0,98$) ao avaliar 110 pacientes entre seis e 86 anos. As medidas obtidas pelo equipamento portátil foram discretamente maiores (0,5 ppb) do que as medidas pelo equipamento maior. Os analisadores portáteis apresentam vantagens em relação aos analisadores que utilizam a quimiluminescência, porque dispensam calibração, têm custo mais baixo, mais praticidade e simplicidade, o que viabiliza seu uso nos ambulatórios ou mesmo no domicílio. No entanto, seu limite inferior de detecção é de 5 ppb enquanto os analisadores que utilizam a quimiluminescência apresentam limite inferior de detecção de 1,5 ppb. A Figura 1 apresenta o equipamento que utiliza a quimiluminescência e o portátil, que utiliza o método eletroquímico.

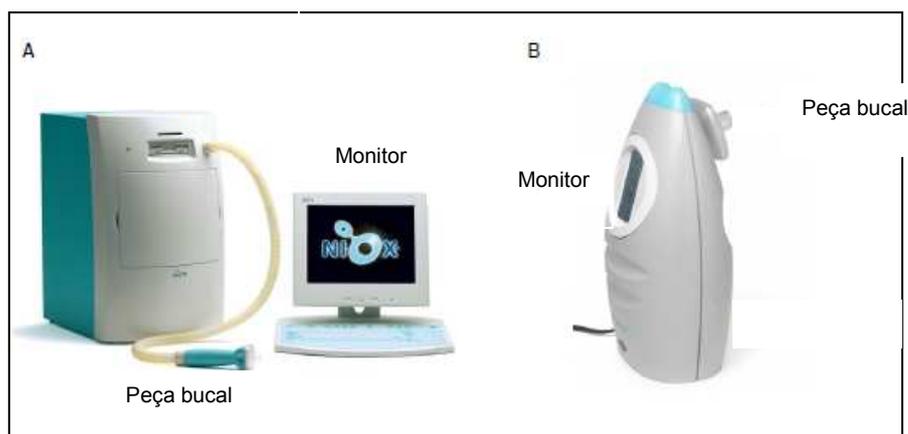


Figura 1 – Equipamento que utiliza a quimiluminescência (A) e portátil que utiliza o método eletroquímico (B).

Valores de referência para a FeNO

Até pouco tempo atrás, os valores de referência da FeNO eram desconhecidos. Buschvald *et al.* realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 405 crianças e adolescentes hígidos, entre quatro e 17 anos de idade, para estabelecer os valores normais da FeNO para essa faixa etária¹⁵. A média geométrica foi de 9,7 ppb e o limite superior foi de 25,2 ppb. Não houve diferença entre os sexos. Os autores observaram que os valores da FeNO aumentavam com a idade. Os limites superiores da normalidade foram de 15 ppb para crianças

de quatro anos e 25 ppb para os adolescentes, com aumento médio de 1 ppb por ano.

Fatores que interferem na medida da FeNO

A interpretação dos resultados da FeNO deve levar em consideração que alguns fatores podem influenciá-la. Existe estreita relação entre o fluxo expiratório e a medida da FeNO: fluxos elevados, acima de 50 mL/segundo, reduzem a FeNO, enquanto fluxos inferiores a elevam. Bronquiectasias, exercícios físicos, β_2 -agonista de ação rápida, infecções virais, ingestão de cafeína e alimentos ricos em nitrato podem elevá-la¹. De modo geral, recomenda-se evitar atividades físicas bem como a ingestão de líquidos e alimentos uma hora antes do exame. Por outro lado, tabagismo, discinesia ciliar, infecção pelo HIV e exercícios físicos podem reduzi-la¹. Manobras relacionadas à espirometria podem reduzir temporariamente os níveis da FeNO, no entanto, os valores retornam aos valores basais após uma hora da realização do exame¹⁶. A literatura ainda é inconclusiva em relação à variação circadiana da FeNO. Portanto, em exames seriados, é recomendável que o paciente realize-os no mesmo horário¹.

Avaliação do processo inflamatório na asma

Como nos adultos, a FeNO está elevada em crianças e adolescentes com asma²⁻⁵. Byrnes *et al.* verificaram que os níveis da FeNO estavam aproximadamente três vezes mais elevados em 15 crianças com asma comparadas com 39 saudáveis³. Há evidências de que essa diferença está relacionada com o aumento da expressão da sintase do óxido nítrico (iNOS) nas células do epitélio respiratório nos pacientes com asma. Além disso, citocinas induzem a expressão dessa enzima nos eosinófilos e macrófagos¹³.

Os níveis da FeNO refletem inflamação eosinofílica, pois se correlacionam com outros marcadores inflamatórios como aumento de eosinófilos na corrente sanguínea, no escarro e na mucosa brônquica^{1,13}. Além disso, a FeNO correlaciona-se com o grau de hiper-responsividade, a reversibilidade ao broncodilatador e atopia^{1,4,17}. Jentsch *et al.*¹⁷ avaliaram 35 crianças e adolescentes com asma persistente e constataram que a FeNO foi superior nas atópicas quando comparadas com aquelas não-atópicas. Nesse estudo chamam a atenção os valores elevados da FeNO em pacientes que apresentavam

normalidade clínica e espirométrica. Kovesi *et al.* obtiveram resultados semelhantes em uma amostra de 1.135 escolares. Naqueles com asma e relato de atopia, a média da FeNO foi de 22,8 ppb ($\pm 23,6$), enquanto naqueles com asma sem atopia a média foi de 15,8 ppb ($\pm 15,6$), $p < 0,01^4$.

Kharitonov *et al.* avaliaram a reprodutibilidade das medidas da FeNO realizadas em uma amostra composta de crianças e adultos hígidos e asmáticos⁵. A FeNO foi medida durante cinco dias consecutivos, com boa aceitabilidade, fornecendo resultados reprodutíveis. Segundo os pesquisadores, alterações na FeNO entre as consultas maior do que 4 ppb (ou 10%) são consideradas mudanças reais na inflamação das vias aéreas.

FeNO e corticoides inalatórios

Um dos motivos da FeNO ter recebido interesse crescente dos pesquisadores é o fato dos corticoides inalatórios (CI) inibirem a expressão das sintases do óxido nítrico e, conseqüentemente, reduzirem a FeNO. O Quadro 1 contém estudos que apresentam a redução dos valores da FeNO com o tratamento com medicamentos de controle, realizados em crianças e adolescentes.

Quadro 1 - Variações dos valores da FeNO em pacientes com asma tratados com medicamentos de controle

Autor/ano	N	População	Corticoide (mcg/dia)	Duração (semana)	Variação FeNO (PPB)	Redução FeNO (%)
Pedersen <i>et al.</i> (2004) ¹⁸	17	crianças	Beclor* (50-100)	12	16 → 8,9	44,3
Verini <i>et al.</i> (2004) ¹⁹	12	crianças	Flut+antileuc†	2	14 → 8,5	39,3
Montuschi <i>et al.</i> (2007) ²⁰	14	crianças	Antileucotrieno	4	45 → 37,9	17,0
Szeffler <i>et al.</i> (2008) ²¹	546	adolescentes	Flut, Flut+LABA‡(100,500)	46	-----	41,0

*Beclometasona, † Fluticasona e antileucotrieno, ‡ broncodilatador de longa duração.

A maior parte dos estudos em crianças tem amostras pequenas e os autores registram queda em torno de 40% da FeNO em pacientes tratados com

medicamentos de controle por no mínimo duas semanas¹⁸⁻²¹. Previamente, Pedersen *et al.*, avaliando 17 crianças e adolescentes durante 12 semanas tratados com beclometasona em doses que variaram de 50 a 100 mcg/dia, referiram valores basais da FeNO de 16,0 ppb ($\pm 10,1$) e, ao término do tratamento, 8,9 ppb ($\pm 6,6$)¹⁸. Por sua vez, Verini *et al.* ressaltaram que a queda da FeNO foi detectada já na segunda semana de tratamento em 12 crianças. Os pesquisadores compararam o tratamento com antileucotrieno associado à fluticasona e salmeterol associada à fluticasona por duas semanas em um ensaio clínico cruzado. A FeNO caiu de 14 ppb (± 6) para 8,5 ppb (± 5) no grupo que utilizou a associação com antileucotrieno¹⁹. Já no estudo conduzido por Montuschi *et al.* a redução da FeNO foi discreta nos pacientes que utilizaram apenas o antileucotrieno durante quatro semanas. No Quadro 1 chama a atenção o estudo multicêntrico realizado por Szeffler *et al.*, pela duração e tamanho da amostra²¹. Esse estudo envolveu 546 pacientes com idade entre 12 e 20 anos, acompanhados por 46 semanas, tratados com fluticasona em doses que variaram de 100 a 500 mcg por dia, além da associação de fluticasona com salmeterol em doses que variaram de 100/50 a 500/50 mcg por dia. À admissão, os pacientes apresentavam média da FeNO de 31,7 ppb (14,1 a 64,4). A mediana da redução da FeNO foi de 20,1 ppb e média de 12,9 ppb, correspondendo a aproximadamente 41% de redução.

Aplicações clínicas da FeNO na asma em crianças e adolescentes

Diagnóstico

Smith *et al.* avaliaram 47 crianças e adultos com sintomas sugestivos de asma encaminhados para avaliação diagnóstica e verificaram que a acurácia diagnóstica da FeNO foi superior à espirometria e ao pico do fluxo expiratório. Os pacientes foram avaliados em três consultas, com intervalo de duas semanas entre elas. O diagnóstico de asma foi realizado na última visita, baseado na história clínica segundo os critérios da ATS e teste de broncoprovocação positivo e/ou resposta broncodilatadora positiva caracterizada por aumento no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) maior ou igual a 12%. As sensibilidades da variação circadiana do PFE e do aumento do VEF₁ após curso

de corticoide variaram de zero a 47%, enquanto que valores da FeNO superiores a 20 ppb tiveram sensibilidade e especificidade de 88 e 79%, respectivamente⁷.

Ainda em relação à utilidade da FeNO na investigação diagnóstica, Malmberg *et al.* mostraram que a FeNO foi superior quando comparada com as provas de função pulmonar na identificação de crianças com provável asma. Nesse estudo os pesquisadores avaliaram 96 crianças entre três e sete anos de idade e informaram que os níveis da FeNO foram superiores nas crianças com asma quando comparados com os controles, 22,1 ($\pm 3,4$) ppb e 5,3 ($\pm 0,4$) ppb, diferença média de 16,8 ppb (IC 95% 12,0 a 21,5)⁸. Naqueles pacientes com sintomas sugestivos de asma que apresentam níveis de FeNO baixos, podem-se aventar outras possibilidades como asma não-eosinofílica e outros diagnósticos diferenciais.

Predição da resposta aos corticoides

Smith *et al.* verificaram que níveis da FeNO superiores a 47 ppb estavam relacionados a predizer resposta satisfatória aos corticoides em 52 pacientes entre 14 e 71 anos de idade com sintomas sugestivos de asma. Nesse estudo, a acurácia da FeNO foi superior à espirometria, à broncoprovocação e ao pico do fluxo expiratório (PFE)²². Um estudo envolvendo 191 pacientes entre seis e 14 anos de idade com asma persistente leve e moderada acompanhados por 48 semanas buscou avaliar se a resposta à fluticasona ou ao antileucotrieno estaria associada a algumas características fenotípicas dos pacientes. Os autores avaliaram uma série de parâmetros e, entre todos eles, apenas a história familiar de asma, níveis da FeNO superiores a 25 ppb e hiper-reatividade brônquica foram capazes de identificar as crianças que responderam de forma mais satisfatória à fluticasona em relação aos antileucotrienos²³.

Predição de exacerbações

A acurácia da FeNO em detectar precocemente as exacerbações em relação às medidas convencionais ainda não está bem definida. Fritsch *et al.* verificaram que o ponto de corte de 22,9 ppb teve sensibilidade e especificidade de 80 e 60%, respectivamente, em predizer exacerbações em 47 crianças²⁴.

Predição de piora da asma após suspensão dos corticoides inalatórios

Pijnenburg *et al.* avaliaram a utilidade da FeNO na detecção de piora da asma após suspensão do corticoide inalatório em um estudo randomizado, duplo-cego envolvendo 40 crianças. As medidas da FeNO foram realizadas após duas, quatro, 12 e 24 semanas da suspensão do CI. Além disso, espirometria e registro dos sintomas também foram realizados. Os autores identificaram que um ponto de corte de 49,0 ppb na quarta semana após a suspensão do CI teve a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para detectar a piora da asma²⁵. No entanto, discutem que a amostra estudada é relativamente pequena e que algumas crianças apresentavam níveis elevados da FeNO e não tiveram piora da asma. Por sua vez, Zacharasiewicz *et al.*, em um estudo prospectivo, observacional, avaliaram se a FeNO poderia auxiliar no monitoramento da asma²⁶. A cada oito semanas, 40 crianças e adolescentes com asma estável elegíveis para redução do corticoide inalatório eram reavaliadas e a dose do medicamento era alterada, considerando-se apenas a avaliação clínica. A cada visita, a medida da FeNO, análise do escarro induzido e broncoprovocação eram realizadas para prever sucesso ou falha da redução do CI. Usando a regressão logística, os autores sugeriram que níveis superiores a 22 ppb da FeNO e o percentual de eosinófilos no escarro foram preditivos de falha na redução do CI.

Papel da FeNO como parâmetro auxiliar no ajuste de doses do CI

Vários estudos têm sido conduzidos com o objetivo de avaliar a utilidade da FeNO na decisão de alterar as doses dos corticoides inalatórios²⁴⁻²⁹. O Quadro 2 apresenta alguns ensaios clínicos randomizados nos quais os pacientes foram alocados em dois grupos: um cujos ajustes das doses dos corticoides eram realizados conforme as diretrizes de asma, ou seja, considerando-se achados clínicos e funcionais; e outro nos quais o aumento dos corticoides inalatórios foi baseado nos níveis da FeNO. Os resultados referem-se às diferenças observadas no grupo cujo manejo foi determinado pela FeNO em relação ao grupo cujo manejo foi realizado conforme as diretrizes.

Quadro 2 - Ensaio clínico randomizado que compararam o ajuste do tratamento da asma baseado na FeNO com os métodos tradicionais (sintomas e função pulmonar)

Autor/ano	N	População	Duração (meses)	Aumento CI	Desfechos	Resultados
Fritsch <i>et al.</i> ²⁴ (2006)	47	Criança/adolesc	6	FeNO >20	VEF ₁ , exacerbações dose CI, uso BD‡	>FEM _{50%} § < dose CI
Pijnenburg <i>et al.</i> ²⁷ (2005)	85	Criança/adolesc	12	FeNO >30	VEF ₁ , CVF , dose CI*, escore clínico, uso CO†, % dias assintomáticos	< hiper-responsividade
Smith <i>et al.</i> ²⁸ (2005)	97	Adolesc/adulto	15-24	FeNO >35	exacerbações, dose média diária CI	< dose CI

*CI corticoide inalatório, † CO corticoide oral, ‡ BD broncodilatador, § FEM_{50%} fluxo expiratório médio
||CVF capacidade vital forçada.

Em um estudo duplo-cego com duração de 12 meses, Pijnenburg *et al.* avaliaram 85 crianças que estavam em uso de corticoide inalatório por pelo menos três meses antes da pesquisa, sendo 42 no grupo cujo manejo foi baseado na FeNO e nos sintomas e 47 no grupo cujo manejo foi baseado apenas nos sintomas²⁷. Os pacientes eram avaliados a cada três meses para verificação dos escores clínicos e medida da FeNO. Caso os do grupo FeNO apresentassem escore clínico baixo e valores da FeNO inferiores a 30 ppb, a dose do corticoide inalatório era reduzida, e vice-versa. Espirometria e broncoprovocação foram realizadas no início e no término do estudo. O desfecho primário foi a dose média dos corticoides inalatórios durante o estudo. Os pesquisadores salientaram que após os 12 meses os grupos não diferiram em relação aos valores de VEF₁, aos escores clínicos e às doses de corticoide inalatório. No entanto, o grau de hiper-responsividade foi inferior no grupo FeNO em relação ao grupo-controle. Por sua vez, Fritsch *et al.*, avaliando um número inferior de pacientes acompanhados por seis meses, indicaram que o grupo FeNO utilizou menor dose de corticoide inalatório ao término do estudo²⁴.

Como pode ser observado no Quadro 2, os estudos diferem-se em relação à duração, aos pontos de corte da FeNO, intervenções realizadas, bem como aos

desfechos. Além disso, não há homogeneidade em relação à definição de exacerbações. A utilização da FeNO como parâmetro para alterar o manejo dos pacientes parece apresentar poucas vantagens sobre os parâmetros tradicionais: achados clínicos e função pulmonar. De maneira geral, nesses estudos os grupos de pacientes cujo manejo foi baseado na FeNO usou doses menores de CI sem comprometer o controle da doença. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de exacerbações e número de dias sem sintomas.

Embora utilizada com frequência em investigações que envolvem asmáticos, o papel da FeNO como parâmetro utilizado na avaliação e manejo dos pacientes com asma ainda não está claro. Em revisão sistemática da Cochrane, os autores concluíram que o papel da FeNO para auxiliar na escolha da dose dos corticoides inalatórios ainda não está bem definido e que mais estudos são necessários²⁹.

Após a revisão da Cochrane, outros dois ensaios clínicos foram realizados para avaliar a utilidade da FeNO no manejo dos pacientes^{20,30}. Szeffler *et al.* conduziram ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado com adolescentes entre 12 e 20 anos com asma persistente, acompanhados por 10 meses. Tanto o manejo convencional quanto o que utilizou a FeNO proporcionaram bom controle dos sintomas. No entanto, o grupo que utilizou a FeNO recebeu doses maiores de CI sem melhora significativa do controle da asma em relação ao grupo-controle²¹. Recentemente, De Jongste *et al.* avaliaram o uso da FeNO medida diariamente no manejo da asma em crianças atópicas³⁰. Os 151 pacientes foram randomizados em dois grupos: um utilizou a medida diária da FeNO no domicílio, além de escore clínico, enquanto o outro adotou apenas o escore clínico. Os pacientes eram contatados a cada três semanas e a dose do corticoide era ajustada conforme os escores clínicos e a FeNO no primeiro grupo ou apenas com os escores clínicos no segundo grupo. Além disso, as crianças eram avaliadas periodicamente para avaliação clínica e funcional durante sete meses. Os dois grupos apresentaram melhora clínica e funcional bem como redução dos níveis da FeNO e na dose do CI. Houve tendência a menor número de exacerbações no grupo que utilizou a monitorização com a FeNO. Os autores concluíram que a FeNO não proporcionou melhora do controle da asma e na redução do uso dos corticoides.

Comentários finais

A fração exalada do óxido nítrico tem recebido grande interesse dos pesquisadores. É fácil de ser realizada, reprodutível e se correlaciona com a inflamação eosinofílica. Desde a sua identificação até os dias atuais, vários estudos foram realizados com o objetivo de avaliar sua utilidade no diagnóstico e, principalmente, no manejo dos pacientes com asma. Atualmente, grande parte dos ensaios clínicos que envolvem pacientes asmáticos utiliza a FeNO como parâmetro de avaliação. Parece ser uma medida sensível para o diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento que, entretanto, carece de pontos de corte mais definidos e sofre influência de muitos fatores.

É necessário que mais estudos controlados, randomizados, com poder adequado sobre a utilidade da FeNO na manejo da asma sejam realizados para determinar seu real papel. É possível que, com o avanço das pesquisas, a análise do NO possa incorporar-se à prática clínica, auxiliando no manejo dos pacientes.

A asma é uma doença complexa com ampla variação entre os indivíduos. Sendo assim, diversas medidas são necessárias para realizar o diagnóstico e avaliar seu controle. Parâmetros clínicos aliados à avaliação da qualidade de vida, da função pulmonar, dos marcadores inflamatórios do escarro induzido e da FeNO avaliam diferentes aspectos da doença e se complementam. Caberá aos estudiosos avaliar a melhor maneira de interpretar todos esses aspectos e entender as correlações da FeNO com os outros parâmetros, para torná-la factível e acessível aos profissionais de saúde que atuam tanto no âmbito das pesquisas quanto na prática clínica diária.

Referências

- 1- ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:912-30.
- 2- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1368-70.
- 3- Byrnes CA, Dinarevic S, Shinebourne EA, Barnes PJ, Bush A. Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:312-8.
- 4- Kovesi T, Dales R. Exhaled nitric oxide and respiratory symptoms in a community sample of school aged children. *Pediatr Pulmonol* 2008; 12:1198-205.

- 5- Kharitonov SA, Gonio F, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21:433–8.
- 6- Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Caramori M, Chapman KR, Gutierrez C. *et al.* Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma* 1998; 35:473-9.
- 7- Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P. *et al.* Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473-8.
- 8- Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58:494-9.
- 9- Palmer R, Ferridge A, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6.
- 10- Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181:852-7.
- 11- Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:538-51.
- 12- Baraldi E, de Jongste JC. European Respiratory Society; American Thoracic Society. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J* 2002; 20:223-37.
- 13- American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2104-17.
- 14- Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy* 2007; 62:1171-4.
- 15- Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW. *et al.* Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1130-6.
- 16- Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Caramori M. *et al.* Exhaled nitric oxide after beta2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:940-4.
- 17- Jentzsch NS, le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P, Waernessyckle S, Camargos PA. Nitric oxide in children with persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:193-6.
- 18- Petersen R, Agertoft L, Pedersen S. Treatment of exercise-induced asthma with beclomethasone dipropionate in children with asthma *Eur Respir J* 2004; 24: 932–7.
- 19- Verini M, Peroni DG, Piacentini GL, Nicodemo A, Rossi N, Bordini A. *et al.* Comparison of add-on therapy to inhaled fluticasone propionate in children with asthma: residual volume and exhaled nitric oxide as outcome measures. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:691-4.
- 20- Montuschi P, Mondino C, Koch P, Ciabattini G, Barnes P, Baviera G. Effects of montelukast treatment and withdrawal on fractional exhaled nitric oxide and lung function in children with asthma. *Chest* 2007; 132:1876-81.

- 21- Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ. *et al.* Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 20;372:1065-72.
- 22- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan *et al.* Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:453-9.
- 23- Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Boehmer SJ, Martinez FD. *et al.*; for the Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jan 2. [Epub ahead of print]
- 24- Fritsch M, Uxa S, Horak F Jr, Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z. *et al.* Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:855–62.
- 25- Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60:215-8.
- 26- Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T. *et al.* Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1077-82.
- 27- Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 831–6.
- 28- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-73.
- 29- Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide *versus* clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr; 16(2):CD006340.
- 30- De Jongste JC, Carraro S, Hop WC, CHARISM Study Group, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 15;179:93-7.

5 ARTIGO 4 – DOENÇA UNIFICADA, ABORDAGEM UNIFICADA: TRATANDO RINITE ALÉRGICA E ASMA COM INALAÇÃO NASAL DE PROPIONATO DE FLUTICASONA

UNIFIED DISEASE, UNIFIED MANAGEMENT: TREATING ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA WITH NASAL INHALATION OF FLUTICASONE PROPIONATE

Resumo

Objetivo: avaliar a eficácia da inalação exclusivamente nasal do propionato de fluticasona em pacientes com asma e rinite alérgica (RA) persistentes. **Métodos:** estudo envolvendo pacientes com asma e rinite alérgica persistentes. Os diagnósticos e as classificações da rinite alérgica e da asma foram de acordo com os critérios da iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* e a *Global Initiative for Asthma*, respectivamente. O grupo experimental recebeu tratamento com propionato de fluticasona, aerossol, 500 mcg por dia por inalação nasal através de máscara facial acoplada a espaçador valvulado durante seis semanas. O grupo-comparação recebeu o mesmo medicamento, na mesma dose, pelo mesmo período, inalado pela boca e fluticasona na formulação aquosa nasal na dose de 200 µg/dia para tratamento da RA. Os desfechos avaliados foram os escores clínicos de rinite alérgica e asma, o teste de controle de asma, a rinometria acústica, as provas de função pulmonar e a medida da fração exalada do óxido nítrico (FeNO). **Resultados:** foram avaliados 37 pacientes, 73% do sexo masculino, idade média de 14,9 anos, dos quais 30 completaram as seis semanas de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à classificação e gravidade da asma e da rinite, escores clínicos de ambas, rinometria acústica, provas de função pulmonar e a FeNO à admissão e durante o tratamento. Houve melhora significativa nos escores de rinite alérgica, asma e a medida da FeNO na sexta semana em relação à admissão ($p < 0,01$). **Conclusões:** os resultados demonstram que a inalação nasal exclusiva de fluticasona foi tão eficaz quanto o tratamento convencional em pacientes com asma e rinite alérgica persistentes.

Palavras-chave: Asma; Rinite alérgica; Corticoide inalado; Tratamento.

Abstract

Aims: to evaluate the efficacy of nasally inhaled of fluticasone propionate (FP) in patients with persistent asthma and allergic rhinitis (AR). **Methods:** Experimental study involving patients diagnosed with persistent asthma and allergic rhinitis. Diagnosis and classification of asthma and allergic rhinitis was based on *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* and *Global Initiative for Asthma* criteria respectively. Experimental group received FP, 500 µg/day during six weeks, through the nose using a large volume spacer attached to a face mask. Comparison group received the same drug and dose, for six weeks, inhaled orally and nasal aqueous fluticasone, 200 µg/day. Outcomes evaluated were clinical scores for asthma and AR, asthma control test, acoustic rhinometry, lung function and exhaled nitric oxide (FeNO). **Results:** 37 patients were enrolled, 73% male sex, mean age 14.9 years; 30 completed the six weeks treatment. There were no statistically difference between both groups regarding severity of asthma and allergic rhinitis, clinical scores, acoustic rhinometry, lung function and FeNO on admission and during the follow up period. There was a significant improvement in AR and asthma scores as in FeNO ut to six weeks ($p < 0,01$). **Conclusions:** In this study, exclusive nasal inhalation of fluticasone was as effective as conventional treatment in patients with persistent asthma and allergic rhinitis.

Keys words: Asthma; Allergic rhinitis; Inhaled corticosteroid; Treatment.

Introdução

A literatura tem registrado várias semelhanças entre rinite alérgica e asma¹⁻⁴. Os estudos mostram que o tratamento de uma condição relaciona-se com a melhora da outra⁵⁻⁷. A iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)⁸ e a *Global Initiative for Asthma*⁹ (GINA) preconizam que os pacientes com asma sejam avaliados para rinite alérgica, e vice-versa. Se associadas, deve-se buscar uma estratégia terapêutica que contemple ambas as condições em termos de eficácia e segurança.

Três estudos avaliaram o tratamento unificado da asma e rinite persistentes empregando uma única droga, usada na asma, porém inalada pelo nariz em crianças e adolescentes¹⁰⁻¹². Os autores utilizaram escores clínicos, espirometria e a medida do pico do fluxo inspiratório nasal na avaliação dos pacientes. Os resultados obtidos mostraram a eficácia da terapêutica unificada^{11,12}.

Até então, não foram identificados estudos que avaliassem essa mesma terapêutica em pacientes virgens de tratamento com corticoides comparando o

tratamento convencional e alternativo, utilizando-se a rinometria acústica para a investigação objetiva da rinite alérgica e a fração exalada do óxido nítrico (FeNO) para avaliação da asma.

A medida da FeNO tem recebido interesse crescente como parâmetro para avaliação da asma, por estar relacionada com a inflamação eosinofílica que se instala nas vias aéreas. Sua medida é facilmente obtida, reprodutível e não-invasiva¹³. Pode alterar-se mesmo que o paciente esteja assintomático e com provas de função pulmonar normais¹⁴⁻¹⁶. Jentsch *et al.*¹⁵ avaliaram 35 crianças e adolescentes com asma persistente e constataram valores elevados da FeNO em pacientes que apresentavam normalidade clínica e espirométrica. Portanto, tem sido considerado um marcador de controle da doença. Nos pacientes assintomáticos em uso de corticoide inalado, os níveis da FeNO são semelhantes aos dos indivíduos sem asma¹⁷.

O presente estudo tem como objetivo a avaliação da eficácia da inalação nasal de propionato de fluticasona-HFA em *spray* oral acoplado ao espaçador-máscara facial para a liberação simultânea de corticoide inalatório nas vias aéreas superiores e inferiores.

Métodos

População, local e período do estudo

Estudo realizado no Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, entre outubro de 2005 e agosto de 2008.

A população estudada foi composta de pacientes entre 10 e 23 anos de idade, com asma persistente⁹ e rinite alérgica persistente⁸.

Diagnóstico e classificação da gravidade de rinite alérgica persistente

Presença de prurido nasal, prurido de orofaringe, rinorreia serosa, obstrução nasal, espirros e prurido ocular, isoladamente ou associados, por mais de quatro dias na semana e por mais de quatro semanas⁸.

Na avaliação da gravidade da rinite, à admissão e a cada visita subsequente, utilizou-se o escore clínico¹⁸, cuja pontuação varia de zero a 18 pontos. Cada um destes sinais/sintomas recebeu de zero a três pontos, de acordo

com a intensidade. Assim, a nota zero refletiu a ausência do sintoma; a nota 1 designou o sintoma como pouco definido, bem tolerado, não atrapalhando o sono ou as atividades diárias; a nota 2 indicou sintoma bem definido, incomodativo, interferindo em atividades que exigissem mais concentração, mas não interferindo na rotina do paciente; finalmente, a nota 3 significou sintoma de grande intensidade, muito incomodativo para o paciente e seus familiares, difícil de ser tolerado, comprometendo o sono e/ou as atividades diárias. A soma referente a cada uma das alterações permitiu a obtenção do escore e a caracterização da intensidade da rinite alérgica como leve, moderada e grave se ela totalizar 0 a 6, 7 a 12 e 13 a 18 pontos, respectivamente.

Diagnóstico e classificação de asma persistente

O diagnóstico de asma foi estabelecido pela história de crises de sibilância, tosse, dispneia, e resposta broncodilatadora aos β -agonistas $\geq 12\%$ verificada à espirometria. Quanto à intensidade do acometimento, utilizaram-se os critérios clínico-funcionais propostos pela GINA para classificá-la como asma persistente leve, moderada ou grave⁹. No acompanhamento clínico, foi adotado o escore desenvolvido por Rosier *et al.*, cuja pontuação varia de dois a 19 pontos¹⁹. A gravidade da asma foi classificada em leve, moderada e grave se o escore totalizasse 2 a 8, 9 a 14 e 15 a 19 pontos, respectivamente.

Além disso, para avaliação do grau de controle da asma, foi usado o Teste de Controle de Asma (TCA), autoaplicado e composto de cinco perguntas cujas pontuações variam de cinco a 25 pontos. Pontuação acima de 19 sugere asma controlada²⁰.

Crítérios de inclusão e exclusão

Participaram do estudo pacientes com idade entre 10 e 23 anos, com asma persistente comprovada por história clínica e espirometria, com resposta ao broncodilatador acima de 12% ⁹, com quadro clínico de rinite alérgica não tratadas há pelo menos 30 dias.

Foram excluídos os pacientes em uso de corticoide inalatório e que apresentaram, nas quatro semanas anteriores à admissão, episódios de asma aguda, pico do fluxo expiratório e/ou VEF₁ abaixo de 59% do valor previsto; os que relataram uso de corticoide sistêmico nos últimos 30 dias; que haviam usado

corticoterapia tópica nasal, assim como vasoconstritores tópicos nasais e/ou cromoglicato dissódico nasal e/ou anti-histamínicos de primeira ou segunda geração, nas duas semanas anteriores, antileucotrienos nas últimas oito semanas e dessensibilização específica nos últimos três meses; com hipertrofia moderada a grave das adenoides, diagnosticada pelo otorrinolaringologista ou pela radiografia do *cavum* (diminuição acima de 1/3 da coluna aérea correspondente à nasofaringe); com sinusite bacteriana diagnosticada clinicamente pela presença de secreção nasal purulenta, gotejamento pós-nasal, dor à percussão facial, associados ou não à cefaleia e febre; tabagista ativo; com desvio de septo nasal, pólipos nasais, infecção das vias aéreas superiores em atividade à admissão; e portadores de doença grave de qualquer natureza.

Avaliação clínica e funcional à admissão e durante o seguimento

O estudo teve duração de seis semanas, durante as quais os pacientes foram avaliados, clínica e funcionalmente, a cada duas semanas após a admissão. Em todas as visitas foram realizados os escores clínicos de rinite e asma. O TCA foi aplicado na admissão e na quarta semana do estudo.

Espirometria seguindo os critérios da *American Thoracic Society* foi realizada à admissão, na quarta e sexta semanas do estudo. Utilizou-se o espirômetro *Stead-Wells DS II PLUS 10 L* (Warren-Collins, Baintree, USA). As equações de Polgar foram tomadas como valores de referência²¹.

Medida da fração exalada de óxido nítrico

Foi verificada, por meio do analisador de óxido nítrico (NO), modelo 280 (Sievers, Inc, Boulder, CO, USA), à admissão, quarta e sexta semanas.

A técnica utilizada foi a de quimiluminescência, tendo-se dois pontos diários de calibração (inicialmente com 100% nitrogênio para o ponto zero e logo após com gás padronizado para 1.6 ppm de NO). O limite de detecção do equipamento para a FeNO foi de 1-2 ppb. A concentração de NO no ar ambiente foi medida antes de cada exame.

Cada mensuração da FeNO foi realizada conforme técnica previamente descrita¹³. Uma vez assentado, o paciente inalava ar de um tubo sabidamente contendo menos de 1 ppb de NO até a capacidade pulmonar total através da peça bucal. A seguir, realizava-se a expiração contra alta resistência, mantendo-

se pressão de 20 mmHg, revelada em mostrador acoplado ao sistema, garantindo fluxo expiratório de 45 mL/s. A medida da FeNO foi realizada no platô desenhado no gráfico no monitor do equipamento. Repetidas expirações foram realizadas até alcançarem-se três valores da FeNO com concordância de 5%.

Avaliação otorrinolaringológica e rinometria acústica

A avaliação otorrinolaringológica foi realizada à admissão. A videoendoscopia nasal foi executada com endoscópio rígido de 30°, acoplado a uma fonte de luz de 250 Watts e um sistema de microcâmera e monitor. À admissão, foram colocadas nas narinas solução vasoconstrictora nasal (cloridrato de fenilefrina 5,0 mg/mL) e xilocaína gel a 5% por um período de cinco minutos. Em seguida, visualizou-se a cavidade nasal para avaliação da existência de afecções endonasais.

A rinometria acústica foi realizada à admissão, quarta e sexta semanas de tratamento, para determinar a geometria da cavidade nasal e rinofaringe e medir o volume da cavidade nasal, como uma medida objetiva de avaliação da obstrução nasal²². Para tanto, foi utilizado o equipamento da marca Eccovision®, Miami, USA, calibrado de acordo com a *Nasal Area Distance Aquisicion Program* (NAPA), conforme as normas do fabricante. A temperatura e a umidade do ambiente foram constantes do momento em que o aparelho foi calibrado até o final do exame. Para a medida da rinometria, o adaptador do tubo emissor da onda acústica inserido na narina era compatível com a idade dos pacientes. A análise do rinograma era feita pela leitura do eixo vertical “y”, que indicava um corte seccional na área estudada (cm²), sendo a medida realizada em escala logarítmica. O eixo horizontal “x” relacionava-se à distância dessa área até o adaptador do tubo emissor. A medida foi efetuada com o paciente assentado, usando-se o tubo de onda posicionado em um ângulo de 45° com a linha de base da abertura piriforme. Foi usada vaselina para “selar” a conexão da narina com o adaptador. O paciente era instruído a realizar uma pausa respiratória e permanecer com a boca aberta. O adaptador tinha diâmetro interno e comprimento medindo 1,5 cm e 7,0 cm, respectivamente.

O ambiente estava em condições apropriadas para o exame, temperatura em torno de 22° C, umidade do ar em torno de 98% e menos de 30 dB de ruído.

O parâmetro usado no estudo foi o volume total da cavidade nasal, calculado em função da área-distância expressa em cm^3 . Sua medida pode se alterar com o tratamento e com o ciclo nasal, logo, a utilização da soma das medidas de uma narina e outra será considerada, por ser a mais fidedigna das alterações do volume da cavidade nasal²³.

Os examinadores desconheciam o regime terapêutico utilizado pelos pacientes.

Esquemas terapêuticos e via de administração do corticoide tópico

Os pacientes foram alocados de forma aleatória em dois grupos, para receberem o tratamento de asma e rinite alérgica: o grupo experimental foi tratado com propionato de fluticasona aerossol oral (Flixotide[®] spray, GlaxoSmithKline, 250 μg /dose), na dose de 500 μg /dia, em duas doses de 250 μg , diariamente, administrada exclusivamente através da inalação nasal, mantendo-se a boca fechada e utilizando-se espaçador valvulado piriforme de 650 mL de volume (Flumax[®]) acoplado à máscara facial. Após um jato, o paciente realizava 10 inspirações lentas e profundas, pelas narinas, com a boca fechada. O grupo-comparação recebeu tratamento convencional para asma e rinite alérgica, ou seja, propionato de fluticasona aerossol oral (Flixotide[®] spray, GlaxoSmithKline, 250 μg /dose), na mesma dose utilizada no grupo experimental, e fluticasona na formulação aquosa para administração nasal (Flixonase[®], GlaxoSmithKline, 50 μg /dose), na dose de 200 μg /dia.

A prescrição e a avaliação da qualidade da técnica de inalação pela via oral ou nasal foram realizadas por um observador independente.

A nenhum dos pacientes foi prescrita qualquer recomendação específica sobre controle ambiental.

Avaliação dos efeitos adversos da inalação nasal de fluticasona

A cada retorno investigou-se sensação de ressecamento nasal, epistaxe, crostas, candidíase nasal ou de orofaringe, úlceras ou perfuração do septo nasal.

Aspectos éticos

O protocolo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da PUC-RS.

Análise estatística

Os desfechos clínicos avaliados foram as medidas da rinometria acústica, os escores clínicos obtidos para a rinite alérgica e asma, pico do fluxo expiratório, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da manobra de capacidade vital forçada ($FEF_{25-75\%}$) e os valores da fração exalada de óxido nítrico obtidos antes e após o tratamento. A análise adotada foi a de intenção de tratar. Para isso, os escores clínicos de asma e rinite foram categorizados, bem como as medidas de óxido nítrico e do VEF_1 , em dois grupos cada. O escore clínico foi categorizado em: menor que nove, indicativo de gravidade de asma leve; e maior ou igual a nove, indicativo de asma de gravidade moderada e grave. O escore da rinite foi categorizado em menor ou igual a seis, indicativo de rinite de leve intensidade; e maior que seis, indicativo de rinite moderada a grave. Em relação à FeNO, as duas categorias foram valores inferiores a 25 ppb sugestivos de controle da inflamação das vias aéreas; e superiores a estes, sugestivos de inflamação, considerando-se os limites superiores da FeNO para a faixa etária avaliada. Finalmente, o VEF_1 foi categorizado em maior ou igual a 80% e menor que 80%.

Empregaram-se os cálculos de distribuição de frequência, teste t de Student, qui-quadrado, teste exato de Fisher e intervalo de confiança 95% para a diferença de médias e proporções. Além disso, a diferença entre os valores basais e as visitas subsequentes dos escores clínicos e medidas funcionais foi calculada separadamente para cada grupo estudado (análise intragrupo) pelo teste t de Student pareado. Para essas comparações, significância estatística de qualquer diferença foi avaliada após a correção de Bonferroni, que forneceu p-valor de 0,012 para as diferenças observadas, levando-se em consideração quatro pares de comparação.

Resultados

Foram randomizados 37 pacientes, 20 no grupo experimental e 17 no grupo-comparação. Desses, 30 completaram as seis semanas de tratamento e 33 as quatro primeiras semanas (Figura 1).

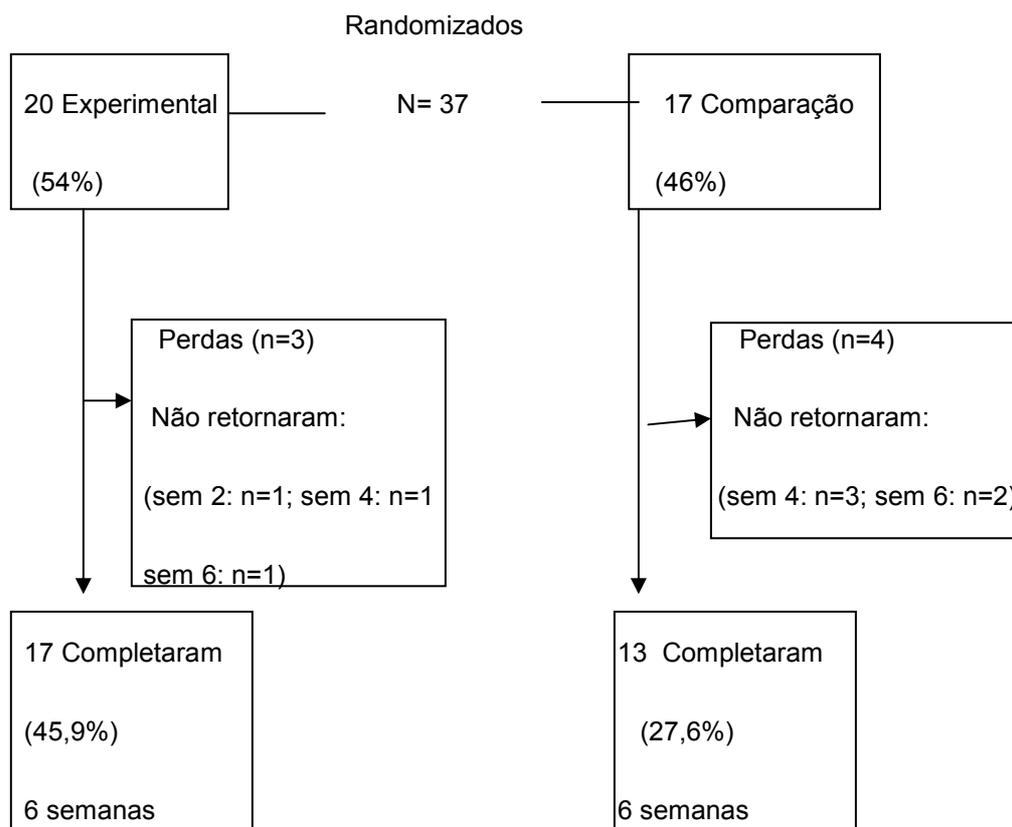


Figura 1 - Diagrama CONSORT do estudo.

A Tabela 1 apresenta as características descritivas dos pacientes à admissão, nos dois grupos.

Tabela 1 - Características descritivas dos 37 pacientes à admissão nos grupos experimental e comparação

Variáveis	Experimental N= 20	Comparação N=17	p
Idade			
Média (DP)	14,8 (2,79)	15,00 (4,54)	0,90
Mediana	14	15	
Sexo			0,77
Masculino	15	12	
Feminino	5	5	
Etnia			0,14
Caucasoide	18	12	
Não caucasóide	2	5	
Peso (Kg) Média (DP)	58,9 (16,11)	57,7 (17,33)	0,35
Altura (cm) Média (DP)	161,75 (11,69)	158,00 (17,30)	0,43
Idade início asma (anos)	4,10 (5,32)	3,94 (4,39)	0,92
Idade início rinite (anos)	6,00 (5,10)	10,35 (23,16)	0,88

A idade média dos pacientes foi de 14,9 anos (mediana 14,0) e 73% deles eram do sexo masculino. A média da estatura dos participantes foi de 161,7 cm (\pm 11,69) e 158,0 (\pm 17,30) no grupo experimental e comparação, respectivamente. A maioria dos pacientes avaliados era caucasóide. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação às características demográficas e à idade de início da rinite alérgica e da asma.

A Tabela 2 apresenta as características clínicas e funcionais, à admissão, nos dois grupos.

Tabela 2 - Características clínicas e funcionais à admissão dos 37 pacientes nos grupos experimental e comparação

Variáveis	Experimental N= 20 Média (DP)	Comparação N= 17 Média (DP)	P
Escore rinite	9,20 (3,69)	10,70 (2,82)	0,17
Escore asma	10,85 (4,97)	9,00 (3,93)	0,22
TCA	16,85 (4,36)	17,52 (4,52)	0,64
Rinometria D + E cm³	10,19 (3,64)	10,70 (3,03)	0,65
PFE (previsto)	96,77 (27,31)	93,70 (17,15)	0,69
VEF₁ % (previsto)	82,65 (15,30)	85,77 (9,90)	0,47
FEF_{25-75%} %	51,46 (22,33)	47,60 (19,82)	0,63
FeNO (ppb)	17,68 (14,08)	24,11 (20,42)	0,31

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação às características clínicas e funcionais à admissão. As médias dos escores clínicos de rinite alérgica foram superiores a seis, correspondendo à gravidade da rinite moderada e grave. Da mesma forma, nos dois grupos as médias dos escores clínicos da asma foram superiores a oito, indicando gravidade moderada a grave. As médias dos valores do Teste de Controle de Asma foram inferiores a 19 nos dois grupos. Por sua vez, a média do VEF₁ foi superior a 80% nos dois grupos.

As Tabelas 3 e 4 apresentam os desfechos relacionados à rinite alérgica e à asma nos dois grupos, na segunda, quarta e sexta semanas de tratamento, respectivamente.

Tabela 3 - Características clínicas e funcionais relacionadas à rinite alérgica nos dois grupos à admissão, na segunda, quarta e sexta semanas de tratamento

Variáveis	Experimental	Comparação	p
	Média (DP)	Média (DP)	
Escore	9,20	10,81	0,16
Admissão	(3,69)	(2,88)	
Semana 2 n=36	4,84 (3,09)	5,00 (2,63)	0,87
Semana 4 n=33	5,33 (3,69)	4,35 (2,76)	0,41
Semana 6 n=30	5,18 (4,37)	5,09 (2,84)	0,94
Rinometria DE cm³	10,19	10,70	0,65
Admissão	(3,64)	(3,03)	
Semana 4	11,11 (2,89)	11,18 (3,42)	0,95
Semana 6	11,74 (3,89)	11,99 (2,87)	0,85

Rinometria DE: Rinometria Direita + Rinometria Esquerda.

Tabela 4 - Características clínicas e funcionais relacionadas à asma nos dois grupos à admissão, na segunda, quarta e sexta semanas de tratamento

Variáveis	Experimental	Comparação	p
	Média (DP)	Média (DP)	
Escore			
Admissão	10,85 (4,97)	9,00 (4,06)	0,23
Semana 2 n=36	5,52 (3,35)	5,56 (3,70)	0,97
Semana 4 n=33	4,64 (2,78)	6,42 (3,87)	0,14
Semana 6 n=30	4,12 (2,82)	3,36 (2,42)	0,47
TCA			
Admissão	16,85 (4,36)	17,81 (4,52)	0,52
Semana 4	21,43 (1,99)	20,92 (4,55)	0,48*
Semana 6	18,4 (4,85)	19,1 (4,84)	0,72
VEF₁%			
Admissão	82,65 (15,30)	86,25 (10,01)	0,42
Semana 4	100,7 (26,53)	101,19 (19,67)	0,95
Semana 6	97,23 (25,38)	93,96 (16,93)	0,71
FEF₂₅₋₇₅%			
Admissão	51,46 (21,99)	45,33 (19,54)	0,45
Semana 4	60,08 (27,66)	70,80 (23,34)	0,34
Semana 6	63,65 (36,94)	75,4 (33,76)	0,56
CVF%			
Admissão	111,20 (14,06)	110,87 (15,06)	0,94
Semana 4	123,27 (25,40)	120,73 (22,30)	0,78
Semana 6	121,62 (22,83)	113,11 (19,66)	0,32
FeNO (ppb)			
Admissão	17,7 (14,08)	23,4 (20,00)	0,31
Semana 4	11,8 (14,44)	7,0 (7,50)	0,33
Semana 6	9,5 (6,11)	10,4 (7,37)	0,85

* Teste T de Fischer.

Na amostra estudada não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos em relação aos desfechos relacionados à rinite alérgica e à asma na segunda, quarta e sexta semanas de tratamento.

No decorrer do tratamento, apurou-se redução do escore clínico de asma e rinite e nos níveis da FeNO, indicando melhora dos pacientes, especialmente nas quatro primeiras semanas.

Houve queda de 46,8 e 56,7% dos valores da FeNO em relação à admissão e à sexta semana no grupo experimental e comparação, respectivamente.

Aumento dos valores do VEF₁ também foi encontrado nos dois grupos, bem como nos valores da rinometria acústica.

No decorrer do tratamento, constatou-se aumento dos valores da rinometria acústica nos dois grupos em relação à admissão. O percentual de aumento entre os valores da admissão e a sexta semana foram de 15,2 e 12% nos grupos experimental e comparação, respectivamente.

A Tabela 5 apresenta a análise por intenção de tratar nos dois grupos, no decorrer do tratamento.

Tabela 5 - Análise por intenção de tratar nos dois grupos em relação ao escore de asma, rinite, VEF₁ e FeNO

Variáveis	Experimental N=20	Comparação N=17	p
Escore asma (pontos)			
Admissão			
< 9	5	10	
≥ 9	15	7	0,08
Semana 2			
< 9	17	14	1,00*
≥ 9	3	3	
Semana 4			
< 9	15	12	1,00*
≥ 9	5	5	
Semana 6			
< 9	16	12	0,70*
≥ 9	4	5	
Escore rinite (pontos)			
Admissão			
≤ 6	5	1	0,18*
> 6	15	16	
Semana 2			
≤ 6	15	9	0,29
> 6	5	8	

Continua Tabela 5

Variáveis	Experimental N=20	Comparação N=17	p
Semana 4			
≤ 6	13	11	0,74
> 6	7	6	
Semana 6			
≤ 6	12	9	0,92
> 6	8	8	
VEF₁ % do previsto			
Admissão			
≥ 80	11	11	0,79
< 80	9	6	
Semana 4			
≥ 80	17	15	1,00*
< 80	3	2	
Semana 6			
≥ 80	15	14	0,70*
< 80	5	3	
FeNO (ppb)			
Admissão			
< 25	14	10	0,71
≥ 25	6	7	
Semana 4			
< 25	16	14	1,00*
≥ 25	4	3	
Semana 6			
< 25	18	11	0,10*
≥ 25	2	6	

Escore asma < 9: leve; ≥ 9: moderada e grave

Escore rinite < 6: leve; ≥ 6: moderada e grave

FeNO < 25 indicativo de asma controlada; ≥ 25: indicativo de asma não controlada.

* Teste T de Fischer

Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos durante o tratamento em relação aos escores clínicos de asma e rinite, VEF₁ e FeNO. Notou-se que a maioria dos pacientes, dos dois grupos, apresentou melhora clínica da asma e da rinite e aumento do VEF₁. Em relação à FeNO, apenas dois pacientes do grupo experimental apresentaram níveis iguais ou superiores a 25 ppb na sexta semana de tratamento.

A Tabela 6 apresenta a análise intragrupos comparando-se as médias inicial e final no grupo experimental e de comparação em relação aos escores clínicos, à rinometria direita esquerda, ao VEF₁ e à FeNO.

Tabela 6 - Análise intragrupos, comparação da média inicial e final

Variáveis	Média de diferença		p	
	Exp	Comp.	Exp	Comp
Escore rinite	4,61	5,41	< 0,01	< 0,01
Rinometria DE	-1,5	-1,06	0,06	0,17
Escore asma	6,36	5,08	< 0,01	< 0,01
VEF ₁	-12,31	-4,87	0,02	0,34
FeNO	8,29	17,50	< 0,01	< 0,01

Significância estatística entre as médias das diferenças entre o início e o final do tratamento foi observada em relação aos escores da rinite, da asma e à FeNO. Por outro lado, as medidas objetivas de avaliação da rinite alérgica e da asma não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, embora mostrem valores negativos, indicando que os valores ao término do tratamento foram maiores do que à admissão. Nota-se, ainda, tendência à significância estatística para as médias de diferença do VEF₁ no grupo experimental.

Durante o período de acompanhamento, apenas um paciente (do grupo experimental) teve exacerbação de asma e recebeu corticoide oral, sem necessidade de admissão em unidade de urgência ou hospitalização. Outros três apresentaram infecção de vias aéreas superiores, sendo que dois (grupo-comparação) manifestaram quadro compatível com sinusite e receberam antibioticoterapia. Esses quatro pacientes foram incluídos na análise estatística.

Discussão

Estudos que avaliaram o tratamento da asma e da rinite alérgica em pacientes jovens por meio da inalação nasal do corticoide inalatório são escassos e revelam resultados que sugerem que essa estratégia é factível e eficaz¹⁰⁻¹².

Na presente pesquisa, os resultados obtidos corroboram os estudos anteriores, uma vez que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação aos desfechos avaliados, em todas as visitas, indicando que a resposta ao tratamento pela inalação nasal foi semelhante à do tratamento convencional. As análises intragrupos mostraram que houve melhora tanto da asma quanto da rinite alérgica.

Três avaliações sobre a inalação nasal de corticoide em crianças e adolescentes com asma e rinite alérgica mostraram resultados semelhantes, no entanto, não foram realizadas a medida da fração exalada do óxido nítrico e a rinometria acústica¹⁰⁻¹².

Nos dois primeiros estudos, os pacientes, à admissão, estavam em tratamento para asma e para rinite alérgica, ao contrário do presente estudo. No primeiro, Pedersen *et al.* avaliaram 24 crianças que utilizaram budesonida com doses entre 800 e 1600 mcg por dia, inalada pelas narinas através de uma peça nasal especificamente elaborada para o estudo, acoplada ao espaçador¹⁰. Os resultados mostraram que o grupo que utilizou a inalação nasal teve melhora dos escores clínicos da asma e da rinite, das medidas do pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN), do PFE e VEF₁ em relação ao grupo que utilizou placebo. No entanto, a dose utilizada foi elevada e o tempo de seguimento foi de apenas três semanas. Posteriormente, Camargos *et al.* conduziram outro estudo no qual participaram 75 pacientes; desses, 38 receberam dipropionato de beclometasona, na dose maior ou igual a 500 mcg/dia, por via nasal exclusiva, utilizando-se a máscara do espaçador adotado no tratamento da asma¹¹. O grupo-controle empregou, para tratamento da rinite, a beclometasona na apresentação aquosa nasal na dose de 200 mcg/dia. Os pacientes foram tratados por oito semanas e os parâmetros utilizados para avaliação foram escores clínicos para asma e rinite, o VEF₁ e as medidas do PFE e do PFIN. Os autores não detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao escore clínico da rinite e os valores de PFIN. Além disso, após as oito semanas de tratamento, os grupos eram semelhantes em relação à gravidade da asma, não sendo observada piora clínica e funcional.

O terceiro estudo foi realizado em 60 pacientes com asma não controlada, virgens de tratamento; a medicação administrada foi propionato de fluticasona, a mesma do presente estudo, na dose de 200 a 300 mcg por dia por oito semanas¹². O grupo de intervenção recebeu o corticoide via inalação nasal e o outro por inalação oral e soro fisiológico 0,9% nas narinas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes em relação à asma, contudo, aqueles que receberam inalação nasal apresentaram melhora significativa nos escores de rinite e na medida do PFIN até a oitava semana. Os resultados

reforçaram os achados prévios de que a inalação nasal pode controlar a asma e a rinite alérgica.

O presente estudo avança na análise da eficácia da inalação nasal exclusiva, por aprimorar o exame da cavidade nasal com a avaliação otorrinolaringológica à admissão dos pacientes e pela realização da rinometria acústica. Além disso, avalia a inflamação nas vias aéreas pela medida da FeNO.

A rinometria acústica complementa a avaliação dos pacientes com rinite alérgica, considerando que pode haver relato de melhora dos sintomas sem que haja alteração dos valores da rinometria e vice versa²⁴. Na amostra estudada, obteve-se melhora clínica da rinite e aumento dos valores da rinometria acústica no decorrer do tratamento. Esse aumento foi superior à variabilidade fisiológica do volume da cavidade nasal, que pode chegar a 9,4%²⁵. Pacientes que recebem tratamento medicamentoso para rinite alérgica apresentam aumento da área de corte transversal, expressa em cm², que varia até 34%²⁶.

Por sua vez, a FeNO apresenta uma série de vantagens sobre outros parâmetros objetivos para avaliação dos asmáticos, considerando-se que sua medida é um marcador da inflamação¹³. Ele aumenta nas exacerbações, é maior nos pacientes atópicos¹⁵ e se reduz com uso de corticoide inalatório²⁷⁻³³. Na amostra avaliada nesse estudo não foi realizado teste alérgico, o que pode justificar os valores da FeNO mais baixos à admissão, considerando que pacientes atópicos apresentam FeNO mais elevada do que os não-atópicos^{15,35,36}.

Assim, vários ensaios clínicos têm utilizado a medida da FeNO na avaliação dos pacientes²⁸⁻³³. No presente estudo, as medidas da FeNO foram semelhantes nos dois grupos, à admissão e em todas as visitas. Além disso, observou-se redução em torno de 50% dos valores no decorrer do tratamento em relação aos valores basais. Esses achados estão em conformidade com os de outros autores, que registram queda que varia de 17 a 56,9% na FeNO em pacientes tratados com medicamentos de controle, porém por inalação oral. Ao contrário desta pesquisa, a maioria foi realizada em adultos; e na maioria daquelas cuja população estudada era composta de crianças e adolescentes, as amostras eram inferiores.

Previamente, Pedersen *et al.*, avaliando 17 crianças e adolescentes durante 12 semanas tratados com beclometasona em doses que variaram de 50 a 100 mcg/dia, relataram valores basais da FeNO de 16,0 ppb (\pm 10,1) e, ao

término do tratamento, com os valores de 8,9 ppb ($\pm 6,6$), redução de aproximadamente 50%²⁸, semelhante ao presente estudo. Todavia, a FeNO foi obtida com fluxo inspiratório elevado, de 200 mL/segundo, o que torna difícil a comparação com os nossos resultados, porque a alteração dos fluxos influencia os níveis da FeNO.

Os estudos que utilizaram o fluxo de 50 mL/segundo para medida da FeNO e com equipamentos que atendiam as recomendações mais recentes da ATS e da ERS mostraram redução semelhante à aqui encontrada.

Del Giudice *et al.* avaliaram 12 crianças com idade entre sete e 11 anos e constataram que, após um mês de tratamento com budesonida na dose de 400 mcg por dia, os níveis da FeNO reduziram-se de 39,9 ppb ($\pm 2,9$) à admissão para 28,3 ($\pm 3,2$)²⁹.

Verini *et al.*, avaliando 12 crianças, compararam o tratamento com antileucotrieno associado à fluticasona e salmeterol associada à fluticasona por duas semanas em um ensaio clínico cruzado. A FeNO caiu de 14 ppb (± 6) para 8,5 ppb (± 5) no grupo que utilizou a associação com antileucotrieno³⁰.

Em adultos, os estudos incluem número maior de pacientes e com mais duração. Boushey *et al.* acompanharam 67 adultos tratados com budesonida na dose diária de 400 mcg durante um ano e descreveram redução de 14% nos níveis da FeNO em relação à admissão³¹. Recentemente, Szeffler *et al.* realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 546 pacientes, com idade entre 12 e 20 anos por 46 semanas, tratados com fluticasona em doses que variaram de 100 a 500 mcg por dia, além da associação de fluticasona com salmeterol em doses que variaram de 100/50 a 500/50 mcg por dia³². À admissão, os pacientes apresentavam média da FeNO de 31,7 (14,1 a 64,4). A mediana da redução da FeNO foi de 20,1ppb e média de 12,9 ppb, correspondendo a aproximadamente 41% de redução. Reddel *et al.* propuseram que, tratando 23 adultos com fluticasona na dose de 250 mcg/dia por 11 meses, os níveis da FeNO foram mais baixos que à admissão³³.

Alterações na FeNO entre consultas superiores a 4 ppb são consideradas mudanças reais na inflamação das vias aéreas³⁴, ou seja, variações inferiores a essa são consideradas normais. Como na população avaliada a alteração foi

superior a essa, infere-se que seja decorrente da melhora da inflamação, proporcionada pela administração do corticoide inalatório.

A implementação de estratégias de tratamento que contemplem a asma e a rinite é uma das principais recomendações da iniciativa ARIA⁸. A avaliação do tratamento unificado vem ao encontro dessa recomendação. Outros pesquisadores têm avaliado o tratamento unificado usando anticorpo anti-IgE e antileucotrienos^{37,38}, porém, com eficácia reduzida e custo mais elevado quando comparado ao tratamento com corticoides administrados por inalação nasal exclusiva. Vignola *et al.* avaliaram 405 pacientes entre 12 e 74 anos comparando o placebo e o anticorpo anti-IgE durante 28 semanas. Houve melhora dos escores dos questionários de qualidade de vida de asma e rinite em 57,5% dos pacientes tratados com o anti-IgE e 40,6% daqueles que receberam o placebo, indicando que uma parcela significativa dos pacientes não melhora.

A busca por tratamentos mais simples, mais eficazes e com custo mais baixo deve ser estimulada para atender maior número de pacientes, especialmente em locais com recursos financeiros limitados.

Os achados dos estudos que avaliaram a via inalatória para tratamento unificado da asma e da rinite alérgica abrem perspectivas para outros estudos que possam incluir pacientes com asma não controlada, que utilizem outros medicamentos, com mais duração e que permitam avaliar qualidade de vida, segurança e aceitação dos pacientes pela técnica.

Concluindo, o tratamento via inalação nasal exclusiva mostrou-se viável na amostra estudada. As principais perspectivas que os resultados encontrados identificam são: a possibilidade de tratar ambas as condições com a mesma droga e via inalatória com eficácia e custo mais baixo. Além disso, têm como potencial facilitar a adesão e reduzir os efeitos colaterais da corticoterapia.

Referências

1. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica W. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1 (1):7-13.
2. Bresciani M, Mezziane H, Vernhet H. *et al.* Rhinosinusitis in COPD and asthma. *Am J Respir Care Med* 2000; 161:333.
3. Simons RFER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:534-40.

4. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1171-83.
5. Watson WTA, Becker B, Simons FER. Treatment of allergy rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:97-101.
6. Stelmach R, Patrocinio T, Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 128:3140-7.
7. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N. *et al.* SPIRA Study Group. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005; 60:875-81.
8. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (suppl 86):8-160.
9. National Institute Of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report 2007.
10. Pedersen W, Hjulter I, Dahl R, Mygind N. Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53:383-87.
11. Camargos PA, Rodrigues ME, Lasmar LM. Simultaneous treatment of asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:186-92.
12. Camargos PAM, Ibiapina CC, Lasmar LMBF, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy* 2007; 62:310-16.
13. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:912-30.
14. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58:494-99.
15. Jentzsch NS, le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P, Waernessyckle S, Camargos PA. Nitric oxide in children with persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:193-6.
16. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P. *et al.* Diagnosing asthma – Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473-8.
17. Byrnes CA, Dinaveric S, Shinebourne EA, Barnes PJ, Bush A. Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:312-18.
18. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 616-624.
19. Rosier MJ, Bishop J, Nolan T, Robertson CF, Carlin JB, Phelan PD. Measurement of functional severity of asthma in children. *Am J Respir Care Med* 1994; 149:1434-1441.
20. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P. *et al.* Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59-65.

21. Polgar C, Promadhal V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunder, 1971.
22. Clement PA, Gordts F. Standardisation Committee on Objective Assessment of Nasal Airway, IRS, and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005 Sep; 43(3):169-79.
23. Hilberg O. Objective measurement of nasal airway dimensions using acoustic rhinometry: methodological and clinical aspects. *Allergy* 2002; 57 Suppl 70:5-39.
24. Jiang RS. Efficacy of a leukotriene receptor antagonist in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Otolaryngol* 2006; 35:117-21.
25. Hilberg O, Grymer LF, Pedersen OF. Spontaneous variations in congestion of the nasal mucosa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:516-21.
26. Ciebiada M, Górska-Ciebiada M, DuBuske LM, Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immuno*. 2006 Nov; 97:664-71.
27. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G. *et al*. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:453-9.
28. Petersen R, Agertoft L, Pedersen S. Treatment of exercise-induced asthma with beclomethasone dipropionate in children with asthma *Eur Respir J* 2004; 24: 932-7.
29. Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL. *Et al*. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. *Respir Med* 2007; 101:1809-13.
30. Verini M, Peroni DG, Piacentini GL, Nicodemo A, Rossi N, Bordini A. *et al*. Comparison of add-on therapy to inhaled fluticasone propionate in children with asthma: residual volume and exhaled nitric oxide as outcome measures. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:691-4.
31. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC. *et al*. Daily *versus* as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005; 14(352):1519-28.
32. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ. *et al*. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 20;372:1065-72.
33. Reddel HJ, Belousova E, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-minded randomized controlled trial. *Primary Care Respiratory Journal* 2008; 17:39-45.
34. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C. *et al*. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21:433-438.
35. Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, Marks GB, Salome CM. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002; 57:518-23.
36. Brussee JE, Smith HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS. *et al*. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J* 2005; 25:455-61.

37. Barnes ML, Menzies D, Fardon TC, Burns P, Wilson AM, Lipworth BJ. Combined mediator blockade or topical steroid for treating the unified allergic airway. *Allergy* 2007; 62:73-80.
38. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, Fox H, *et al.* Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis:SOLAR. *Allergy* 2004; 59:709-17.

6 ARTIGO 5 - ASMA E RINITE ALÉRGICA PERSISTENTES: INALAÇÃO NASAL VERSUS INALAÇÃO ORAL DE CORTICOIDE INALATÓRIO E β_2 -AGONISTA DE AÇÃO DURADOURA

PERSISTENT ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS: NASAL INHALATION VERSUS ORAL INHALATION OF CORTICOSTEROIDS AND LONG ACTING BRONCHODILATOR

Resumo

Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança da inalação nasal com propionato de fluticasona e xinafoato de salmeterol em pacientes com asma e rinite alérgica persistentes. **Métodos:** estudo envolvendo pacientes com asma e rinite alérgica persistentes. Os diagnósticos e as classificações da rinite alérgica e da asma foram de acordo com os critérios da iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* e a *Global Initiative for Asthma*, respectivamente. O grupo experimental recebeu tratamento com propionato de fluticasona e xinafoato de salmeterol aerossol oral (Seretide[®] spray, GlaxoSmithKline, 25/125 μ g/dose), provido do contador de dose, na dose de 50/250 μ g/dia por inalação nasal através de máscara facial acoplada a espaçador valvulado durante quatro semanas. O grupo-comparação recebeu o mesmo medicamento, na mesma dose, pelo mesmo período, inalado pela boca e soro fisiológico nasal sob a forma *spray*. Os desfechos avaliados foram os escores clínicos de rinite alérgica e asma, o pico do fluxo inspiratório nasal, as provas de função pulmonar e a medida da fração exalada do óxido nítrico (FeNO). **Resultados:** foram avaliados 20 pacientes, 65% do sexo masculino, idade média de 10,9 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à classificação e gravidade da asma e da rinite, escores clínicos, PFIN, provas de função pulmonar e a FeNO, à admissão e durante o tratamento. Houve melhora significativa nos escores de rinite alérgica na quarta semana de tratamento em relação à admissão ($p < 0,01$), apenas no grupo experimental. Melhora significativa dos escores de asma e a medida da FeNO na quarta semana em relação à admissão foram observadas nos dois grupos. ($p < 0,01$). **Conclusões:** neste estudo a inalação nasal exclusiva de fluticasona e salmeterol parece ter reduzido o processo inflamatório nas vias aéreas inferiores e melhorado clinicamente a asma e a rinite alérgica.

Palavras-chave: Asma; Rinite alérgica; Corticosteróide inalado; Tratamento.

Abstract

Aims: To evaluate the efficacy and safety of nasal inhaled fluticasone propionate and salmeterol in patients with asthma and persistent allergic rhinitis.

Methods: study involving patients with asthma and allergic rhinitis. Diagnosis and classification of asthma and allergic rhinitis was based on *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* and *Global Initiative for Asthma* criteria respectively. Experimental group received fluticasone propionate and salmeterol aerosol (Seretide[®] spray, GlaxoSmithKline, 25/125µg/dose), 50/ 250 µg/day during four weeks, through the nose using a large volume spacer attached to a face mask. Comparison group received the same drug and dose, for four weeks, inhaled orally and nasal aqueous saline solution. Outcomes evaluated were clinical scores for asthma and allergic rhinitis, peak nasal inspiratory flow, lung function and the exhaled nitric oxide (FeNO). **Results:** 20 patients were enrolled, 65% male sex, mean age 10,9 years. There were no statistically difference between both groups regarding severity of asthma and allergic rhinitis, clinical scores, PFIN, lung function and FeNO on admission and during the follow up period. Significant improvement on AR scores between admission and fourth week was observed only on experimental group ($p < 0,01$) whereas significant improvement on asthma scores and FeNO were observed on both groups ($p < 0,01$). **Conclusions:** In this study, nasally inhaled fluticasone and salmeterol may reduce inflammatory process observed on lower airways and improve clinically asthma and AR in children and adolescents.

Keys words: Asthma; Allergic rhinitis; Inhaled corticosteroid; Treatment.

Introdução

O conceito de unicidade das vias aéreas referentes à asma e à rinite alérgica surgido na literatura há alguns anos tem se fortalecido. Vários estudos têm mostrado as semelhanças entre as duas condições, reforçando a possibilidade de serem a expressão de uma mesma doença¹⁻⁵. Está bem estabelecida a necessidade de excluir ou confirmar a asma em um paciente com rinite, e vice-versa, visando a adequação do tratamento e, conseqüentemente, o controle do processo inflamatório e dos sintomas⁵.

Alguns estudos foram realizados com o objetivo de tratar simultaneamente e de forma simplificada as duas doenças⁶⁻⁸, em conformidade com as recomendações da iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)⁵. Dois estudos foram efetuados com esse propósito utilizando a inalação nasal do corticoide inalatório com o uso da máscara facial acoplada aos espaçadores utilizados na asma para o tratamento dos pacientes com asma e rinite^{7,8}.

Em ambos verificou-se que o tratamento unificado foi semelhante ao tratamento convencional, utilizando-se escores clínicos para asma e rinite, bem como provas de função pulmonar e medida do pico do fluxo inspiratório nasal. Além disso, não foram verificados no grupo que recebeu inalação nasal os efeitos adversos locais ou piora da asma. Tais achados sugerem que essa forma de tratamento é adequada, podendo contribuir na redução dos custos, no aumento da adesão, minimizando os potenciais efeitos adversos da corticoterapia.

Até o presente momento não foram identificados na literatura trabalhos que tenham avaliado o tratamento da asma e rinite alérgica persistentes utilizando o corticoide inalatório e broncodilatador β_2 -agonista de ação duradoura por inalação nasal exclusiva.

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e a segurança do tratamento unificado com propionato de fluticasona e xinafoato de salmeterol, utilizando-se, além dos parâmetros clínicos e espirométricos, a medida da fração exalada de óxido nítrico (FeNO).

Metodologia

População, local e período do estudo

Estudo realizado na Unidade de Pneumologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais entre agosto de 2008 e fevereiro de 2009.

A população estudada foi composta de crianças e adolescentes entre seis e 18 anos de idade, portadores de asma brônquica persistente conforme os critérios do GINA⁹, em uso de corticoide inalatório e rinite alérgica persistente definida de acordo com a iniciativa ARIA⁵, não tratada.

Definição e classificação da rinite alérgica persistente

A rinite alérgica persistente foi definida pela presença de prurido nasal, prurido de orofaringe, prurido ocular, rinorreia serosa ou seromucosa, espirros e obstrução nasal, isoladamente ou associados, por mais de quatro dias na semana e por mais de quatro semanas no ano⁵.

Na avaliação da gravidade da rinite, à admissão e a cada visita durante o período de acompanhamento, utilizou-se o escore clínico adaptado de outros

pesquisadores¹⁰, cuja pontuação varia de zero a 18 pontos. Cada um destes sinais/sintomas recebeu de zero a três pontos, de acordo com a intensidade. Assim, a nota zero refletiu a ausência do sintoma; a nota 1 designou o sintoma como pouco definido, bem tolerado, não atrapalhando o sono ou as atividades diárias; a nota 2 indicou sintoma bem definido, incomodativo, interferindo em atividades que exigissem mais concentração, mas não interferindo na rotina do paciente; finalmente, a nota 3 significou sintoma de grande intensidade, muito incomodativo para o paciente e seus familiares, difícil de ser tolerado, comprometendo o sono e/ou as atividades diárias. A soma referente a cada uma das alterações permitiu a obtenção do escore e caracterização da intensidade da rinite alérgica como leve, moderada e grave se ela totalizou 0 a 6, 7 a 12 e 13 a 18 pontos, respectivamente.

Definição e classificação da asma persistente

O diagnóstico funcional de asma foi firmado pela prova broncodilatadora acima de 12%⁹ – e história de exacerbações responsivas ao uso de broncodilatadores e/ou corticoides sistêmicos à admissão e término do *run in*. Quanto à intensidade do acometimento, utilizaram-se os critérios propostos pela GINA⁹ para classificá-la como persistente; e para acompanhamento clínico, em todas as visitas, adotou-se escore clínico descrito por Rosier *et al.*, que varia de dois a 19 pontos¹¹. A soma referente a cada uma das alterações permitiu a obtenção do escore e caracterização da gravidade da asma como pequena, leve, moderada e grave se ela totalizou 0 a 4, 5 a 8, 9 a 14 e 15 a 22 pontos, respectivamente¹¹.

Diagnóstico de atopia

O diagnóstico de atopia foi realizado utilizando-se teste alérgico à admissão pela técnica de puntura. Como critério de positividade, foi considerada a presença de pápula de diâmetro maior ou igual a 3 mm¹², comparada ao controle negativo em pelo menos um dos 10 alérgenos testados: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Canis familiaris*, *Felis domesticus* e *Periplaneta americana*. Foram empregados os

extratos alergênicos produzidos pela *International Pharmaceutical Immunology* (IPI-ASAC, Madri, Espanha).

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com seis a 17 anos e 11 meses, com rinite alérgica persistente não tratada e asma persistente com indicação da associação de broncodilatador β_2 -agonistas de ação duradoura, em uso de corticoide inalatório, com doses diárias iguais ou superiores ao correspondente a 500 mcg de beclometasona, diagnosticada há pelo menos seis meses com teste cutâneo positivo para pelo menos um dos 10 alérgenos utilizando-se a técnica de puntura.

Foram excluídos os pacientes que nas quatro semanas anteriores à admissão relataram uso de corticoterapia tópica nasal, assim como vasoconstritores tópicos nasais e/ou cromoglicato dissódico nasal e/ou anti-histamínicos de primeira ou segunda geração nas duas semanas anteriores; antileucotrienos nas últimas oito semanas; e dessensibilização específica nos últimos três meses. Foram excluídos também os pacientes: com hipertrofia moderada a grave das adenoides; com sinusite bacteriana diagnosticada clinicamente pela presença de secreção nasal purulenta, gotejamento pós-nasal e dor à percussão facial associados ou não a cefaleia e febre; desvio de septo nasal, pólipos nasais, infecção das vias aéreas superiores em atividade à admissão; doenças subjacentes de qualquer natureza; e VEF₁ ou relação VEF₁/CVF inferior a 60% do valor previsto.

Avaliação clínica e funcional

O estudo teve duração de seis semanas, sendo as duas primeiras o período de *run in* para avaliação das condições basais dos pacientes, seguido de quatro semanas de tratamento. Durante o *run in*, os pacientes eram instruídos a suspender temporariamente os medicamentos de controle para a asma e utilizar apenas os medicamentos de alívio, caso necessário, com plano de tratamento da pré-crise assegurado. A equipe ficou disponível 24 horas por dia por sete dias da semana para contato telefônico e, em caso de necessidade, garantia avaliação dos pacientes no Setor de Pronto-Atendimento do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes foram avaliados clínica e funcionalmente a cada duas

semanas por pesquisador que desconhecia o regime terapêutico de cada um deles.

Em todas as visitas mediu-se o pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN) - (*In-check-inspiratory flow meter*, Clement Clarke, Harlow, Inglaterra)^{13,14}. As medidas do PFIN foram realizadas com o paciente de pé. Após o mínimo de três aferições, escolheu-se o melhor valor. Antes da aferição do PFIN, o paciente realizava a higiene nasal habitual, assoando levemente para eliminar a secreção nasal residual. Adaptava-se cuidadosamente a máscara facial, sendo ele instruído a fazer forte inspiração nasal com a boca fechada e, a partir do volume residual, atingir a capacidade pulmonar total. Foram realizadas no mínimo três medições, sendo considerado para análise o maior valor. Todas as medidas foram obtidas com o paciente de pé.

Avaliação espirométrica seguindo os critérios da *American Thoracic Society*¹⁵ foi realizada em todas as visitas. Empregaram-se o espirômetro SBG-SDI *Diagnostics* (Easton, USA) e as equações de Knudson para os valores de referência¹⁶. Para os valores de referência do PFIN foram adotados os encontrados em estudo realizado em 526 escolares e adolescentes de 14 escolas públicas selecionadas aleatoriamente.

A medida da fração exalada de óxido nítrico foi realizada no início e término do período *run in* e na quarta semana de tratamento, utilizando-se o equipamento NIOX MINO (Aerocrine AB, Suécia), com técnica de expiração única, conforme preconizado pela *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*¹⁷. Da mesma forma que a avaliação espirométrica, as medidas eram realizadas no mesmo horário. Uma única medida foi realizada usando-se fluxo de 50 mL/s e pressão de 10 cm H₂O com o paciente assentado, sem clipe nasal. A partir da peça bucal, o paciente inalava até a capacidade pulmonar total e, em seguida, exalava de forma constante auxiliado por sinais sonoros e visuais disponíveis no equipamento, para manter o fluxo expiratório de 50 mL/s contra a resistência do equipamento correspondente à pressão de 10 cm H₂O para garantir o fechamento do palato mole, evitando-se a contaminação pelo óxido nítrico nasal. O NIOX MINO realizava a medida desde que a expiração do paciente estivesse adequada. Os filtros e o sensor do equipamento foram trocados de acordo com as orientações do fabricante.

A exacerbação de asma foi definida pela instalação aguda de sintomas de asma (tosse, cansaço, aperto no peito e chieira) que necessitaram de corticoide oral ou atendimento de emergência (Setor de Pronto-Atendimento, hospitalização ou admissão em terapia intensiva).

Esquemas terapêuticos e via de administração do corticoide inalatório

Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos para receberem o tratamento de asma e rinite alérgica:

- Grupo experimental: recebeu tratamento alternativo constituído de propionato de fluticasona e xinafoato de salmeterol aerossol oral (Seretide[®] spray, GlaxoSmithKline, 25/125µg/dose), provido do contador de dose, na dose de 50/250 µg/dia, administrado exclusivamente através da inalação nasal, mantendo-se a boca fechada e utilizando-se espaçador valvulado piriforme de 650 mL de volume (Flumax[®]) acoplado à máscara facial.
- Grupo-comparação: recebeu o tratamento convencional para asma, ou seja, propionato de fluticasona e xinafoato de salmeterol aerossol inalado pela boca em dose idêntica àquela utilizada no grupo experimental. Para tratamento paliativo da rinite alérgica, utilizou-se soro fisiológico nasal sob a forma spray (Salsep[®], Libbs Farmacêutica, São Paulo, Brasil).

O observador que avaliou o PFIN, FeNO, espirometria e os escores clínicos desconhecia o regime terapêutico dos pacientes. A prescrição, adesão, e a avaliação da qualidade da técnica de inalação pela via oral ou nasal foram realizadas por um observador independente.

A nenhum dos pacientes foi prescrita qualquer recomendação específica sobre controle ambiental.

Avaliação dos efeitos adversos da inalação nasal de fluticasona e salmeterol

A cada retorno, em todos os pacientes, investigou-se a presença de sensação de ressecamento nasal, epistaxe, crostas, candidíase nasal ou de orofaringe, úlceras ou perfuração do septo nasal. Além disso, foram realizadas aferição da pressão arterial, das frequências cardíaca e respiratória. Avaliou-se

também a existência de cefaleia, palpitações, tremores, alterações do sono à admissão e em todas as visitas.

Avaliação da adesão

A cada visita verificou-se o contador de doses disponível no recipiente do inalador de dose medida. O número de doses consumidas correspondia à subtração do número registrado naquele dia no número de doses da visita anterior. A taxa de adesão, em percentual, foi calculada pela razão entre o número de doses consumidas e o número de doses que o paciente deveria ter utilizado desde a última avaliação.

Aspectos estatísticos

Os desfechos escolhidos foram os escores clínicos obtidos para rinite alérgica e asma, as medidas do pico do fluxo inspiratório nasal, do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), do fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da manobra de capacidade vital forçada ($FEF_{25-75\%}$), da capacidade vital forçada (CVF) e da fração exalada do óxido nítrico obtidos antes e após o tratamento.

Na análise estatística empregaram-se os cálculos de distribuição de frequência, teste t de Student, qui-quadrado, teste exato de Fisher e intervalo de confiança 95% para a diferença de médias e proporções. Além disso, a diferença entre os valores basais e as visitas subsequentes dos escores clínicos e medidas funcionais foi calculada separadamente para cada grupo estudado (análise intragrupo), pelo teste t de Student pareado. Para essas comparações, significância estatística de qualquer diferença foi avaliada após a correção de Bonferroni, que forneceu valor-p de 0,016 para as diferenças observadas, levando-se em consideração três pares de comparação.

Aspectos éticos

O protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resultados

Apenas 20 (25,6%) dos 78 pacientes avaliados preencheram os critérios de inclusão no estudo. A maioria que não preencheu não apresentou resposta positiva ao broncodilatador. Entre os 20 pacientes, um (grupo comparação) não retornou à visita após duas semanas de tratamento, por limitações financeiras, todos os outros completaram o estudo.

A Tabela 1 apresenta as características descritivas dos pacientes no início do *run in*.

Tabela 1 – Características descritivas dos pacientes a admissão

Variáveis	Experimental N= 8	Comparação N=12	p
Idade			
Média (DP)	10,87 (2,99)	11,41 (2,35)	0,65
Sexo			
Masculino	7 (87,5)	6 (50,0)	0,10
Feminino	1 (12,5)	6 (50,0)	
Etnia			
Caucasoide	0 (0)	3 (25,0)	0,13
Não caucasoide	8 (100)	9 (75,0)	
Peso (Kg)			
Média (DP)	45,3 (16,67)	40,9 (17,70)	0,54
Altura (cm)			
Média (DP)	147,7 (16,89)	143,58 (13,06)	0,45
Renda mensal (salários mínimos)	2,68 (2,20)	2,75(1,25)	0,93
Hist familiar asma			
Sim	6 (75,0)	7 (58,4)	0,47
Não	2 (25,0)	5 (41,6)	
Hist familiar rinite			
Sim	5 (62,5)	6 (50,0)	0,60
Não	3 (37,5)	6 (50,0)	
Hist familiar eczema			
Sim	5 (71,5)	5 (41,6)	0,23
Não	2 (28,5)	7 (58,4)	
Tabagismo paterno			
Sim	2 (25,0)	2 (16,6)	0,73
Não	6 (75,0)	10 (83,4)	
Tabagismo materno			
Sim	0 (0)	2 (16,6)	0,24
Não	8 (100)	10 (83,4)	

Continua Tabela 1

Variáveis	Experimental N= 8	Comparação N=12	p
Gravidade asma			
Persistente grave	2 (25,0)	0 (0)	0,07
Persistente moderada	6 (75,0)	12 (100)	
Idade início asma (anos)	1,00 (0,00)	2,66 (1,77)	0,016
Idade início rinite (anos)	2,12 (1,35)	4,55 (3,60)	0,16
Idade início corti inalado	4,28 (3,49)	4,83 (3,07)	0,72
Teste cutâneo positivo	3 (37,5)	7 (58,4)	0,38
≤ 2 alérgenos	5 (62,5)	5 (41,6)	
> 2 alérgenos			
Variação VEF1(%) pós-BD	20,82 (12,51)	20,35 (12,80)	0,93

Foram avaliados 20 pacientes, 65% do sexo masculino, com idade entre sete e 15 anos, média de 10,92 anos (mediana=11,0). Não foram registradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação às características descritivas, exceto em relação à idade de início da asma, que foi inferior no grupo experimental. A idade média dos participantes foi de 10,87 anos ($\pm 2,99$) e 11,41 anos ($\pm 2,35$), a média da estatura foi de 147,7 cm ($\pm 16,89$) e 143,58 ($\pm 13,06$) no grupo experimental e comparação, respectivamente. A maioria dos pacientes dos dois grupos apresentava história familiar de asma, enquanto metade dos pacientes do grupo-comparação apresentou história familiar de rinite alérgica, porém sem diferença estatisticamente significativa. Nota-se tendência à significância estatística para a gravidade da asma, considerando-se que dois pacientes tinham asma persistente grave e estavam no grupo experimental. No início do *run in* a média de variação do VEF₁ após o broncodilatador foi 20,82% no grupo experimental e 20,35% no grupo-comparação (p=0,93). Ao término do *run in* também não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de variação do VEF₁ após o broncodilatador nos dois grupos, a saber 30,06% no grupo experimental e 20,60% no grupo comparação, (p= 0,61).

A Tabela 2 apresenta as características clínicas e funcionais dos pacientes no início e término do *run in*, na segunda e quarta semanas de tratamento.

Tabela 2 - Características clínicas e funcionais dos pacientes do *run in* na quarta semana

Variáveis	Experimental N= 8 Média (DP)	Comparação N= 12 Média (DP)	p	Diferença	IC 95% *
Escore rinite					
Início <i>run in</i>	10,50 (4,53)	9,00 (4,55)	0,47	1,50	-3,97 a 4,81
Fim <i>run in</i>	9,37 (4,10)	7,83 (2,62)	0,31	1,54	-1,59 a 4,67
2ª semana	6,62 (6,32)	6,63 (2,83)	0,47	0,01	-0,44 a 0,46
4ª semana	6,25 (4,26)	6,90(4,39)	0,74	-0,65	-4,89 a 3,59
PFIN (L/min)					
Início <i>run in</i>	117,50 (52,30)	109,16 (35,02)	0,67	8,34	-32,44 a 49,12
Fim <i>run in</i>	105,00 (43,42)	97,27 (31,96)	0,65	7,73	-27,56 a 43,02
2ª semana	108,75 (40,15)	104,54 (38,82)	0,82	4,21	-34,33 a 42,75
4ª semana	101,25 (44,21)	113,63 (45,22)	0,55	-12,38	-46,33 a 21,54
PFIN % (previsto)					
Início <i>run in</i>	108,00 (43,89)	109,45 (34,54)	0,93	-1,45	-38,28 a 35,38
Fim <i>run in</i>	95,88 (31,26)	98,12 (31,77)	0,89	-2,24	-32,48 a 28,00
2ª semana	99,32 (27,00)	104,09 (36,76)	0,76	-4,77	-37,16 a 27,62
4ª semana	76,25 (19,16)	88,67 (14,07)	0,14	-12,42	-28,42 a 3,58
Escore asma					
Início <i>run in</i>	11,00 (4,34)	7,91 (4,85)	0,16	3,09	1,37 a 7,55
Fim <i>run in</i>	9,87 (5,16)	8,50 (3,94)	0,50	1,37	-3,01 a 5,75
2ª semana	1,50 (2,77)	0,27 (0,90)	0,16	1,23	-0,63 a 3,09
4ª semana	2,37 (5,60)	0,27 (0,90)	0,32	2,10	-1,40 a 5,68
VEF₁ % (previsto)					
Início <i>run in</i>	85,22(14,58)	92,27 (16,25)	0,33	-7,05	-22,02 a 7,92
Fim <i>run in</i>	82,43 (23,63)	84,60 (22,13)	0,84	-2,17	-23,93 a 19,59
2ª semana	85,42 (18,87)	94,84 (15,96)	0,25	-9,42	-26,23 a 7,39
4ª semana	80,62 (19,14)	99,09 (19,74)	0,06	-18,47	-37,55 a 0,61
CVF % (previsto)					
Início <i>run in</i>	103,93 (12,83)	108,52 (17,41)	0,53	-4,59	-19,71 a 10,53
Fim <i>run in</i>	93,40 (20,58)	97,46 (24,84)	0,71	-4,06	-26,35 a 18,23
2ª semana	96,22 (19,33)	105,87 (14,05)	0,22	-9,65	-25,73 a 6,43
4ª semana	93,96 (19,46)	109,84 (17,28)	0,07	-15,88	-33,70 a 1,94
FEF_{25-75%} % (previsto)					
Início <i>run in</i>	51,03 (13,07)	52,76 (16,12)	0,80	-1,73	-16,10 a 12,64
Fim <i>run in</i>	47,35 (18,83)	52,28 (22,20)	0,61	-4,93	-25,00 a 15,14
2ª semana	56,46 (17,08)	62,31(15,90)	0,45	-5,85	-21,90 a 10,19
4ª semana	48,17 (17,49)	66,44 (22,41)	0,07	-18,27	-38,35 a 1,81
VEF₁/CVF % (previsto)					
Início <i>run in</i>	82,07 (6,11)	83,15 (10,36)	0,79	-1,08	-9,67 a 7,48
Fim <i>run in</i>	80,56 (11,83)	81,86 (11,74)	0,81	-1,30	-12,57 a 9,97
2ª semana	86,76 (10,06)	86,83 (8,09)	0,98	-0,07	-8,83 a 8,69
4ª semana	84,52 (8,25)	87,50 (5,98)	0,37	-2,98	-9,81 a 3,85
FeNO (ppb)					
Início <i>run in</i>	31,62 (16,22)	36,66 (24,26)	0,61	-5,04	-25,62 a 15,54
Fim <i>run in</i>	51,75 (29,11)	47,30 (22,93)	0,72	4,45	-20,66 a 29,56
4ª semana	16,50 (8,66)	15,90 (9,98)	0,89	0,60	-8,66 a 9,86

* Intervalo de Confiança 95%.

A Tabela 2 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos escores de rinite alérgica e valores do PFIN, absolutos e previstos em todas as avaliações. No início do *run in*, as médias dos escores foram 10,50 (\pm 4,53) e 9,00 (\pm 4,55) nos grupos experimental e comparação, respectivamente, indicando que os sintomas da rinite alérgica eram de intensidade moderada. Após as quatro semanas de tratamento, nota-se redução das médias, indicativa de melhora clínica da rinite alérgica. Em relação aos valores absolutos e previstos do PFIN, embora não tenham sido detectadas diferenças estatisticamente significativas, percebe-se aumento dos valores após as duas semanas de tratamento nos dois grupos, seguido de queda na quarta semana de tratamento no grupo experimental. No entanto, quando se avalia o intervalo de confiança 95% para a diferença das médias, observa-se que a diferença pode favorecer tanto o tratamento experimental quanto o comparação. O mesmo pode ser observado em relação aos outros desfechos.

Em relação aos desfechos relacionados à asma, como na rinite alérgica, também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em quase todas as avaliações. O escore clínico reduziu-se com o tratamento. Em relação aos desfechos funcionais, o mesmo comportamento do PFIN foi observado na amostra. Embora sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, verifica-se aumento dos valores previstos do VEF₁, FEF_{25-75%}, CVF, VEF₁/CVF após a segunda semana em relação ao término do *run in*; e na quarta semana redução dos valores no grupo experimental. Nota-se tendência à significância estatística para os valores previstos do FEF_{25-75%}, CVF e do VEF₁ na quarta semana de tratamento. Apenas em relação ao VEF₁/CVF nota-se aumento da média na quarta semana em relação ao início do *run in* no grupo experimental.

Nos dois grupos, as médias da FeNO à admissão e ao término do *run in* foram superiores aos valores normais para a faixa etária estudada, a despeito do uso regular de doses iguais ou superiores a 500 mcg/dia de beclometasona ou equivalentes.

A taxa de adesão foi elevada em todos os pacientes na segunda e na quarta semana de tratamento, sem diferenças estatisticamente entre os grupos. Na segunda semana, as taxas de adesão no grupo experimental e comparação foram, respectivamente, 97,9% (\pm 4,35) e 86,1% (\pm 18,58), $p=0,07$. Na quarta

semana, foram 91,16 (\pm 8,67) e 93,03 (\pm 14,06) nos grupos experimental e comparação, respectivamente, $p=0,88$.

Na Tabela 3 lê-se a análise intragrupos, comparando as médias inicial e final no grupo experimental e comparação.

Tabela 3 - Análise intragrupo, diferenças em relação à 4ª semana de tratamento e o término do *run in* (admissão dos pacientes) - (correção de Bonferroni: $p < 0,016$)

Variáveis	Experimental N= 8 Media (DP) p	Comparação N=11 Media (DP) p	p
Escore rinite (pontos)	-3,12 (2,23) 0,005	-0,72 (2,24) 0,11	0,03
PFIN (L/min)	-3,75 (36,22) 0,77	16,36 (21,10) 0,027	0,14
PFIN % (previsto)	-2,70 (34,17) 0,82	16,40 (21,11) 0,027	0,14
Escore asma (pontos)	-7,50 (5,97) 0,009	-8,09 (4,57) 0,00016	0,80
VEF1% (previsto)	-1,81 (18,61) 0,79	14,49 (19,30) 0,03	0,08
CVF% (previsto)	0,56 (13,75) 0,91	12,38 (21,60) 0,08	0,19
FEF _{25-75%} % (previsto)	0,82 (9,83) 0,81	12,79 (21,35) 0,07	0,09
VEF ₁ /CVF % (previsto)	3,96 (8,63) 0,23	5,63 (11,42) 0,13	0,73
FeNO (ppb)	-35,25 (29,46) 0,011	-36,17 (29,15) 0,002	0,86

Pela Tabela 3, adotando-se a correção de Bonferroni, observa-se que em relação ao escore clínico da rinite alérgica houve melhora significativa apenas no grupo experimental. Nele o escore caiu, em média, 3,12 pontos (\pm 2,32), enquanto que no grupo-comparação a queda foi de 0,72 pontos (\pm 2,24), $p= 0,03$. Embora os valores absolutos e previstos do PFIN ao término do tratamento tenham sido superiores aos da admissão no grupo-comparação e inferiores no grupo experimental, não foram referidos aumentos estatisticamente significativos dos seus valores durante o tratamento nos dois grupos.

Quanto à asma, os dois grupos melhoraram significativamente em relação ao escore clínico e à FeNO. Após as quatro semanas de tratamento houve redução dos níveis da FeNO, com valores inferiores a 25 ppb nos dois grupos,

indicando controle do processo inflamatório. Essa redução foi de cerca de 80% em relação ao término do *run in* e 65% em relação à admissão.

Por outro lado, os outros desfechos funcionais não apresentaram melhora significativa ($p > 0,016$) na quarta semana em relação ao término do *run in*.

A medida da FeNO e do PFIN teve boa aceitabilidade dos pacientes, sendo facilmente obtidas na maioria deles.

Efeitos adversos como candidíase nasal, perfuração de septo nasal, assim como tremores, cefaleia, palpitações, hipertensão arterial e alterações do sono não foram observados nos pacientes avaliados.

Durante o período de acompanhamento, apenas um paciente (grupo experimental) teve exacerbação da asma, em vigência de infecção das vias aéreas, de provável etiologia viral, e recebeu corticoide oral, sem necessidade de admissão em unidade de urgência ou hospitalização. Dois pacientes (um de cada grupo) apresentaram sinusite e fizeram uso de antibioticoterapia, com boa resposta clínica. Nessa ocasião, aquele do grupo-comparação manifestou um episódio de epistaxe.

Discussão

Na amostra estudada, o tratamento com corticoide inalatório e beta-2 agonista de ação duradoura por inalação nasal exclusiva possibilitou a melhora clínica da asma e da rinite alérgica, além da redução dos níveis da FeNO, embora do ponto de vista funcional, não tenha sido observada melhora significativa. Ademais, não foram observados efeitos adversos do tratamento durante o período de acompanhamento.

A melhora significativa do escore clínico da rinite alérgica observada no grupo experimental reforça a hipótese de que o corticoide usado para a asma, inalado pelo nariz, deposita-se na mucosa nasal e reduz o processo inflamatório local. A observação de que o grupo comparação também apresentou melhora do escore clínico, embora não significativa na análise intragrupo, provavelmente deveu-se ao efeito terapêutico da solução salina nas narinas e ao corticoide usado para a asma. Em relação à solução salina, achados semelhantes foram observados previamente por Camargos *et al.* que avaliaram a eficácia da inalação nasal⁸. Por sua vez, Shoseyov *et al.* estudaram 15 crianças entre três e 16 anos de idade tratadas durante quatro semanas com solução salina fisiológica e

verificaram melhora significativa dos escores de rinite ao término do tratamento¹⁸. Achados semelhantes foram relatados por Taccariello *et al*¹⁹. Além disso, embora conflitante, a literatura registra que pacientes que recebem corticoide inalatório apenas para a asma podem apresentar melhora da rinite alérgica. Stelmach *et al.* realizaram um estudo duplo-cego, paralelo, envolvendo 59 adultos jovens com asma e rinite alérgica persistentes²⁰. Os pacientes foram alocados em três grupos e receberam beclometasona nasal ou inalatória separadamente ou em combinação. Todos dos três grupos apresentaram melhora dos sintomas da rinite alérgica e da asma, assim como nas provas de função pulmonar.

Sobre o comportamento do PFIN, no decorrer do tratamento não houve diferenças estatisticamente entre os grupos, embora fosse esperado que estivesse maior no grupo experimental em relação ao grupo-comparação. É provável que o PFIN tenha se comportado assim porque a medida guarda estreita correlação com as provas de função pulmonar, cujo comportamento, na amostra avaliada, foi semelhante. Scadding *et al.* avaliaram a relação entre as medidas do pico do fluxo expiratório (PFE) e do PFIN em 100 voluntários entre 15 e 71 anos de idade²¹. Após a realização das medidas seriadas de ambas as medidas, os autores verificaram que quanto mais altos os valores do PFE, mais altos os do PFIN. A conclusão foi que os pacientes que apresentam baixos valores do PFIN devem ser avaliados quanto às medidas da função pulmonar porque medidas baixas do PFIN podem simplesmente refletir a alteração da função pulmonar. Ou seja, a redução dos valores do PFIN observados no grupo experimental provavelmente se deve principalmente à maior obstrução das vias aéreas inferiores do que à obstrução nasal em si. Reforça essa hipótese a nítida melhora do escore clínico da rinite e o relato na literatura de que não é expressiva a correlação entre escore clínico da rinite e o PFIN.

Recentemente, Lima Gomes *et al.* referiram que a correlação entre o PFIN e o escore clínico de rinite alérgica em 52 pacientes entre seis e 16 anos de idade foi significativa, embora moderada, $r = -0,44$ ($p < 0,001$)²². Os autores utilizaram o mesmo escore clínico e equipamento para a medida do PFIN usados neste estudo e seus resultados reforçam que o PFIN quantifica apenas um aspecto da rinite alérgica, a saber, a obstrução, enquanto o escore clínico fornece informações mais abrangentes das manifestações clínicas da rinite.

Os valores superiores das medidas espirométricas observadas no grupo-comparação em relação ao grupo experimental, embora sem diferenças estatisticamente significativas, devem-se, provavelmente, à impressão de que os grupos eram heterogêneos em relação à asma à admissão. Na amostra, os dois pacientes que tinham asma persistente grave estavam no grupo experimental, os demais tinham asma persistente moderada. Além disso, a idade de início da asma foi inferior no grupo experimental em relação ao grupo-comparação. Por sua vez, a idade de início do corticoide inalatório foi a mesma nos dois grupos. Pode-se inferir que maior duração da asma associada à maior gravidade pode estar relacionada à maior probabilidade de maior remodelamento das vias aéreas inferiores no grupo experimental, apesar de que, ao contrário da população adulta, ainda não está claro na literatura se na população pediátrica a maior duração e gravidade da asma estão mais associadas a maior remodelamento²³. Na amostra estudada apenas em relação ao VEF₁/CVF notou-se aumento da média na quarta semana em relação ao início do *run in* no grupo experimental, o mesmo não foi verificado em relação aos outros parâmetros funcionais. Segundo Szeffler, o VEF₁/CVF é mais confiável para utilização em estudos clínicos e acompanhamento de crianças com asma²⁴.

A inalação nasal exclusiva de corticoide inalatório como estratégia de tratamento para pacientes com asma e rinite alérgica persistentes já foi avaliada previamente^{7,8}. Três estudos investigaram a inalação nasal do corticoide inalatório com o uso da máscara facial acoplada aos espaçadores utilizados na asma no tratamento de crianças e adolescentes com asma e rinite alérgica. No primeiro foram avaliados 78 pacientes com asma controlada tratados com beclometasona por oito semanas⁷. Os pesquisadores verificaram que eles apresentaram melhora dos escores clínicos da rinite e dos valores de PFIN e permaneceram com a asma controlada. Posteriormente, o mesmo grupo realizou o segundo estudo, desta feita com pacientes virgens de tratamento. Um grupo recebeu propionato de fluticasona por oito semanas, com dose máxima de 300 mcg/dia por inalação nasal exclusiva; e outro grupo a mesma droga com as mesmas doses por via oral, além de solução salina nas narinas. No decorrer do tratamento, observou-se melhora dos escores clínicos da asma e da função pulmonar nos dois grupos. Em relação à rinite alérgica, o grupo tratado por inalação nasal exclusiva apresentou

melhora do escore clínico da rinite e do PFIN em relação ao grupo que recebeu o tratamento convencional⁸.

Os achados promissores dos dois primeiros trabalhos resultaram no terceiro estudo, envolvendo 37 pacientes virgens de tratamento, tratados com a mesma droga do estudo anterior durante seis semanas. No entanto, o grupo comparação recebeu o propionato de fluticasona oral para asma e a formulação aquosa nasal para o tratamento da rinite alérgica. Ademais, além dos escores clínicos de asma e rinite alérgica, a FeNO e a rinometria acústica também foram realizadas para aprimorar a avaliação da eficácia do tratamento unificado. Os resultados encontrados consolidaram os estudos anteriores, uma vez que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no decorrer do tratamento em relação aos desfechos avaliados. A queda nos valores da FeNO no grupo de pacientes que recebeu a inalação nasal exclusiva foi semelhante à do grupo-comparação e corrobora a hipótese de que a inalação nasal garante adequada deposição pulmonar do medicamento e, conseqüentemente, possibilita o controle da asma, mesmo que inicialmente os pacientes apresentem obstrução nasal devido à rinite alérgica.

Os resultados do presente estudo somam-se aos anteriores. A utilização da medida da FeNO enriquece a avaliação da estratégia de tratamento unificado. Enfatiza-se que na amostra estudada os valores elevados da FeNO à admissão e ao término do *run in* corroboram o diagnóstico e a classificação da asma e que a amostra era composta de pacientes asmáticos, considerando-se que níveis elevados de FeNO têm alta sensibilidade para o diagnóstico de asma²¹.

A fração exalada do óxido nítrico tem recebido interesse crescente na literatura, por ser uma medida objetiva do processo inflamatório nas vias aéreas, marco fundamental na fisiopatologia da asma²⁵⁻²⁸. É mais sensível que as provas de função pulmonar na detecção de alterações²¹, encontrando-se elevada nos pacientes com asma. Ela aumenta nas exacerbações e reduz com o tratamento anti-inflamatório.

Analísadores de óxido nítrico que possibilitem a medida da FeNO nos ambulatórios ou mesmo no domicílio foram desenvolvidos. O equipamento portátil para a medida do óxido nítrico - NIOX MINO® (Aerocrine AB, Suécia) - utilizado neste estudo foi validado para uso tanto em adultos como crianças, atendendo às diretrizes preconizadas pela *American Thoracic Society* e a *European Respiratory*

*Society*¹⁷. Quando comparado aos analisadores de NO que utilizam o método de quimiluminescência, obtém-se elevada concordância das medidas. Alving *et al.* salientaram que a concordância entre as medidas obtidas pelo NIOX MINO® foram semelhantes àsquelas obtidas pelo equipamento maior, o NIOX®, que utiliza a quimiluminescência em 64 indivíduos entre nove e 60 anos de idade, cujas medidas da FeNO variaram de 6 a 147 ppb, obtendo-se concordância de 0,97²⁹. Achados semelhantes foram verificados por Khalili *et al.*³⁰, que enfatizaram forte correlação entre ambos os equipamentos ($r= 0,98$) ao avaliar 110 pacientes entre seis e 86 anos.

O NIOX MINO® apresenta vantagens sobre os outros equipamentos para a medida da FeNO, por ser portátil, ter custo inferior, além de mais praticidade, simplicidade, aceitabilidade e por dispensar calibração. Na amostra avaliada no presente estudo, a realização do exame teve ótima aceitação dos pacientes.

A redução dos níveis da FeNO observada nos pacientes estudados deve-se provavelmente à administração do corticoide inalado e não à variação circadiana da FeNO ou alterações fisiológicas. Pijnenburg *et al.* ressaltaram que os níveis da FeNO, medida pelo NIOX MINO® em 21 pacientes asmáticos com idade entre seis e 25 anos, foram mais altos pela manhã do que à noite³¹. Além disso, afirmaram que a média do coeficiente de variação intraindivíduos foi de 40% pela manhã. No presente estudo, as medidas foram realizadas no mesmo horário e a redução foi superior a 40%, verificada na quarta semana de tratamento. Além disso, Kharitonov *et al.*³² sugeriram que alterações na FeNO entre consultas maior que 4 ppb podem ser consideradas mudanças reais na inflamação das vias aéreas. Como na população avaliada a alteração foi superior a essa, infere-se que seja decorrente da melhora da inflamação, proporcionada pela administração do corticoide inalatório.

Apenas dois estudos foram identificados cujos pesquisadores utilizaram a FeNO como um dos desfechos e o medicamento usado foi o salmeterol associado à fluticasona, porém administrados por inalação oral^{33,34}. Verini *et al.*, avaliando 12 crianças, compararam o tratamento com antileucotrieno associado à fluticasona e salmeterol associado à fluticasona por duas semanas em um ensaio clínico cruzado³³. A FeNO caiu de 14 ppb (± 6) para 8,5 ppb (± 5) no grupo que utilizou a associação com antileucotrieno.

Szeffler *et al.* realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 546 pacientes com idade entre 12 e 20 anos por 46 semanas, tratados com fluticasona em doses que variaram de 100 a 500 mcg por dia, além da associação de fluticasona com salmeterol em doses que variaram de 100/50 a 500/50 mcg por dia³⁴. À admissão, os pacientes apresentavam média da FeNO de 31,7 (14,1 a 64,4). A mediana da redução da FeNO foi de 20,1 ppb e média de 12,9 ppb, correspondendo a aproximadamente 41% de redução.

Concluindo, na amostra avaliada o tratamento por inalação nasal exclusiva proporcionou melhora dos sintomas da asma e da rinite alérgica, assim como normalização do processo inflamatório em pacientes mais graves. No entanto, embora o processo inflamatório tenha reduzido e clinicamente os pacientes tenham melhorado, do ponto de vista espirométrico não foi observado melhora. Cabe ressaltar que a prova de função pulmonar é extensamente utilizada na avaliação de pacientes com asma. Porém, avalia apenas um aspecto da doença. No presente estudo, os níveis da FeNO estavam elevados nos dois grupos à admissão, a despeito das médias do VEF₁ estarem acima de 80% do previsto. Achados concordantes foram relatados por Jentzsch *et al.*³⁵ que avaliaram 35 crianças e adolescentes com asma persistente e constataram valores elevados da FeNO em pacientes que apresentavam normalidade clínica e espirométrica. Por sua vez, Paro-Heitor *et al.*³⁶ estudaram o comportamento da FeNO em comparação com a função pulmonar no seguimento de 26 crianças com asma tratadas com corticoide inalatório. Os autores não observaram correlações significativas entre a FeNO e o VEF₁ em todas as avaliações. Como no presente estudo, os pesquisadores verificaram que a monitorização da média do VEF₁ não apresentou variações significativas durante o tratamento. Segundo os autores, a estabilidade funcional ou a ausência de obstrução pode não refletir o manejo adequado da doença e que medidas seriadas da FeNO parecem refletir de forma mais satisfatória a ação antiinflamatória dos corticoides. No presente estudo houve melhora da inflamação, no entanto, funcionalmente os pacientes não apresentaram melhora. Uma das hipóteses que poderiam ser especuladas é sobre possibilidade de menor deposição pulmonar do salmeterol em relação a fluticasona. No entanto, não foram identificados estudos que avaliassem a deposição do salmeterol nas vias aéreas inferiores, quando inalado pelas narinas.

A inalação nasal tem se mostrado repetidamente eficaz quando se usa apenas o corticoide inalado. Baseado nos resultados da amostra estudada, a inalação nasal da associação corticoide inalatorio e beta agonista de ação duradoura talvez não seja tão eficiente para os pacientes mais graves, que já estão em uso de corticoide inalatório quando comparados com aqueles com asma persistente leve e moderada, virgens de tratamento. No entanto a amostra ainda é reduzida e não possibilita conclusões definitivas.

Considerando que o tratamento unificado da comorbidade rinite alérgica e asma vem ao encontro das recomendações da iniciativa ARIA⁵ e que o tratamento por inalação nasal exclusiva possibilita redução do custo em torno de 30%, espera-se que os resultados encontrados possam incentivar a realização de estudos que incluam maior número de pacientes, tratados por mais tempo.

Referências

1. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica W. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:7-13.
2. Bresciani M, Mezziane H, Vernhet H. *et al.* Rhinosinusitis in COPD and asthma. *Am J Respir Care Med* 2000; 161:333.
3. Simons RFER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:534-40.
4. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1171-83.
5. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (suppl 86):8-160.
6. Pedersen W, Hjuler I, Dahl R, Mygind N. Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 383-87.
7. Camargos PA, Rodrigues ME, Lasmar LM. Simultaneous treatment of asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:186-92.
8. Camargos PAM, Ibiapina CC, Lasmar LMBF, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy* 2007; 62:310-6.
9. National Institute Of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report; 2007.
10. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 616-24.
11. Rosier MJ, Bishop J, Nolan T, Robertson CF, Carlin JB, Phelan PD. Measurement of functional severity of asthma in children. *Am J Respir Care Med* 1994; 149:1434-41.

12. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Position Paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48 (suppl.14):48 –82.
13. Holmström M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990; 28:191-196.
14. Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, Coutie JR, Paterson MC, Lipworth BJ. Evaluation of treatment response in patients with season allergic rhinitis using domiciliary nasal peak inspiratory flow. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:833-838.
15. Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
16. Polgar C, Promadhal V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunder, 1971.
17. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:912-30.
18. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:602-5.
19. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999;37:29–32.
20. Stelmach R, do Patrocínio T Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005;128:3140-7.
21. Ottaviano G, Lund VJ, Coles S, Staffieri A, Scadding GK. Does peak nasal inspiratory flow relate to peak expiratory flow? *Rhinology.* 2008; 46:200-3.
22. Gomes DL; Camargos PAM; Ibiapina CC; Andrade CR. Nasal peak inspiratory flow and clinical score in children and adolescents with allergic rhinitis. *Rhinology* 2008; 46:276-280.
23. Kim ES, Kim SH, Kim KW, Park JW, Kim YS, Sohn MH *et al.* Basement membrane thickening and clinical features of children with asthma. *Allergy* 2007; 62:635-40.
24. Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma 2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:558-62.
25. De Jongste JC. Surrogate markers of airway inflammation: inflammometry in paediatric respiratory medicine. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:354–60.
26. Byrnes CA, Dinaveric S, Shinebourne EA, Barnes PJ, Bush A. Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:312-18.
27. Kharitonov SA, Gonio F, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J.* 2003;21:433-8.
28. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T *et al.* Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1077-82.
29. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res.* 2006 20;7:67.
30. Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy.* 2007;62: 1171-4.

31. Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC, De Jongste JC. Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:189-93.
32. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, et al. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21:433–8.
33. Verini M, Peroni DG, Piacentini GL, Nicodemo A, Rossi N, Bodini A, Chiarelli F, Boner AL. Comparison of add-on therapy to inhaled fluticasone propionate in children with asthma: residual volume and exhaled nitric oxide as outcome measures. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:691-4.
34. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;20;372:1065-72.
35. Jentzsch NS, le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P, Waernessyckle S, Camargos PA. Nitric oxide in children with persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:193-6.
36. Paro-Heitor ML, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Okay TS, Rodrigues JC. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:134-41.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comorbidade rinite alérgica e asma tem elevada prevalência e representa um problema de saúde pública mundial. As evidências que apontam para a possibilidade de que se trata de uma única doença que acomete as vias aéreas surgiram há alguns anos, têm se consolidado e culminaram com a iniciativa ARIA.

Já há algum tempo é consensual a importância da busca por tratamentos que contemplem de forma integrada a comorbidade.

O presente trabalho pretendeu contribuir para a sedimentação da linha de pesquisa sobre a efetividade do tratamento unificado da asma e da rinite alérgica, iniciada há cerca de 10 anos pelo grupo de pneumologia pediátrica da UFMG. Os resultados encontrados confirmaram os estudos anteriores, que propuseram que o tratamento é seguro e permite a melhora clínica da asma e da rinite alérgica.

A incorporação da fração exalada do óxido nítrico na linha de pesquisa consolidou o achado de que o corticoide inalado pelas narinas atinge as vias aéreas inferiores, proporcionando controle inflamatório da asma.

A identificação dos valores de referência para o pico do fluxo inspiratório nasal poderá auxiliar na execução de mais estudos com pacientes com rinite alérgica bem como facilitar a avaliação na prática clínica diária.

Os trabalhos até então realizados acerca do tratamento unificado sugerem que para avaliar a eficácia desta estratégia para a rinite alérgica são necessários cerca de 70 pacientes e que para provar que é eficaz para a asma são necessários mais 200 pacientes, ou seja, seria necessário um ensaio clínico controlado com cerca de 300 pacientes. Sugere-se também que nesse ensaio clínico, em conformidade com o relato do Prof. Stanley Szefler: “VEF₁/CVF is a more reliable inclusion criterion for clinical studies as well as na assessment measure for clinical control”, que o VEF₁/CVF, seja o parâmetro funcional mais confiável na avaliação dos pacientes pediátricos.

Os resultados até o momento sugerem que a inalação nasal exclusiva tem se mostrado repetidamente eficaz quando se usa apenas o corticoide. No entanto, até o momento, ainda não está claro se a associação corticoide inalatório e beta-2 agonista de ação duradoura administrada via inalação nasal exclusiva é benéfica para pacientes mais graves que já estão em uso de corticoide inalatório.

Considerando esse corpo de investigações acerca da inalação nasal, mais estudos poderão ser incentivados para dar continuidade à linha de pesquisa.

É necessário avançar na avaliação da segurança da inalação nasal exclusiva, pela análise da influência do tratamento no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Além disso, analisar os marcadores inflamatórios do escarro induzido, da mesma forma como a FeNO foi investigada nessa tese.

Outro aspecto que pode ser avaliado é a aceitabilidade dos pacientes em relação à mudança da técnica inalatória para a inalação nasal exclusiva, especialmente em adolescentes que, em sua maioria, não utilizam espaçadores valvulados. Paralelamente, pode-se avaliar a adesão dos pacientes que utilizam a inalação nasal exclusiva comparada com o tratamento convencional, acompanhando-os por período mais longo.

Torna-se pertinente, também, estudar a aceitação dos profissionais de saúde ao tratamento unificado, com destaque para aqueles que atuam na atenção básica. Finalmente, analisar o impacto da inalação nasal no “Programa Criança que Chia”, avaliando uma amostra maior, acompanhada prospectivamente nas taxas de internação, procuras pelos serviços de urgência, consumo de medicamento de alívio e encaminhamentos para a otorrinolaringologia.

Concluindo, a facilidade de acesso e o custo inferior são as grandes vantagens da inalação nasal exclusiva em relação ao tratamento convencional e vem ao encontro das demandas públicas de assistência a vários pacientes. Espera-se que com a continuação e consolidação da linha de pesquisa um número crescente de pacientes possa se beneficiar dessa estratégia.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A - Comorbidade asma e rinite alérgica em adolescentes residentes de Belo Horizonte- Protocolo ISSAC

ISAAC - ESTUDO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS (13 a 14 anos)

Preencha o espaço indicado com seu nome, escola e data de nascimento. Se você cometer um erro nas respostas de escolha simples, circule os parênteses e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção, a menos que seja instruído para o contrário.

Escola: _____

Data de hoje: ___/___/___

Seu nome: _____

Sua idade: _____

Data de nascimento: ___/___/___

(Assinale todas as suas respostas até o final do questionário)

Sexo: () Masculino () Feminino

Questionário 1 (13 a 14 anos)

1) Alguma vez na vida, você teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não

Se você respondeu não, passe para a questão número 6.

2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não

3) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilo (chiado no peito) você teve?

nenhuma crise ()

1 a 3 crises ()

4 a 12 crises ()

mais de 12 crises ()

4) Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?

Nunca acordou com chiado ()

Menos de 1 noite por semana ()

Uma ou mais noites por semana ()

5) Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

() Sim () Não

6) Alguma vez na vida você teve asma?

() Sim () Não

7) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?

() Sim () Não

8) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória? () Sim () Não

Questionário 2 (13 a 14 anos)

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado

- 1) Alguma vez na vida, você teve problema com espirros ou coriza (corrimento nasal), quando não estava resfriado ou gripado?
 Sim Não
 Se a resposta foi não, passe para a questão 6.
- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?
 Sim Não
- 3) Nos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?
 Sim Não
- 4) Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isso ocorreu)
 Janeiro Maio Setembro
 Fevereiro Junho Outubro
 Março Julho Novembro
 Abril Agosto Dezembro
- 5) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?
 Nada
 Um pouco
 Moderado
 Muito
- 6) Alguma vez na vida você teve rinite?
 Sim Não

Questionário 3 (13 a 14 anos)

- 1) Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?
 Sim Não
 Se a resposta foi não, passe para a questão 6.
- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve essas manchas na pele (eczema)?
 Sim Não
- 3) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?
 Sim Não
- 4) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?
 Sim Não
- 5) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?
 Nunca nos últimos 12 meses
 Menos de 1 noite por semana
 Uma ou mais noites por semana
- 6) Alguma vez você teve eczema?
 Sim Não

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

Prezado(a) Senhor (a),

A partir deste comunicado, estamos solicitando a você a autorização para que seu/sua filho(a) participe de uma importante pesquisa que foi aprovada pelas Secretarias Municipais de Saúde e de Educação, pela Diretoria da Escola e pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Inúmeras escolas e alunos de quase 100 países ao redor do mundo, aqui incluídas outras escolas do Brasil, estão participando desta mesma pesquisa, que tem como objetivo saber a frequência de bronquite asmática e doenças alérgicas de pele e do nariz, em alunos de com 13-14 anos de idade. Em Belo Horizonte nós sabemos que a bronquite asmática acomete muitas crianças, mas não temos ideia precisa de quantas são estas crianças. Conhecendo este número, as autoridades de saúde podem implantar ou aperfeiçoar programas de saúde pública para estas doenças e saber a quantidade de remédios que devem ser comprados para serem distribuídos aos pacientes.

Primeiramente, seu/sua filho(a) será solicitado a preencher três questionários curtos. Posteriormente, será projetado um vídeo sobre exercício físico e respiração ao qual se seguirá o preenchimento de um quarto e último questionário. O tempo total a ser gasto com estas atividades será de 30 a 40 minutos.

Se você estiver de acordo com a participação de seu/sua filho(a), favor marcar um "X" no primeiro quadrinho abaixo. Neste caso, as respostas dadas pelo seu/sua filho(a) serão mantidas em absoluto sigilo. Pelo contrário, caso discorde desta participação, devolva este comunicado à diretora da escola marcando um "X" no segundo quadrinho abaixo.

- Sim**, concordo que meu filho participe da pesquisa
- Não**, meu filho não participará da pesquisa

Belo Horizonte,.....de de 2001/2002

Nome legível do pai/mãe ou responsável

Pesquisador responsável: Professor Paulo Augusto Moreira Camargos
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Telefone/FAX: 3248 9770
Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: 3248 9364

Anexo C – Artigo publicado na Primary Care

Anexo D - Protocolo do estudo valores de referência para o pico do fluxo inspiratório nasal em crianças e adolescentes

QUESTIONÁRIO

Preencha o espaço indicado com seu nome, escola e data de nascimento. Se você cometer um erro nas respostas de escolha simples, circule os parênteses e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção.

Escola: _____

Seu nome: _____ Sua idade: _____

Data: ____/____/____ Sexo: () Masculino () Feminino

1) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito) ?

() Sim () Não

2) Nos últimos 12 meses você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?

() Sim () Não

PROTOCOLO DE DADOS - preenchido pelos pesquisadores

NOME: _____

Data Nascimento ____/____/____ IDADE: _____ SEXO: _____ PESO: _____ ESTATURA: _____

MEDIDA 1 PFIN: _____ MEDIDA 2 PFIN: _____ MEDIDA 3 PFIN: _____

Anexo E - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP

Anexo F - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS

Anexo G - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP

Apêndice A - Termo de Consentimento Pós-Informação

Eu fui informada(o) que será realizada uma pesquisa na escola de meu filho para conhecer melhor os valores normais das medidas do pico do fluxo inspiratório nasal, usado para avaliação de crianças e adolescentes com rinite alérgica. Com esta pesquisa, médicos querem melhorar a avaliação e o tratamento dos pacientes.

Esta pesquisa vai acontecer durante a aula, com supervisão do professor e autorização da diretoria da escola. Primeiro o aluno responderá duas perguntas para sabermos se seu filho tem rinite ou bronquite. Se não tiver, será realizada a medida para conseguir o valor. Para isso, a manobra realizada será fazer uma inspiração profunda e rápida em uma máscara conectada ao aparelho.

Não será dito o nome do aluno ou de sua família ou o seu endereço para nenhuma pessoa. Os resultados destas observações serão publicados em revistas sobre Medicina sem falar nome ou outros dados pessoais de cada criança ou adolescente. Todas as informações fornecidas aos médicos sobre meu filho e minha família ficarão em absoluto sigilo.

Ficou muito claro que se eu não quiser que meu filho participe desta pesquisa, as aulas e a atenção dedicadas a ele continuarão as mesmas, sem qualquer modificação. Foi explicado que a participação nesta pesquisa não causará problema ao meu filho, pois os médicos vão apenas fazer perguntas por escrito e a realização da manobra no aparelho de PFIN caso a resposta para rinite alérgica for negativa; e eu serei sempre comunicada(o) e nada será feito sem a minha autorização ou permissão.

Em caso de dúvida, poderei procurar o Dr. Cássio da Cunha Ibiapina na escola de meu filho, no dia _____ ou no Hospital das Clínicas da UFMG situado na Av. Alfredo Balena número 110-6º andar ou pelo telefone 9976-7871, Belo Horizonte-MG.

Belo Horizonte, ____/____/2008.

Assinatura do responsável pela criança _____

Assinatura do pesquisador _____

Pesquisadores: Cássio da Cunha Ibiapina

Cláudia Ribeiro de Andrade

Identidade do pesquisador: M 6584 718

Identidade da pesquisadora: M 5588 869

CPF do pesquisador: 120548168-09

CPF: 901433546-72

Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190/ Sala 4061 Belo Horizonte, MG
 Telefone: 31 3409 9772 Fax: 31 3409 9664

COEP- Comitê de Ética em Pesquisa-UFMG

Av Antonio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II- 2º andar

Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG.

CEP 31 270 901

Telefone: 31 3499 4592

Fax: 31 3499 4027

**Termo de Consentimento Pós-Informação –
Para escolares de 9 a 12 anos de idade**

Eu fui informada(o) que será realizada uma pesquisa na escola de meu filho para conhecer melhor os valores normais das medidas do pico do fluxo inspiratório nasal, usado para avaliação de crianças e adolescentes com rinite alérgica. Com esta pesquisa, médicos querem melhorar a avaliação e o tratamento dos pacientes.

Esta pesquisa vai acontecer durante a aula, com supervisão do professor e autorização da diretoria da escola. Primeiro o aluno responderá duas perguntas para sabermos se seu filho tem rinite ou bronquite. Se não tiver, será realizada a medida para conseguir o valor. Para isso, a manobra realizada será fazer uma inspiração profunda e rápida em uma máscara conectada ao aparelho.

Não será dito o nome do aluno ou de sua família ou o seu endereço para nenhuma pessoa. Os resultados destas observações serão publicados em revistas sobre Medicina sem falar nome ou outros dados pessoais de cada criança ou adolescente. Todas as informações fornecidas aos médicos sobre meu filho e minha família ficarão em absoluto sigilo.

Ficou muito claro que se eu não quiser que meu filho participe desta pesquisa, as aulas e a atenção dedicadas a ele continuarão as mesmas, sem qualquer modificação. Foi explicado que a participação nesta pesquisa não causará nenhum problema ao meu filho, pois os médicos vão apenas fazer perguntas por escrito e a realização da manobra no aparelho de PFIN caso a resposta para rinite alérgica for negativa; e eu serei sempre comunicada(o) e nada será feito sem a minha autorização ou permissão.

Em caso de dúvida poderei procurar o Dr. Cássio da Cunha Ibiapina na escola de meu filho, no dia _____ ou no Hospital das Clínicas da UFMG situado na Av. Alfredo Balena número 110-6º andar ou pelo telefone 9976-7871, Belo Horizonte-MG.

Belo Horizonte, ____/____/2008.

Assinatura do responsável pela criança _____

Assinatura do pesquisador _____

Pesquisador: Cássio da Cunha Ibiapina
Identidade do pesquisador: M 6584 718
CPF do pesquisador: 120548168-09

Cláudia Ribeiro de Andrade
Identidade da pesquisadora: M 5588869
CPF da pesquisadora: 901433456-72

Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190/ Sala 4061 Belo Horizonte, MG
Telefone: 31 3409 9772 Fax: 31 3409 9664

COEP- Comitê de Ética em Pesquisa-UFMG
Av Antonio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II- 2º andar
Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG.
CEP 31 270 901 Telefone: 31 3499 4592 Fax: 31 3499 4027

Apêndice B - Número e percentual de questionários respondidos por escola

Número escola	n	%
1	45	8,6
2	32	6,1
3	43	8,2
4	53	10,1
5	55	10,5
6	41	7,8
7	22	4,2
8	31	5,9
9	33	6,3
10	48	9,1
11	31	5,9
12	37	7,0
13	29	5,5
14	26	4,9
Total	526	100

Apêndice C - Protocolo do estudo inalação nasal exclusiva no tratamento da asma e rinite alérgica

Análise da fração exalada de óxido nítrico em pacientes com asma e rinite alérgica tratados com propionato de fluticasona-HFA administrado através de inalação nasal

Número do protocolo _____

Número do registro _____

Data de nascimento __/__/__

Data da 1ª consulta __/__/__

Nome: _____

Mãe/Responsável: _____

Tel: _____

Endereço: _____ Cep: _____

Sexo: ____ 1-F 2-M Cor: ____ 1-leucoderma 2-faioderma 3-melanoderma 4-outra

Peso/Altura: 1ª consulta: ____Kg ____cm / retorno 1: ____Kg ____cm / retorno 2: ____Kg ____cm / retorno

3: ____Kg ____cm / retorno 4: ____Kg ____cm

Profissão do pai: _____ Profissão da mãe: _____

Renda familiar: _____ (salários mínimos) Número de irmãos: _____

Instrução da mãe ou responsável: ____ 1-analfabeta / 2- 1º grau incompleto / 3- 1º grau completo /

4- 2º grau incompleto / 5- 2º grau completo / 6- Superior incompleto / 7-Superior completo / 8-Sem

informação: ____ anos de escolaridade

História familiar de: ____ Rinite alérgica (1) (2) (9) ____ Asma (1) (2) (9) ____ Eczema (1) (2) (9)

Mofo ____ (1) (2) (9) Poeira ____ (1) (2) (9) Cão ____ (1) (2) (9) Gato ____ (1) (2) (9)

Pássaros ____ (1) (2) (9) Baratas ____ (1) (2) (9) Plantas dentro de casa ____ (1) (2) (9)

Capas de travesseiro e colchão ____ (1) (2) (9)

Fumantes: Pai ____ (1) (2) (9) Mãe ____ (1) (2) (9) Pai e mãe ____ (1) (2) (9) Outros ____ (1) (2) (9)

Números de cômodos na casa: ____ Número de pessoas no quarto ____

Início dos sintomas de: ____ asma ____ rinite (meses/anos) Tratamento anterior de rinite alérgica(1)

(2) Quando: ____ Qual: ____ Melhorou ____ (1) (2) (9)

Características clínicas da asma

Sintomas/consultas	1ª consulta	R 1	R 2	R 3	R 4 (washout)
Número de crises					
Uso de β -2 agonistas					
Visitas a serviços de urgência (sim/não;número)					
Internações por asma					
Sintomas noturnos					
Sintomas durante exercício físico					
Escore Final Asma (veja abaixo)					

Escore clínico para asma

Parâmetros	Pontos / Escore
Uso de β -agonistas	
diariamente	3
2 a 3 vezes por semana	2
zero vezes por semana	1
Crise grave (internações ou visitas a urgência)	
mais de 1 vez por mês	4
1 vez por mês	3
zero / mês	zero
Sintomas noturnos	
5 a 7 vezes por semana	4
2 a 4 vezes por semana	3
0 a 1 vez por semana	1
Limitação das atividades habituais	
qualquer atividade	4
atividades moderadas (e.x. subir escadas)	3
sem limitação	zero
Limitação a atividades esportivas	
total	4
ocasional	3
atividades normais	zero
ESCORE FINAL ASMA	
Leve	2 a 8
Moderada	9 a 14
Grave	15 a 19

Características funcionais da asma e da rinite alérgica

Parâmetros/consultas	1 ^a consulta	R 1	R 2	R 3	R 4 (washout)
Rinomanometria					
Pico de fluxo expiratório					
CVF					
VEF ₁					
VEF ₁ /CVF					
FEF _{25-75%}					
FeNO					

Gravidade dos sintomas de rinite alérgica

Sintomas/consultas	1 ^a con- sulta	R 1	R 2	R 3	R 4 (washout)
Prurido nasal					
Prurido de orofaringe					
Prurido ocular					
Obstrução nasal					
Espirros					
Coriza					
ESCORE FINAL					
CLASSIFICAÇÃO					

Zero: sintomas inexistentes.

1: Sintoma pouco definido, bem tolerado, não atrapalhando o sono nem atividades diárias. O paciente não sente necessidade de tratamento.

2: Sintomas bem definidos, incomodativos, interferindo em atividades que exigem mais concentração, mas não interferindo na rotina do paciente. O paciente gostaria de ser submetido a tratamento.

3: Sintomas intensos, muito incomodativos para o paciente e seus familiares, difíceis de tolerar, atrapalha o sono e/ou atividades diárias. O paciente requer tratamento para melhorar qualidade de vida.

Classificação: Leve:1-6; Moderada:6-12; Grave:≥12

Rinoscopia anterior

	1ª con- sulta	R 1	R 2	R 3	R 4 (washout)
Palidez de mucosa*					
Hiperemia*					
Hipertrofia dos cornetos**					
Ressecamento nasal					
Crostas					
Epitaxe					
Úlcera nasal					
Perfuração septal					
Candidíase nasal					
Candidíase faríngea					

*Palidez e hiperemia de mucosa: 0 à ++++; **hipertrofia:% de obstrução nasal.

Avaliação de outras variáveis

	1ª con- sulta	R 1	R 2	R 3	R 4 (washout)
*Técnica inalatória					
**Impressão clínica geral					
***Adesão					
Avaliação da adesão					
Peso do inalador					
Volume do CI Intranasal (vol)					
****Cointervenção					

*correta/incorreta; **melhora/ piora / sem alteração /sem informação; ***Adesão boa/fraca/Não- adesão: falha de mais de 7 dias em uma semana; ****sim/não, citar qual medicamento; NA=não aplicável

Apêndice D - Consentimento informado

Título do projeto: “Análise da fração exalada de óxido nítrico em adolescentes com asma e rinite alérgica tratados com propionato de fluticasona-hfa administrado exclusivamente através de inalação nasal”

Pesquisadores: José Miguel Chatkin, Paulo Augusto Moreira Camargos, Carlos Cezar Fritscher, Cláudia Ribeiro de Andrade

Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você e/ou seu responsável legal leiam e compreendam as explicações. Esta declaração descreve os objetivos, os procedimentos, os benefícios e as precauções deste estudo. Também esclarece que você tem o direito de sair do estudo a qualquer momento.

O objetivo deste estudo é avaliar se a fluticasona, quando usada através de espaçador com máscara, controla os sintomas de asma e rinite alérgica.

Asma e rinite alérgica ocorrem com muita frequência em um mesmo paciente. Nas duas condições, os fatores alérgicos desencadeiam uma inflamação no nariz e nos pulmões. O tratamento atual, tanto de asma quanto de rinite, é feito com medicamentos que diminuem a inflamação. A fluticasona é um desses medicamentos. Existem duas formas de se usar a fluticasona: *spray* oral ou bombinha para tratamento de asma e preparação para uso nasal, para tratamento da rinite. O uso dos dois tipos de *spray* é dificultado no dia-a-dia pelo trabalho de se usar mais de um medicamento e pelo preço alto dessa medicação. Na nossa experiência, acompanhando crianças pequenas com asma e rinite, tivemos a oportunidade de observar que as crianças menores de três anos, que chiavam e apresentavam nariz entupido, começavam a respirar melhor pelo nariz, para tratamento de asma. Diante desta observação, planejamos este estudo com adolescentes para confirmar ou não esta observação.

PROCEDIMENTOS: se você concordar em participar, você realizará exame da função pulmonar (espirometria) e teste do óxido nítrico. Se a espirometria indicar que a sua asma não é grave, você continuará na pesquisa; se indicar asma grave, você não poderá participar. Serão formados 2 grupos de pacientes para o estudo:

Grupo 1: adolescentes que usarão fluticasona *spray* através de espaçador com máscara facial e, neste caso, inalará o remédio pelo nariz com o objetivo de tratar ao mesmo tempo a rinite alérgica e a asma.

Grupo 2: adolescentes que usarão fluticasona *spray* através do bocal do mesmo espaçador, para tratamento da asma e fluticasona aquosa nasal, para tratamento da rinite.

Você poderá ser incluído no grupo 1 ou 2, dependendo de sorteio feito previamente. Você retornará ao ambulatório e o acompanhamento clínico será de 15 em 15 dias, no período de 4 a 5 meses.

RISCO: a fluticasona *spray* e a fluticasona para uso nasal aplicada diretamente no nariz muito raramente provoca irritação e sangramento leve no nariz. Reações mais graves são muito raras. O exame frequente do nariz identificará alguma reação mais importante e o tratamento será

suspensão. Os adolescentes do grupo 1 poderão, em determinado momento, apresentar piora dos sintomas de asma. Se isto ocorrer, eles voltarão, imediatamente, a receber a fluticasona por meio de inalação oral.

BENEFÍCIOS: a melhora dos sintomas de rinite com a fluticasona nasal já foi comprovada por várias outras pesquisas médicas. Se com esta pesquisa provarmos que a fluticasona usada com espaçador-máscara facial controla a rinite sem piorar a asma, ela trará grande benefício para o paciente que apresente as duas condições.

TRATAMENTO ALTERNATIVO: existem outros medicamentos diferentes da fluticasona que têm o efeito de combater a inflamação do nariz e dos pulmões, recomendados nos casos mais leves ou mais graves. Mas tudo indica que a eficácia seja equivalente.

CONFIDENCIALIDADE: as informações pessoais neste estudo serão confidenciais, até onde é permitido por lei. Em certas situações, pessoas responsáveis por assegurar que o estudo foi conduzido apropriadamente poderão rever os seus dados. Estas pessoas manterão seus dados confidenciais. Pessoas não envolvidas no estudo não terão acesso a nenhuma informação pessoal.

DESLIGAMENTO DA PESQUISA: a sua participação neste estudo é voluntária. Sua recusa em participar ou se desejar desligar do estudo não sofrerá qualquer penalidade nem perderá os benefícios aos quais você tem direito. Se você desistir de participar, seu acompanhamento médico não será prejudicado. As situações citadas a seguir autorizam o pesquisador a desligar a criança da pesquisa:

- doença que indique a suspensão do tratamento
- incapacidade de realizar os retornos agendados
- se, por razões administrativas, os remédios forem retirados do mercado pelos fabricantes ou deixarem de ser repostos pelos fornecedores

COMPENSAÇÃO FINANCEIRA: você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo.

CONTATOS COM A COMISSÃO DE ÉTICA: Se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante da pesquisa, poderá telefonar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

CONSENTIMENTO

Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este termo de consentimento está sendo assinado voluntariamente por mim e/ou pelo meu responsável legal, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste termo de consentimento.

Assinatura do paciente e/ou responsável legal

Data:

Pesquisador:

Identidade do pesquisador: CRM-RS

CPF do pesquisador:

Data:

Apêndice E - Protocolo do estudo “Asma e rinite alérgica persistentes: inalação nasal *versus* inalação oral de corticoide inalatório e β_2 -agonista de ação duradoura”

Número do protocolo____ Número do registro (HC) _____

Data nascimento __/__/__ Idade:____ anos Data da 1ª consulta __/__/__

Previsão 2º frasco: __/__/__

Nome: _____

Mãe/resp _____ Tel: _____

Endereço: _____ CEP: _____

Sexo: __1-F 2-M Cor __1-leucoderm 2-faioderm 3-melanoderm 4-outra

Peso: Início *Run in*: __g __cm/ Fim *Run In*: __g __cm/ R1: __g __cm /

R2: __g __cm / R3 __g __cm/ R4 __g __cm/ R5 __g __cm/ R6 __g __cm

Profissão do pai: _____ Profissão da mãe: _____

Renda familiar: _____ (salários mínimos) ____ número de irmãos ____

Instrução mãe ou responsável: __1-analfabeta, 2-1º grau incompleto, 3- 1º grau completo,

4-2º grau incompleto, 5- 2º grau completo, 6- Superior incompleto, 7-Superior completo,

9-Sem informação. ____ anos de escolaridade

História familiar (pai, mãe ou irmãos) de: __ rinite atópica (1) (2)(9)

__ asma (1) (2) (9) __ Eczema (1) (2) (9)

Domicílio: Mofo __ (1) (2) (9) Poeira __ (1) (2) (9) cão __ (1) (2) (9) gato __ (1) (2) (9),

pássaros (1) (2) (9) __, barata (1) (2) (9) __

plantas dentro de casa __ (1) (2) (9) capa travesseiro e colchão __ (1) (2) (9)

Fumantes no domicílio: paciente __ (1) (2) (9) pai __ (1) (2) (9) mãe __ (1) (2) (9) outros __ (1) (2) (9)

Número de cômodos na casa: __ número de pessoas no quarto __

Início de sintomas de (idade em anos): __ asma __ rinite

Início corticoide inalado : idade _____

Qual corticoide atual _____ Dose atual: __/dia

Tratamento anterior de rinite __ (1) (2) (9) Quando: _____ Qual medicamento: _____

Melhorou __ (1) (2)(9)

Tratamento atual de rinite : __ (1) (2) (9) Qual medicação _____

TESTE ALERGICO	Reação mm	TESTE ALERGICO	Reação mm
<i>D.farinae</i>		<i>Aspergillus fumigatus</i>	
<i>D.pteronisimus</i>		<i>Penicillium notatum</i>	
Leite		<i>Blatella germânica</i> (Barata)	
Clara de ovo		<i>Periplaneta americana</i> (Barata)	
Controle negativo		Histamina	

Avaliação clínica da asma

Semanas de tratamento 2 4 6 8 10 12

	Run In Início	Run In Fim	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Episódios sibilos								
Acordar à noite								
Sibilos 1 ^{as} hs manhã								
Crises graves								
Limitações atividades								
Limitação ativ. esport.								
Esc Rosier								
Sint diurnos								
Limitação atividades								
Sintomas noturnos								
Uso de β 2								
Crises								
ACT								
Alteração do sono								
Tremores								
Palpitações								
Cefaleia								
Taquicardia								

Sintomas diurnos: 0: nenhum ou ≤ 2 x/ semana, 1: > 2 x/semana

Limitação de atividades: 0:nenhuma, 1: qualquer

Sintomas noturnos/despertar: 0: nenhum, 1: qualquer

Necessidade BD: 0 nenhum ou ≤ 2 x/ semana, 1: > 2 x/semana

Exacerbações: 0: nenhuma, 1: qualquer

Cortisol basal, PFI_n, PFE, Função pulmonar, controle da asma, FeNO
 Semanas de tratamento 2 4 6 8 10 12

	<i>Run in início</i>	<i>Run in fim</i>	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Cortisol basal	-----		----	----	-----	-----	-----	
PFI _n								
PFE								
CVF								
VEF1								
VEF1/CVF								
FEF 25-75%								
% FEF 25-75%								
FeNO			----		-----	-----		
QoL Junniper								

Avaliação clínica da rinite

Semanas de tratamento 2 4 6 8 10 12

	<i>Run in Início</i>	<i>Run in Fim</i>	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Prurido nasal								
Prurido de orofaringe								
Prurido ocular								
Obstrução nasal								
Espirros								
Coriza								
ESCORE								
CLASSIFICAÇÃO								
Escala visual analógica								

0: sintoma inexistente 1: sintoma pouco definido, bem tolerado, não atrapalhando o sono nem atividades diárias. O paciente não sente necessidade do tratamento. 2: sintomas bem definidos, incomodativos, interferindo com atividades que exigem maior concentração, mas não interferindo com a rotina do paciente. Gostaria de tratar 3: sintomas intensos, muito incomodativos para o paciente e seus familiares, difíceis de tolerar, atrapalha o sono e/ou as atividades diárias. Quer tratar Classificação : Leve 1-6 Moderada 6-12 Grave ≥ 12

Técnica inalatória, adesão, peso frasco seretide

Semanas de tratamento 2 4 6 8 10 12

	<i>Run in</i> Início	<i>Run in</i> Fim	R1	R2	R3	R4	R5	R6
* Técnica inalatória								
** Impressão geral								
*** Adesão								
Peso frasco seretide								

*(1)correta (2)incorreta

** (1)melhora (2)piora (3) sem alteração (9)sem informação

*** Não-adesão: falha de mais de 7 dias em uma semana

Cointervenção

Quadro 1–Escore de Rosier

Parâmetro	Pontuação / Escore
Episódios de sibilos	
Diariamente	4
Semanalmente	3
Mensalmente	2
Menos de mensalmente	1
Nunca	0
Quantas vezes acordou à noite com tosse ou sibilos	
4 a 7 vezes / semana	4
1- 3 vezes / semana	3
Menos de 1 vez / semana	2
Apenas um episódio	1
Nunca	0
Frequência de sibilos incômodos nas primeiras horas da manhã	
Maioria das manhãs	4
1-3 manhãs/semana	3
Menos de 1 x /semana	2
Apenas um episódio	1
Nunca	0
Crises graves (limitação da fala, fala interrompida uma a duas palavras)	
Sim	4
Não	0
Limitação das atividades habituais (em casa ou brincando com outra criança) com tosse ou sibilos ou dispneia	4
Diariamente	3
Semanalmente	2
Mensalmente	1
Menos de mensalmente	0
Nunca	
Limitação das atividades de esporte com tosse ou sibilos ou dispneia	4
Diariamente	3
Semanalmente	0
Mensalmente	
Menos de mensalmente	
Nunca	
ESCORE ASMA-GRAVIDADE	
Baixo	0 a 4
Leve	5 a 8
Moderada	9 a 14
Grave	15 a 22

Apêndice F - Consentimento informado

Para pacientes maiores de 12 anos:

Título do projeto: “Inalação nasal de propionato de fluticasona e xinafoato de salmeterol na asma e na rinite alérgica”

Pesquisadores: Paulo Augusto Moreira Camargos, Cláudia Ribeiro de Andrade

Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você e/ou seu responsável legal leiam e compreendam as explicações. Esta declaração descreve os objetivos, os procedimentos os benefícios e as precauções deste estudo. Também esclarece que você tem o direito de sair do estudo a qualquer momento.

O objetivo deste estudo é avaliar se a fluticasona e o salmeterol associados em uma mesma bombinha, quando usados através de espaçador com máscara, controla os sintomas de asma e rinite alérgica.

Asma e rinite alérgica ocorrem com muita frequência em um mesmo paciente. Nas duas condições, os fatores alérgicos desencadeiam uma inflamação no nariz e nos pulmões. O tratamento atual tanto de asma quanto de rinite é feito com medicamentos que diminuem a inflamação. A fluticasona associada ao salmeterol é um destes medicamentos usados no tratamento da asma não controlada. Existem duas formas de se usar a fluticasona: *spray* oral ou bombinha para tratamento de asma e preparação para uso nasal, para tratamento da rinite. O uso dos dois tipos de *spray* é dificultado no dia-a-dia pelo trabalho de se usar mais de um medicamento e pelo preço alto dessas medicações. Na nossa experiência, acompanhando crianças pequenas com asma e rinite, tivemos a oportunidade de observar que as crianças menores de três anos, que chiavam e apresentavam nariz entupido, começavam a respirar melhor pelo nariz, facilitando o tratamento de asma. A partir daí, já foram realizadas duas pesquisas na UFMG com a participação de crianças e adolescentes e os resultados encontrados mostraram que o tratamento usando a inalação nasal permitiu o controle da asma e da rinite, não sendo observados efeitos indesejáveis.

PROCEDIMENTOS: se você concordar em participar, você realizará exame da função pulmonar (espirometria). Se a espirometria indicar que a sua asma não está controlada, você continuará na pesquisa.

Serão formados 2 grupos de pacientes para o estudo:

Grupo 1: crianças e adolescentes que usarão fluticasona e salmeterol *spray* através de espaçador com máscara facial e neste caso inalará o remédio pelo nariz com o objetivo de tratar ao mesmo tempo a rinite alérgica e a asma.

Grupo 2: crianças e adolescentes que usarão fluticasona e salmeterol *spray* através do bocal do mesmo espaçador, para tratamento da asma e fluticasona aquosa nasal, para tratamento da rinite.

Você poderá ser incluído no grupo 1 ou 2, dependendo de sorteio feito previamente. Você retornará ao ambulatório e o acompanhamento clínico será de 15 em 15 dias no período de quatro meses. Para avaliar o controle da sua asma e da rinite, você irá realizar, em todos os retornos, a espirometria, o pico do fluxo expiratório (PFE) através do medidor *Mini-Wright peak expiratory flow meter* e o pico do fluxo inspiratório nasal será realizada utilizando-se o medidor do fluxo inspiratório *in check* – nasal. A medida da inflamação será a partir da medida do óxido nítrico, realizada de forma parecida com a espirometria. Nos retornos, caso sua espirometria esteja normal, faremos o teste de broncoprovocação para avaliarmos melhor o controle da sua asma. Este teste será realizado em condições adequadas, assegurando-lhe o tratamento com broncodilatador, garantindo que você será liberado após a normalização da sua espirometria.

Na sua entrada e saída no estudo faremos um hemograma e a medida do cortisol basal e da citologia nasal. Para a realização da medida do cortisol, faremos um exame de sangue para compreendermos melhor a influência que as medicações podem ter no seu cortisol, uma substância liberada pelo corpo que pode sofrer alterações com uso dos remédios usados na asma. A citologia nasal nos ajudará a avaliar se sua rinite teve melhora ou não com o tratamento. Para isso, faremos uma coleta de secreções das suas narinas após lavá-las com soro. A medida da inflamação será avaliada pelo escarro que será coletado no início e no final do estudo.

RISCO: a fluticasona *spray* e a fluticasona para uso nasal aplicada diretamente no nariz muito raramente provoca irritação e sangramento leve no nariz. Reações mais graves são muito raras. O exame frequente do nariz identificará alguma

reação mais importante e o tratamento será suspenso. Os adolescentes do grupo 1 poderão, em determinado momento, apresentar piora dos sintomas de asma. Se isto ocorrer, eles voltarão, imediatamente, a receber a fluticasona por meio de inalação oral.

BENEFÍCIOS: a melhora dos sintomas de rinite com a fluticasona nasal já foi comprovada por vários estudos. Além disso, nos pacientes que participaram dos dois estudos usando a beclometasona *spray* e fluticasona *spray* por inalação nasal não apresentaram efeitos de irritação e sangramento pelo nariz. Se com esta pesquisa provarmos que a fluticasona usada com espaçador-máscara facial controla a rinite sem piorar a asma, ela trará grande benefício para o paciente que apresente as duas condições.

TRATAMENTO ALTERNATIVO: existem outros medicamentos diferentes da fluticasona que têm o efeito de combater a inflamação do nariz e dos pulmões, recomendados nos casos mais leves ou mais graves. Mas tudo indica que a eficácia seja equivalente.

CONFIDENCIALIDADE: as informações pessoais neste estudo serão confidenciais, até onde é permitido por lei. Em certas situações, pessoas responsáveis por assegurar que o estudo foi conduzido apropriadamente poderão rever os seus dados. Estas pessoas manterão seus dados confidenciais. Pessoas não envolvidas no estudo não terão acesso a nenhuma informação pessoal.

DESLIGAMENTO DA PESQUISA: a sua participação neste estudo é voluntária. Sua recusa em participar ou se desejar desligar do estudo não sofrerá nenhuma penalidade nem perderá os benefícios aos quais você tem direito. Se você desistir de participar seu acompanhamento médico não será prejudicado. As situações citadas a seguir autorizam o pesquisador a desligar a criança ou adolescente da pesquisa:

- doença que indique a suspensão do tratamento
- incapacidade de realizar os retornos agendados
- se, por razões administrativas, os remédios forem retirados do mercado pelos fabricantes ou deixarem de ser repostos pelos fornecedores

COMPENSAÇÃO FINANCEIRA: você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo.

CONTATOS COM A COMISSÃO DE ÉTICA: Se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante da pesquisa, você poderá telefonar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

CONSENTIMENTO

Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este termo de consentimento está sendo assinado voluntariamente por mim e/ou pelo meu responsável legal, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste termo de consentimento.

Assinatura do paciente e/ou responsável legal

Data:

Pesquisador:

Identidade do pesquisador: CRM-MG

CPF do pesquisador:

Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190/ Sala 4061

Belo Horizonte, MG

Telefone: 31 3248 9773 Fax: 31 3248 9664

COEP- Comitê de Ética em Pesquisa-UFMG

Av Antonio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II- 2º andar

Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG.

31 270 901

Telefone: 31 3499 4592 Fax: 31 3499 4027

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para crianças de 7 a 12 anos:

Título do projeto: “Inalação nasal de propionato de fluticasona e xinafoato de salmeterol na asma e na rinite alérgica”

Pesquisadores: Paulo Augusto Moreira Camargos, Cláudia Ribeiro de Andrade

Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você, responsável legal pelo paciente, leia e compreenda as explicações. Esta declaração descreve os objetivos, os procedimentos os benefícios e as precauções deste estudo. Também esclarece que seu filho tem o direito de sair do estudo a qualquer momento.

O objetivo deste estudo é avaliar se a fluticasona e o salmeterol associados em uma mesma bombinha, quando usados através de espaçador com máscara, controla os sintomas de asma e rinite alérgica.

Asma e rinite alérgica ocorrem com muita frequência em um mesmo paciente. Nas duas condições, os fatores alérgicos desencadeiam uma inflamação no nariz e nos pulmões. O tratamento atual tanto de asma quanto de rinite é feito com medicamentos que diminuem a inflamação. A fluticasona associada ao salmeterol é um destes medicamentos usados no tratamento da asma não controlada. Existem duas formas de se usar a fluticasona: *spray* oral ou bombinha para tratamento de asma e preparação para uso nasal, para tratamento da rinite. O uso dos dois tipos de *spray* é dificultado no dia-a-dia pelo trabalho de se usar mais de um medicamento e pelo preço alto dessas medicações. Na nossa experiência, acompanhando crianças pequenas com asma e rinite, tivemos a oportunidade de observar que as crianças menores de três anos, que chiavam e apresentavam nariz entupido, começavam a respirar melhor pelo nariz, facilitando o tratamento de asma. A partir daí já foram realizadas duas pesquisas na UFMG com a participação de crianças e adolescentes e os resultados encontrados mostraram que o tratamento usando a inalação nasal permitiu o controle da asma e da rinite, não sendo observados efeitos indesejáveis.

PROCEDIMENTOS: se você concordar em participar, seu (sua) filho (a) realizará exame da função pulmonar (espirometria). Se a espirometria indicar que a sua asma do seu filho não está controlada, ele continuará na pesquisa.

Serão formados 2 grupos de pacientes para o estudo:

Grupo 1: adolescentes e crianças que usarão fluticasona e salmeterol *spray* através de espaçador com máscara facial e, neste caso, inalará o remédio pelo nariz com o objetivo de tratar ao mesmo tempo a rinite alérgica e a asma.

Grupo 2: adolescentes e crianças que usarão fluticasona e salmeterol *spray* através do bocal do mesmo espaçador, para tratamento da asma e fluticasona aquosa nasal, para tratamento da rinite.

Seu filhopedará ser incluído no grupo 1 ou 2, dependendo de sorteio feito previamente. Vocês retornarão ao ambulatório e o acompanhamento clínico será de 15 em 15 dias, no período de quatro meses. Para avaliar o controle da asma e da rinite do seu filho, ele irá realizar, em todos os retornos, a espirometria, o pico do fluxo expiratório (PFE) através do medidor *Mini-Wright peak expiratory flow meter* e o pico do fluxo inspiratório nasal será realizado utilizando-se o medidor do fluxo inspiratório *in check* – nasal. A medida da inflamação será avaliada a partir da medida do óxido nítrico, realizada de forma parecida com a espirometria. Nos retornos, caso sua espirometria esteja normal, faremos o teste de broncoprovocação para avaliarmos melhor o controle da sua asma. Este teste será realizado em condições adequadas, assegurando-lhe o tratamento com broncodilatador, garantindo que seu filho será liberado após a normalização da espirometria.

Na entrada e saída no estudo faremos um hemograma e a medida do cortisol basal e da citologia nasal. Para a realização da medida do cortisol, faremos um exame de sangue para compreendermos melhor a influência que as medicações podem ter no cortisol, uma substância liberada pelo corpo que pode sofrer mudanças com uso dos remédios usados na asma. A citologia nasal nos ajudará a avaliar se a rinite do seu filho teve melhora ou não com o tratamento. Para isso, faremos uma coleta de secreções das narinas após lavá-las com soro. A medida da inflamação será avaliada pelo escarro que será coletado no início e no final do estudo.

RISCO: a fluticasona *spray* e a fluticasona para uso nasal aplicada diretamente no nariz muito raramente provoca irritação e sangramento leve no nariz. Reações

mais graves são muito raras. O exame frequente do nariz identificará alguma reação mais importante e o tratamento será suspenso. As crianças e os adolescentes do grupo 1 poderão, em determinado momento, apresentar piora dos sintomas de asma. Se isto ocorrer, eles voltarão, imediatamente, a receber a fluticasona por meio de inalação oral.

BENEFÍCIOS: a melhora dos sintomas de rinite com a fluticasona nasal já foi comprovada por vários outros estudos. Além disso, nos pacientes que participaram dos dois estudos usando a beclometasona *spray* e fluticasona *spray* por inalação nasal não apresentaram efeitos de irritação e sangramento pelo nariz. Se com esta pesquisa provarmos que a fluticasona usada com espaçador-máscara facial controla a rinite sem piorar a asma, ela trará grande benefício para o paciente que apresente as duas condições.

TRATAMENTO ALTERNATIVO: existem outros medicamentos diferentes da fluticasona que têm o efeito de combater a inflamação do nariz e dos pulmões, recomendados nos casos mais leves ou mais graves. Mas tudo indica que a eficácia seja equivalente.

CONFIDENCIALIDADE: as informações pessoais neste estudo serão confidenciais, até onde é permitido por lei. Em certas situações, pessoas responsáveis por assegurar que o estudo foi conduzido apropriadamente, poderão rever os dados do seu filho. Estas pessoas manterão esses dados confidenciais. Pessoas não envolvidas no estudo não terão acesso a nenhuma informação pessoal.

DESLIGAMENTO DA PESQUISA: a participação neste estudo não é obrigatória. A recusa do seu filho em participar ou se desejar desligar do estudo não trará nenhum prejuízo a ele. Se você ou seu filho desistirem de participar, o acompanhamento médico dele não será prejudicado. As situações citadas a seguir autorizam o pesquisador a desligar a criança da pesquisa:

- doença que indique a suspensão do tratamento
- incapacidade de realizar os retornos agendados
- se, por razões administrativas, os remédios forem retirados do mercado pelos fabricantes ou deixarem de ser fornecidos pelos fornecedores.

COMPENSAÇÃO FINANCEIRA: você e seu filho não receberão qualquer recurso financeiro pela participação nesse estudo.

CONTATOS COM A COMISSÃO DE ÉTICA: se você tiver qualquer dúvida sobre os direitos do seu filho como participante da pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

CONSENTIMENTO

Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este termo de consentimento está sendo assinado voluntariamente por mim e pela criança pelo qual sou responsável (de sete anos ou mais), até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste termo de consentimento.

Assinatura do responsável legal

Assinatura do paciente
(se crianças de 7 a 12 anos)

Data:

Pesquisador:

Identidade do pesquisador: CRM-MG

CPF do pesquisador:

Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190/ Sala 4061

Belo Horizonte, MG

Telefone: 31 3248 9773 Fax: 31 3248 9664

COEP- Comitê de Ética em Pesquisa-UFMG

Av Antonio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II- 2º andar

Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG.

31 270 901

Telefone: 31 3499 4592 Fax: 31 3499 4027