

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Rosa Maria de Carvalho

**Fração exalada de óxido nítrico em adolescentes com rinite e asma
detectadas pelo questionário ISAAC**

**Juiz de Fora
2015**

Rosa Maria de Carvalho

**Fração exalada de óxido nítrico em adolescentes com rinite e asma
detectadas pelo questionário ISAAC**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de fora como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Imunopatologia e Imunologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Juiz de Fora

2015

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Carvalho, Rosa Maria de.

Fração exalada de óxido nítrico de adolescentes com asma detectada pelo questionário ISAAC / Rosa Maria de Carvalho. -- 2015.

122 f. : il.

Orientador: Fernando Monteiro Aarestrup

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2015.

1. Asma. 2. Óxido nítrico. 3. Qualidade de vida. 4. Atopia.
5. ISAAC. I. Aarestrup, Fernando Monteiro , orient. II. Título.

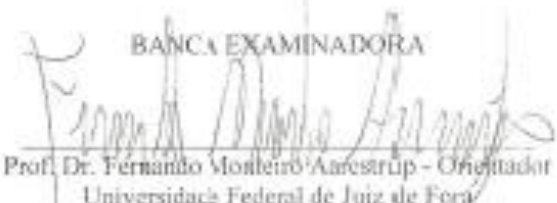
Rosa Maria de Carvalho

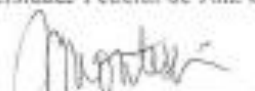
Fração exalada de óxido nítrico em adolescentes com rinite e asma detectadas pelo questionário ISAAC


Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Imunopatologia e Imunologia Clínica.

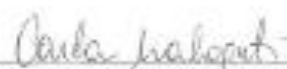
Aprovada em 28 de setembro de 2015


BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. Jorge Montesi
Faculdade Suprema


Prof. Dr. Frank Silva-Bezerra
Universidade Federal de Ouro Preto


Prof. Dra. Carla Malgutti
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. José Otávio de Amaral Corrêa
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho a Roberta, Fernando e Carlos, amores maiores da minha vida.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Henrique Duque, querido amigo, pelo fundamental papel na minha inserção no Núcleo de Imunopatologia e Imunologia Clínica da UFJF.

Ao Professor Dr. Fernando Aarestrup, por me fazer caminhar além dos meus limites de conforto para conhecer e compreender a Imunologia. Não sei se consegui atingir suas expectativas, mas tenho certeza de que ainda quero ir mais longe. Muito obrigada por me ensinar a ser uma pesquisadora.

Aos demais professores do Núcleo de Imunopatologia e Imunologia Clínica, em especial à Professora Dra. Beatriz Aarestrup, agradeço pela contribuição neste processo e por serem exemplos de profissionais.

Aos colegas do Núcleo, obrigada por compartilharem tantos momentos de aprendizado. Espero que nossos caminhos continuem sempre próximos.

Aos Professores Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho e Clóvis Eduardo Santos Galvão por sua participação e suas contribuições na fase de qualificação.

Aos Professores Dr. Jorge Montessi, Dr. Frank Silva Bezerra, Dra. Carla Malaguti, Dr. José Otávio do Amaral Corrêa, Dr. Maycon Reboredo e Dr. Rodrigo Guerra de Oliveira pelo aceite em participar da banca avaliadora.

Aos meus amigos queridos, professores da Faculdade de Fisioterapia da UFJF, pelo incentivo ao permitirem que eu me mantivesse parcialmente afastada para conseguir alcançar esta meta. A cada um de vocês, agradeço de coração.

Aos alunos do Curso de Fisioterapia da UFJF que são a motivação para meu desenvolvimento acadêmico.

Em especial, a Carolina Felix, Claudia Maciel, Fernanda Rocha, Kenya Brugiolo, Marcella Marques, Marcio Reis, Mariana Gomes, Nayara Goretti e Silvana Almeida que aceitaram se aventurar comigo e, mais do que orientandos, se tornaram parceiros fundamentais nesta jornada.

Aos professores e funcionários do Colégio de Aplicação João XXIII e Escola Municipal Tancredo Neves por terem aceitado e apoiado a realização da pesquisa.

Aos adolescentes participantes da pesquisa e seus responsáveis, muito obrigada.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Asma é uma das doenças crônicas mais comuns que, segundo o *International Study on Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC* -, atinge até 30% de adolescentes brasileiros. Rinite alérgica (RA) é um distúrbio sintomático das vias nasais, frequentemente associada à asma. Ambas apresentam importante componente inflamatório e são induzidas por exposição a alérgenos, sendo a detecção do padrão de atopia importante para a definição de medidas preventivas e terapêuticas. Do processo inflamatório das vias aéreas participam diversas células e mediadores, dentre os quais o óxido nítrico. A monitoração do grau da inflamação é indicada para o controle da asma sendo considerados parâmetros clínicos e marcadores como medida de fração exalada de óxido nítrico – FeNO.

OBJETIVOS: Avaliar FeNO em adolescentes com asma e RA detectadas pelo questionário ISAAC e verificar associação desse marcador com presença de atopia, controle da asma, qualidade de vida e obesidade.

METODOLOGIA: Estudo transversal observacional. Após aplicação do questionário ISAAC, os adolescentes foram avaliados quanto a: medidas antropométricas – peso, altura e pregas triptal (PT) e subescapular (PS), espirometria, FeNO, atopia pelo *Prick Test* e qualidade de vida (QV). Para análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 15.0. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e utilizados os testes t de Student, Mann-Whitney U e Anova com post-hoc Bonferroni para comparação de médias. O teste Qui-Quadrado com índice de Cramér foi utilizado para comparação de variáveis categóricas, sendo considerado nível de significância quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS: Foram aplicados 161 questionários, 66 adolescentes detectados com asma e 83 com RA. 55 adolescentes com $14,5 \pm 0,93$ anos de idade tiveram autorização para participar sendo 37 com asma e/ou RA e 18 sem essas doenças. No grupo com asma (29), FeNO foi elevada (mediana: 49 ppb) e se associou inversamente com controle da doença ($r=0,417$; $p=0,03$) e com QV ($r=-0,578$; $p=0,002$); FeNO quando maior que 25 ppb se associou a obesidade através de IMC (Índice de Cramér: 0,68; $p: 0,004$), PT (Índice de Cramér: 0,47; $p: 0,04$) e PS (Índice de Cramér: 0,56; $p: 0,02$) somente no grupo sem asma ou RA. De 31 adolescentes

com asma e/ou RA, 23 tiveram *Prick Test* positivo e FeNO foi significativamente maior neste grupo ($p < 0,001$).

CONCLUSÃO: O grau de inflamação de vias aéreas inferiores avaliado através da FeNO é elevado na asma e na RA, confirma o diagnóstico pelo questionário ISAAC e não apresenta associação com obesidade; na asma prediz falta de controle da doença e comprometimento da qualidade de vida. Em adolescentes sem asma, FeNO parece refletir a presença de obesidade.

Palavras chave: Asma; Rinite; Óxido nítrico; Controle; Qualidade de vida; Obesidade

ABSTRACT

BACKGROUND: Asthma is one of the most common chronic diseases and, according to the International Study on Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC -, affects up to 30% of Brazilian adolescents. Allergic rhinitis (AR) is a symptomatic disorder of the nasal airways, often associated with asthma. Both have important inflammatory component, are induced by allergen exposure and detection of atopy is relevant for preventive and therapeutic measures. Multiple cells and mediators participate in the airways inflammation, including nitric oxide. Monitoring the degree of inflammation is indicated for asthma control, being considered clinical parameters and markers as fractional exhaled nitric oxide measurement - FeNO.

OBJECTIVE: To assess FeNO in adolescents with asthma and AR detected by the ISAAC questionnaire, as well as the association of this marker with atopy, asthma control, quality of life and obesity.

METHODS: Observational cross-sectional study. After answering ISAAC questionnaire, the adolescents were evaluated for: anthropometric measures (weight, height, triceps (TF) and subscapularis (SF) folds), spirometry, FeNO, atopy by skin prick test and quality of life (QOL). For data analysis, we used the SPSS version 15.0. Normality was verified by the Shapiro-Wilk test and the Student t test, Mann-Whitney U and ANOVA with post-hoc Bonferroni were used for means of comparison. The chi-square test with Cramér index was used to compare categorical variables and was considered a significance level when $p \leq 0.05$.

RESULTS: 161 questionnaires were applied, 66 adolescents were detected with asthma and 83 with AR. 55 teenagers aged $14,5 \pm 0,93$ years were allowed to participate: 37 had asthma and/or AR and 18 did not. In the asthma group (29), FeNO was high (median: 49 ppb) and was inversely associated with the disease control ($r = 0.417$; $p = 0.03$) and QoL ($r = -0.578$; $p = 0.002$); FeNO, when higher than 25 ppb, was associated with obesity by BMI (Cramér level: 0.68, $p: 0.004$), TF (Cramér level: 0.47, $p: 0.04$) and SF (Cramér Index: 0.56; $p: 0.02$) only in the group without asthma or RA. From 31 adolescents with asthma and/or AR, 23 had positive skin prick test and FeNO was significantly higher ($p < 0.001$).

CONCLUSION: The degree of inflammation of the lower airways assessed by FeNO is elevated in asthma and RA, confirms the diagnosis through ISAAC questionnaire and is not associated with obesity; in asthmatic adolescents, it can predict uncontrolled disease and impaired QoL. In adolescents without asthma, FeNO seems to reflect the presence of obesity.

Key words: Asthma; Rhinitis; Nitric oxide; Control; Quality of life; Obesity.

Lista de Ilustrações

Figura 1 do Artigo 1	Fase inicial da inflamação na asma.....	19
Figura 2 do Artigo 1	Fase tardia da inflamação.....	20
Figura 1	Medidas de pregas cutâneas.....	36
Figura 2	Realização de espirometria com espirômetro portátil <i>SPIROBANK USB®</i>	37
Figura 3	Medida de FeNO com <i>NIOX MINO®</i>	38
Figura 4	<i>Prick Test</i>	40
Figura 1 do Artigo 2	Gráfico de dispersão para as variáveis escore do <i>Asthma Control Questionnaire (ACQ-7)</i> e valores de fração exalada de óxido nítrico (FeNO) em partes por bilhão (ppb).....	49
Figura 2 do Artigo 2	Gráfico de dispersão para as variáveis escore total do <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)</i> e valores de fração exalada de óxido nítrico (FeNO) em partes por bilhão (ppb).....	49
Figura 1 do Artigo 3	Percentage of adolescents by FeNO level with the cut-off point 25 ppb.....	61
Figura 2 do Artigo 3	Figure 2: Number and percentage of adolescents presenting a positive reaction in <i>Prick Test</i> , by allergen.....	62
Figura 3 do Artigo 3	Box plots for FeNO values in adolescents who did not respond to any of the allergens - <i>Prick Test (-)</i> - and with a positive reaction to at least one allergen - <i>Prick Test (+)</i> . FeNO values were greater (* = $P < .001$) in adolescents with <i>Prick Test (+)</i>	63
Figura 1 do Artigo 4	Medida de pregas cutâneas – 1a: prega triциptal (PT); 1b: prega subescapular (PS).....	73
Figura 2 do Artigo 4	Box plots para valores de FeNO nos grupos A (adolescentes com asma) e B (adolescentes sem asma). A linha pontilhada horizontal marca o ponto de corte para FeNO em 25 ppb.....	77
Figura 3 do Artigo 4	Distribuição dos percentis de acordo com FeNO, por grupo de adolescentes e por percentis para IMC, PT e PS.....	78

Lista de Tabelas

Tabela 1 do Artigo 2	Resposta Afirmativa dos adolescentes caracterizados com asma pelo questionário ISAAC.....	48
Tabela 2 do Artigo 2	Parâmetros demográficos e funcionais em adolescentes com asma identificados pelo questionário ISAAC.....	48
Tabela 1 do Artigo 3	Disease, gender, asthma diagnosis, FEV ₁ , FeNO and results of the Prick Test, per adolescent.....	60
Tabela 1 do Artigo 4	Idade, características antropométricas e espirometria dos adolescentes, por grupo e por sexo, em termos de média e desvio padrão.....	75
Tabela 2 do Artigo 4	Valores de FeNO por grupo, em termos de mediana, 2 ^o e 4 ^o percentis.....	76

Lista de Abreviações

ACCQ	<i>Asthma control questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma control test</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
Bt	<i>Blomia tropicalis</i>
CVF	capacidade vital forçada
Df	<i>Dermatophagoides farinae</i>
Dp	<i>Dermatophagoides pteronysinus</i>
DPOC	doença pulmonary obstrutiva crônica
eNOS	óxido nítrico sintase endotelial
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEF _{25-75%}	fluxo expiratório entre 25 e 75% da CVF
FeNO	fração exalada de óxido nítrico
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
Ig	imunoglobulina
IL	interleucina
IMC	índice de massa corporal
iNOS	óxido nítrico sintase indutível
ISAAC	<i>International study of asthma and allergies in childhood</i>
nNOS	óxido nítrico sintase neuronal
NO	óxido nítrico
NOS	óxido nítrico sintase
OS	prega subescapular
PAF	fator de ativação plaquetária
PAQLQ	<i>Pediatric asthma quality of life questionnaire]</i>
PAQLQ-AE	domínio “aspecto emocional” do PAQLQ
PAQLQ-LF	domínio “limitação física” do PAQLQ
PAQLQ-S	domínio “sintomas” do PAQLQ
PFE	pico de fluxo expiratório
Ppb	partes por bilhão
PT	prega tricriptal
QV	qualidade de vida
RA	rinite alérgica
TA	termo de assentimento
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	fator de necrose tumoral
VEF1	volume expiratório forçado no primeiro segundo

Sumário

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
	Artigo 1: Processo inflamatório na asma e rinite alérgica.....	17
3	OBJETIVOS	33
4	METODOLOGIA	34
4.1	Desenho de estudo e aspectos éticos	34
4.2	Sujeitos do estudo	34
4.3	Procedimentos de avaliação	34
4.3.1	Avaliação antropométrica	35
4.3.2	Avaliação da função ventilatória	36
4.3.3	Avaliação da fração exalada de óxido nítrico – FeNO	40
4.3.4	Avaliação do nível de controle da asma	39
4.3.5	Avaliação de atopia	39
	Análise estatística	40
5	RESULTADOS	42
	Artigo 2: Fração exalada de óxido nítrico no diagnóstico e controle da asma em adolescentes.....	43
	Artigo 3: <i>Evaluation of fractional exhaled nitric oxide for asthma diagnosis in Brazilian adolescents with atopy</i>	52
	Artigo 4: Correlação entre fração exalada de óxido nítrico e obesidade em adolescentes asmáticos e não asmáticos.....	69
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
	Referências	87
	APÊNDICE A – Carta comunicando aplicação do questionário ISAAC.....	96
	APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE.....	98
	APÊNDICE C – Termo de assentimento.....	101
	APÊNDICE D – Formulário para registro de dados.....	103
	ANEXO A – Questionário ISAAC – módulo Asma.....	105
	ANEXO B – Questionário ISAAC – módulo Rinite.....	106
	ANEXO C – Questionário sobre controle da asma – ACQ.....	107
	ANEXO D – Questionário sobre a qualidade de vida na asma pediátrica – PAQLQ.....	110
	ANEXO E – Parecer consubstanciado do CEP.....	118

1 INTRODUÇÃO

Asma é uma condição inflamatória crônica das vias aéreas que gera resistência à passagem do fluxo aéreo a partir da exposição a variados fatores de risco. É considerada importante problema de saúde pública, com implicações físicas, emocionais e sociais que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Segundo a *Global Initiative for Asthma – GINA – (2010)*, sua prevalência tem aumentado nos últimos vinte anos, especialmente em crianças e em países em desenvolvimento, com mais de trezentos milhões de pessoas com asma no mundo. No Brasil, estima-se que mais de vinte milhões sejam acometidas por esta doença, tendo sido registradas, em 2011, 160 mil internações por asma em todas as idades, sendo considerada a quarta causa de hospitalizações (CRUZ et al., 2012).

São sintomas característicos da asma sibilos, tosse, dificuldade respiratória e opressão torácica recorrentes que se manifestam à exposição a alérgenos, durante o exercício ou, ainda, por influência de fortes emoções, podendo piorar à noite (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2015). O diagnóstico clínico da asma se baseia na presença e no padrão desses sintomas, devendo, sempre que possível, serem realizados exames complementares. Existe forte associação entre asma e outras doenças alérgicas, como rinite. A avaliação da atopia, através de avaliação de concentrações séricas de IgE ou de testes cutâneos, contribui para o diagnóstico e o manejo dessas doenças. Nesse sentido, a espirometria também tem indicação através da comprovação da presença de fluxo aéreo reduzido e resposta broncodilatadora positiva. No entanto, a espirometria pode estar normal em devendo o diagnóstico ser confirmado através de teste de hiperresponsividade das vias aéreas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006).

Rinite alérgica (RA) é uma condição clínica frequentemente associada à asma, caracterizada como um distúrbio sintomático das vias nasais, induzido por exposição a alérgenos, que acomete indivíduos de todas as idades no mundo todo (BOUSQUET et al., 2008; BROZEK et al., 2010). Assim como a asma, é considerada importante problema de saúde cuja prevalência tem aumentado no mundo todo, nos últimos anos: no Brasil, mais de 30% de crianças de sete a 14 anos apresentam RA (BOUSQUET

et al., 2008; BROZEK et al., 2010). A grande maioria das crianças com asma apresenta sintomas de RA e a intensidade dos sintomas de RA está relacionada à severidade da asma e à necessidade de internações (BOUSQUET et al., 2008; GROOT et al., 2012;)

Asma e RA apresentam condições fisiopatológicas semelhantes que têm como característica a reação inflamatória que ocorre na mucosa de vias aéreas, independente da intensidade da manifestação dessas doenças (BOUSQUET; CAUWENBERGE; KHALTAEV, 2001; OLIVEIRA; RIZZO; SARINHO, 2011). Estão envolvidas no processo inflamatório, células como mastócitos, eosinófilos, linfócitos T e células dendríticas, além de células estruturais das vias aéreas. Dentre os principais produtos destas células têm destaque quimiocinas, citocinas, eicosanoides, histamina e óxido nítrico, responsáveis pelas alterações inflamatórias que dão origem à sintomatologia (CRUZ et al., 2012).

A presença precoce de asma e sintomas respiratórios na infância está relacionada a comprometimento da função pulmonar. A associação entre atopia e asma aumenta a gravidade desta doença e estudos têm demonstrado que não só as crianças que apresentam atopia, mas também filhos de pais atópicos, apresentam diminuição da função pulmonar desde os primeiros anos de vida (CHATKIN et al. 2008; CONSTANT et al. 2011). Além disso, existe forte associação entre comprometimento da função pulmonar na infância e manutenção de sintomas de asma na fase adulta (JENKINS et al., 1994; OSWALD et al., 1994).

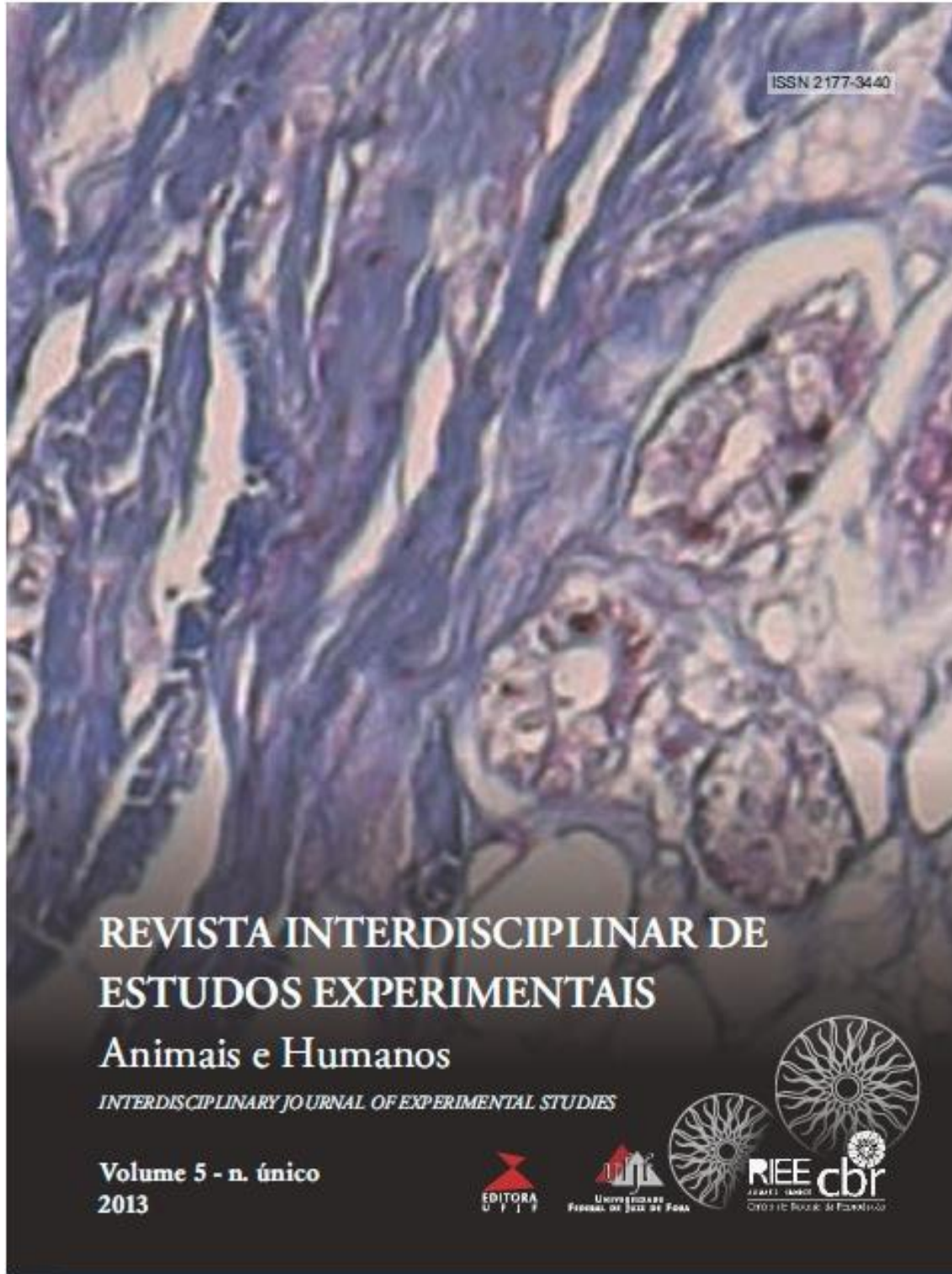
O tratamento da asma deve levar em consideração a otimização do uso da medicação e o emprego de imunoterapia específica (BOUSQUET et al., 2008; CRUZ et al., 2012), baseando-se no controle das manifestações clínicas e funcionais que, em função de sua apresentação ampla e variada, levam a constante necessidade de ajuste das intervenções (JENKINS et al., 1994)

A monitoração do grau da inflamação é de fundamental importância para o controle da asma e da rinite e, para tal, são considerados ideais, além de parâmetros clínicos, marcadores laboratoriais como contagem de células inflamatórias em lavado brônquico e de vias aéreas superiores, assim como medida de fração de óxido nítrico exalado (FeNO) (CRUZ et al., 2012).

A utilização das medidas de FeNO tem despertado interesse crescente por se tratar de método sensível e confiável, além de não invasivo, de fácil realização e boa aceitação, inclusive por crianças, contribuindo para o diagnóstico e o tratamento da asma. No entanto, enquanto os níveis de FeNO estão comprovadamente aumentados na asma, relacionando-se com a gravidade da inflamação, pouco ainda se sabe sobre a relação entre os níveis de inflamação, a presença de atopia e as repercussões funcionais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Artigo 1



PROCESSO INFLAMATÓRIO NA ASMA E RINITE ALÉRGICA

INFLAMMATORY PROCESS IN ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

Rosa Maria de Carvalho¹, Fernando Monteiro Assunção²

Resumo

Asma e rinite são condições clínicas que frequentemente coexistem em um mesmo paciente, com forte impacto na vida social e no desempenho escolar de crianças e adolescentes. A severidade de ambas as doenças é proporcional, estando a gravidade dos sintomas de rinite alérgica relacionada à necessidade de internações nas crises de asma. Essas doenças apresentam condições fisiopatológicas semelhantes que têm como característica a reação inflamatória que ocorre na mucosa de via aérea, resultante de complexas interações entre células inflamatórias, estruturais e mediadores químicos, independentemente da intensidade da manifestação clínica. A monitoração do grau de inflamação é de fundamental importância para o controle da asma e da rinite e, para tal, são considerados ideais, além de parâmetros clínicos, marcadores laboratoriais como contagem de células inflamatórias em lavado bronquial e de via aérea superior, assim como medida de fração de óxido nítrico exalado (FeNO).

Palavras-chave

Asma. Rinite alérgica. Óxido nítrico exalado.

Abstract

Asthma and rhinitis are medical conditions that often coexist in the same patient, with strong impact on social life and school performance of children and adolescents. The severity of both diseases is proportional, with the severity of symptoms of allergic rhinitis related to the need for hospitalization in asthma attacks. These diseases have similar pathophysiological conditions that are characterized by inflammatory reaction that occurs in the airway mucosa, resulting from complex interactions between inflammatory cells, structural and chemical mediators, regardless of the intensity of the clinical manifestation. Monitoring the degree of inflammation is critical for the control of asthma and rhinitis, and to that end, are considered ideal, in addition to clinical parameters, laboratory markers as inflammatory cell counts in bronchial lavage and upper airway, as well as as fractional exhaled nitric oxide (FeNO).

Keywords

Asthma. Allergic rhinitis. Exhaled nitric oxide.

1 REAÇÃO INFLAMATÓRIA NA ASMA E RINITE ALÉRGICA

Asma e rinite alérgica (RA) se manifestam por obstrução com variados graus de intensidade e reversibilidade, resultante da interação entre genética e exposição a fatores como alérgenos ambientais, cuja principal característica é a inflamação das vias aéreas. Na década de 1980, estudos evidenciaram através de broncoscópios, na mucosa brônquica de pacientes asmáticos mesmo fora de crises,

infiltração de eosinófilos e mastócitos, assim como de linfócitos. O desenvolvimento de técnicas imunocitoquímicas levou à identificação mais precisa das células envolvidas no processo inflamatório, destacando-se linfócitos do subtipo Th2, além de neutrófilos e produtos celulares como citocinas interleucinas (IL) 4 e IL-5, histamina, leucotrienos e transglutalina (Ig E). Desta forma, o foco na asma se voltou para a complexidade da inflamação das vias aéreas que, junto com o broncoespasmo e o remodelamento brônquico, constituem a tríade desta doença (LAPA e SILVA, 2008; GERALDES, TODO-BOM, LOUREIRO, 2009).

Na asma e na RA a exposição a alérgenos desencadeia uma resposta imune imediata, caracterizada pela liberação de mediadores pré-formados como a histamina, e outra tardia, onde são liberadas citocinas com consequente recrutamento de células inflamatórias (CAMPOS, 2007; RODRIGUES, SANTIS, ARROBAS, 2009). Minutos após a exposição ao alérgeno ocorre, em indivíduos sensibilizados, aumento na produção de anticorpos IgE e na expressão de receptores de alta afinidade para estes na superfície dos mastócitos. A ligação cruzada (*cross-linking*) consequente é

Correspondência: Autor: Fernando M. Assunção, fmaassun@ufjf.br, Universidade Federal de Juiz de Fora, Centro de Biologia da reprodução, +55 31 (32) 2102-5290.

¹ Fisioterapeuta, Professora assistente, Fisioterapia, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil. Doutorado – Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil. rosacarvalho@ufjf.edu.br

² MD, DCS, Professor associado IV, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora. Chefe de Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental, Centro de Biologia da reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil. fmaassun@ufjf.edu.br

Recebido: 09/2012

Aceito: 12/2012

responsível pela indução de degranulação, síntese e secreção de mediadores inflamatórios (figura 1). Dentre os mediadores, a histamina exerce papel fundamental no aumento da permeabilidade vascular e na contração da musculatura lisa, enquanto os prostaglandinas lezam a mucosa das vias aéreas. Além disso, a liberação de mediadores lipídicos como prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetária (PAF) também contribuem para a instalação de edema, broncoespasmo e aumento da produção de secreção brônquica, assim como liberação de óxido nítrico (NO) por células epiteliais, endoteliais e inflamatórias. Alguns dos mediadores liberados nesta fase também contribuem para o desenvolvimento da fase tardia (ABBAS, LICHTMAN, 2007, GALLI, TSAI, PILIPONSKY, 2008, LAPA e SILVA, 2008).

A fase tardia se desenvolve cerca de 2 a 6 horas após a exposição ao alérgeno, atingindo seu ápice até 9 horas depois, e se caracteriza por recrutamento e ativação de células Th2, eosinófilos e basófilos,

além de manutenção de produção de mediadores pela mastócitos (figura 2). A produção de citocinas, como IL-4 e fator de necrose tumoral (TNF), pelos mastócitos, estimula o recrutamento de eosinófilos e neutrófilos, além de estimular a diferenciação de linfócitos em células Th2, aumentando a lenha tecidual e induzindo à produção de citocinas como IL-5 e IL-13, contribuindo assim para o agravamento da inflamação. A IL-5 funciona como um potente ativador de eosinófilos e a IL-13, além de ter ações semelhantes à IL-4, contribui para o chamado remodelamento brônquico, através de estímulo para a produção e ativação de citocinas como a TGF- β 1 e consequente síntese de colágeno por fibroblastos e macrófagos. Sendo assim, as características da inflamação nestas doenças resultam de eventos moleculares e celulares relacionados à sensibilização, desenvolvimento de células Th2, além de produção e ativação de citocinas Th2 (CAMPOS, 2007, GALLI, TSAI, PILIPONSKY, 2008, LAPA e SILVA, 2008).

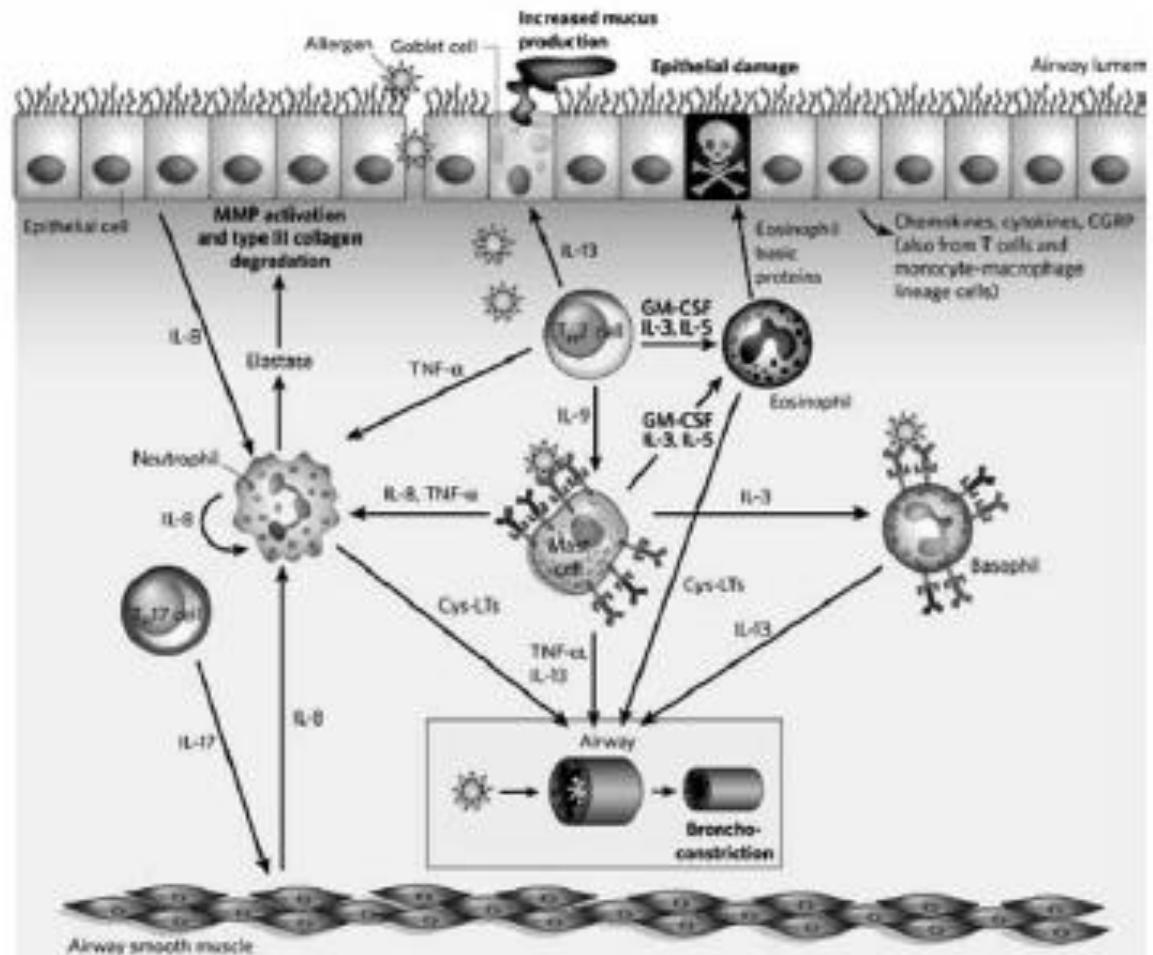


Figura 1- Fase inicial da inflamação na asma. Adaptado de GALLI, TSAI, PILIPONSKY, 2008

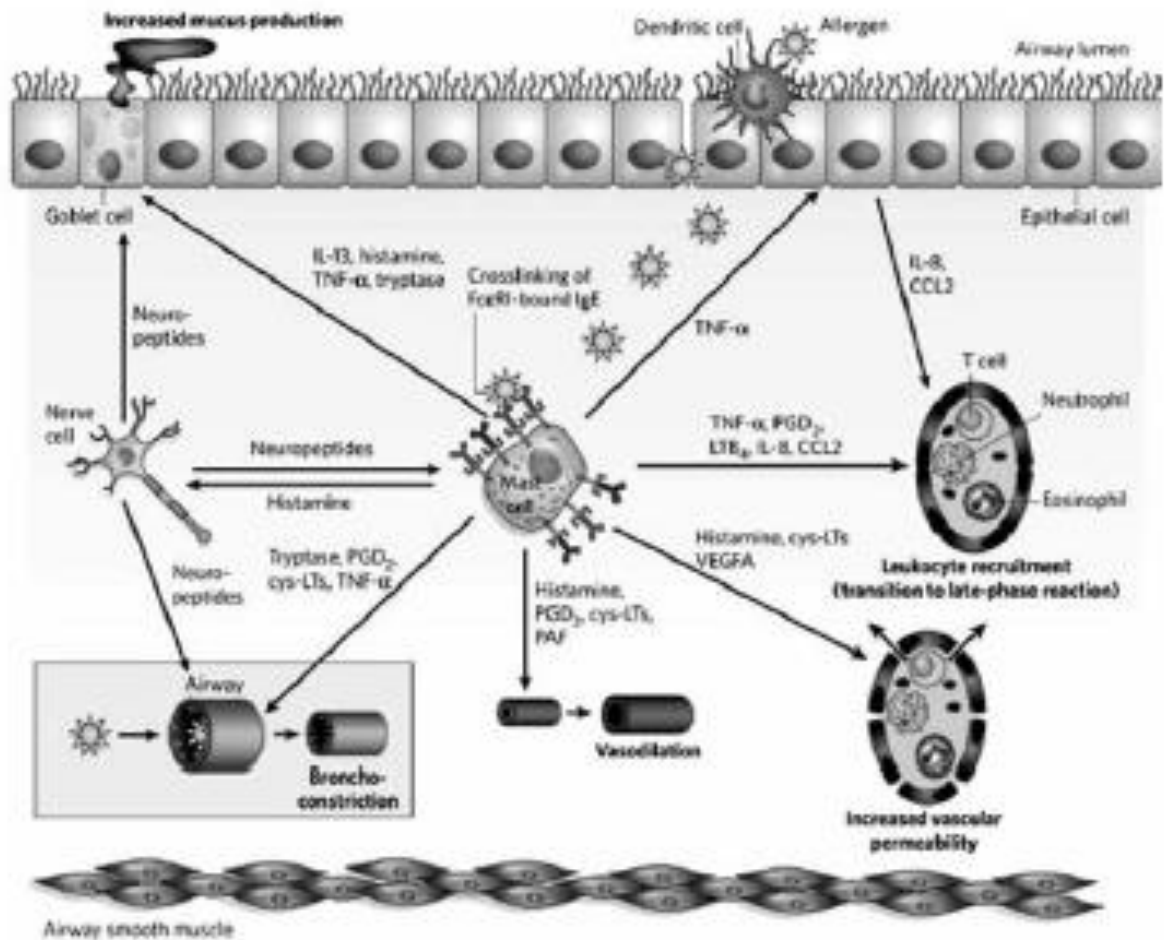


Figura 2. Fase tardia da inflamação. Adaptado de GALLI, TSAI, PILIPONSKY, 2008

Deusa forma, a presença deusa modadores pode levar ao comprometimento epitelial, culminando em lesões irreversíveis que explicam o remodelamento das vias aéreas inferiores e a possível irreversibilidade da obstrução (IV Distrito Brasileiro para o Manejo da Asma, 2006). Na rinite alérgica, embora a inflamação seja similar ao que ocorre na asma, o remodelamento das vias aéreas superiores parece ocorrer em menor intensidade, sendo esse processo ainda pouco compreendido (CONSTANTINO, MELLO, 2009).

A liberação de NO é um importante evento no processo inflamatório e, consequentemente, de remodelamento das vias aéreas. O NO é um gás incolor, extremamente líbil e que se difunde facilmente entre as células, cuja síntese ocorre durante a transformação do aminoácido semioessencial L-arginina em L-citrulina e NO, em uma reação mediada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). Existem três isoformas deusa enzima, sendo duas constitutivas, a eNOS (endothelial NOS) e a nNOS (neuronal

NOS), e uma induzível, a iNOS. A eNOS, presente no endotélio vascular, e a nNOS, encontrada no sistema nervoso central e periférico, são liberadas em pequenas quantidades e em picos de pequena duração e estão relacionadas, respectivamente, a eventos fisiológicos como a vasodilatação e a neurotransmissão, sendo reguladas por íons cálcio. Quanto a iNOS, ocorre independentemente de cálcio, embora não esteja presente habitualmente nos tecidos, tem sua formação induzida por macrófagos e outros tecidos na presença de inflamação e sob ação de citocinas pró-inflamatórias, levando à formação maior e mais prolongada de NO. Sendo assim, dependendo do local onde é produzido e da quantidade, o NO exerce diferentes papéis, regulando funções ou envolvendo-se na gênese de diversas doenças (BARNES, 1993; CHATKIN, 2000; FLORES FILHO, ZILBERSTEIN, 2000; DIAS-JUNIOR, CAU, TANUS-SANTO, 2008; IBIAPINA, 2008).

No sistema respiratório, através de funções moduladoras de resposta inflamatória aguda, o NO está relacionado à regulação da permeabilidade vascular, da infiltração de leucócitos e da ativação de macrófagos, além de ação antioxidante (WALLACE, 2005). No entanto, existem fortes evidências quanto à participação desta substância no evento inflamatório da asma. Nesta doença, as isoformas constitutivas (cNOS e nNOS) exercem função protetora das vias aéreas através da broncodilatação, enquanto a iNOS exerce efeito considerado tóxico. Esta isoforma se relaciona à defesa imunológica do epitélio brônquico contra alérgenos que atingem as vias aéreas, através do recrutamento de macrófagos, exacerbando e perpetuando a inflamação. Além disso, a produção excessiva de NO parece estar relacionada à proliferação celular e deposição de colágeno, participando, desta forma, do processo de remodelamento brônquico na asma e, conseqüentemente, da perda progressiva de função pulmonar (PRADO et al., 2006; STARLING, 2008).

A monitoração da inflamação é fundamental para o manejo da asma e sucesso no controle da doença. Em pacientes asmáticos, assim como o grau de eosinofilia no muco broncopulmonar, os níveis de NO exalado também se apresentam aumentados. Em revisão de literatura que abordou o papel de diversos aspectos da avaliação clínica no manejo da asma, Andrade, Chatkin e Carragão (2010) chamam a atenção para os marcadores inflamatórios no escarro induzido, o condensado do ar exalado e a verificação da fração exalada de NO (FeNO), sendo esta última considerada uma conduta não invasiva que, além de apresentar rapidez de resultados, é bem aceita pelos pacientes e apresenta correlação com a inflamação eosinofílica.

Durante crises agudas de asma e respostas tardias à inalação de alérgenos, ocorre aumento dos níveis de FeNO, enquanto que, após o uso de corticosteróides inalatórios ou orais, há diminuição dos mesmos. Segundo SARDON-PRADO et al. (2007), o aumento nos níveis de FeNO associado à diminuição de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) podem ser considerados sinais sensíveis e específicos para o diagnóstico da asma. Desta forma, a utilização da medida dos níveis de FeNO pode traduzir-se numa forma não invasiva de monitoração da inflamação e da obstrução de vias aéreas de adultos e crianças, assim como avaliação dos efeitos de medicação anti-inflamatória (RENSEN et al., 1999; MARTINS et al., 2007; LLANO, 2012).

Em função disto, tem sido crescente o interesse em se avaliar a utilização da mensuração de NO exalado como forma de monitoração do grau de inflamação nas vias aéreas. Visando à normalização desta prática, foram publicadas, pela European Respiratory Society (ERS), o documento *Exhaled and nasal nitric oxide measurement: recommendations* (KHARITONOV, 1997); pela American Thoracic Society (ATS), o documento *ATS Workshop*

Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate (ATS, 2006); além da publicação conjunta del ERS/ATS, *Measurement of exhaled nitric oxide in children*, 2001 (BARALDI, 2002). Mais recentemente, a ATS publicou o documento *An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Application* com o objetivo de revisar o embasamento do uso clínico das medidas de FeNO, assim como sua interpretação (ATS, 2011).

Caudel et al. (2010) em estudo que comparou as medidas de NOe e imunoglobulina E em crianças, das 4 até os 8 anos de idade, observaram que ambas as técnicas apresentam correlação de resultados, podendo ser utilizadas como preditoras de sintomas de asma. Sachs-Olsen et al. (2010) encontraram resultados semelhantes em 331 crianças asmáticas com componente alérgico e um outro estudo, realizado com 280 crianças com asma e RA, afirmou a relevância da medida de NOe em crianças com componente alérgico (CIPRANDI, 2010). Especificamente no que diz respeito à utilização deste recurso com crianças pequenas, Ghidifan (2010) reconhece a viabilidade e a reprodutibilidade de técnicas específicas para medidas em crianças abaixo de 36 meses de idade. Por outro lado, Dodig, Richter e Zrinski-Topic (2011) reconhecem o valor da utilização do FeNO para a detecção e quantificação do processo inflamatório, mas chamam atenção para o fato de não o considerarem um marcador específico para asma.

A utilização de medidas de FeNO na monitoração de outras doenças do sistema respiratório tem sido estudada. Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), estudos têm avaliado a utilização deste recurso para monitoração do grau de inflamação das vias aéreas. No entanto, os resultados não são conclusivos e parecem acompanhar a complexidade desta doença. Muitos valores têm sido encontrados em pacientes com DPOC que apresentam componente asmático, assim como durante exacerbações desta doença (CHATKIN, 2000; ROUHOUS et al. 2011).

No que diz respeito à utilização das medidas de FeNO no diagnóstico e tratamento da RA, ainda são escassos os trabalhos que avaliam este recurso, permanecendo o mesmo limitado ao campo de pesquisa (STRUBEN et al., 2006; IBIAPINA et al., 2008). Struben et al. (2006), em revisão que aborda aspectos relacionados às medidas de NO nasal (nNo), assim como os efeitos da RA e de medicação neste último, chama a atenção para o fato de que já está bem estabelecido que as concentrações de NO em vias aéreas superiores são maiores do que nas vias aéreas de menor calibre e que, em presença de inflamação das vias aéreas superiores, há aumento dos níveis de nNO. No entanto, a falta de utilização de um consenso em relação à metodologia de medida de nNO pode ter levado aos

diferentes resultados encontrados na literatura e apontam para a importância de padronização.

A American Thoracic Society (ATS), em documento que analisou as diretrizes de medição de FeNO e nNO (ATS, 2006), afirma que, enquanto os níveis de NO em vias aéreas de menor calibre são baixos, em vias aéreas superiores eles são bem maiores. Desta forma, pequenos aumentos de FeNO são mais facilmente detectados em vias aéreas inferiores, enquanto que nas superiores essas variações são mais suscetíveis a problemas de interpretação. Sendo assim, o documento também reafirma a necessidade de maior embasamento para a indicação deste recurso no diagnóstico e acompanhamento da RA e discute a padronização de sua utilização.

Bonik, Krajewska e Jarzab (2011), encontraram valores significativamente maiores de FeNO em adultos com RA, especialmente em épocas de maior exposição a alérgenos como pólen, quando comparado a indivíduos sem esta doença. Chiron et al. (2010) detectaram forte relação entre presença de sintomas de vias aéreas superiores e falta de controle da asma numa população de crianças asmáticas com idade entre 4 e 17 anos e propôs a inclusão de avaliação de rinite no controle da asma. De forma semelhante, Groot et al. (2011) também encontraram este tipo de correlação e observaram que a terapia com corticosteróides nasais foi capaz de diminuir a associação entre sintomas de RA e falta de controle da asma.

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico clínico da asma se baseia na presença de sibilos, tosse, dificuldade respiratória e opressão torácica recorrentes que se manifestam à exposição a alérgenos, durante o exercício ou, ainda, por influência de fortes emoções, podendo piorar à noite (GINA, 2010). Sempre que possível devem ser realizadas espirometria e testes alérgicos (IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma, 2006). Quanto à rinite, o diagnóstico, segundo o documento ARIA (2008), se relaciona à identificação de sintomatologia específica como rinorreia, espirros, obstrução e prurido nasal, devendo ser investigada história pessoal e familiar para alergia.

O tratamento destas doenças deve levar em consideração a otimização do uso da medicação e o emprego de imunoterapia específica (IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma, 2006, BOUSQUET et al., 2008), baseando-se no controle das manifestações clínicas e funcionais que, por sua vez, apresentam-se de forma ampla e variada, levando a constante necessidade de ajuste das intervenções (JENTZSCH, 2006).

A utilização das medidas de FeNO tem despertado interesse crescente por se tratar de método sensível e confiável, além de não invasivo, de fácil realização e boa aceitação, inclusive por crianças,

contribuindo para o diagnóstico e o tratamento dessa doença. No entanto, enquanto os níveis de FeNO estão compreensivelmente aumentados na asma e na RA, relacionando-se com a gravidade da inflamação, pouco ainda se sabe sobre a relação entre os níveis de inflamação e as repercussões funcionais.

3 REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.& LICHTMAN, AH.: *Imunologia Básica: funções e distúrbios do sistema imunológico*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY/ATS. *ATS Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate. Proceedings of American Thoracic Society*. v.3, p. 131-45, 2006.
- BARNES PJ, BELVISI MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 48: 1034-1043 1993.
- BOUSQUET J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy*, 63(586), p.8 -160, 2008.
- BOZEK A, KRAJEWSKA J, JARZAB J. Nasal nitric oxide and other diagnostic procedures in seasonal allergic rhinitis: elderly vs juvenile patients. *American Journal of Otolaryngology*. v.32, p 105-108, 2011.
- CAMPOS H S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide Asthma: its origins, inflammatory mechanisms and the role of the corticosteroid. *Revista Brasileira Pneumologia, Sanitária*, Rio de Janeiro, v.15, n.1, 2007.
- CHATKIN M N et al. Asma e função pulmonar aos 6-7 anos de idade em uma coorte de nascimentos no Sul do Brasil. *Jornal brasileiro de pneumologia*. São Paulo, v. 34, n. 10, 2008.
- CHIRON, et al. Impact of asthma control in children: association with FeNO. *Journal of Asthma*. v.47, n.6, p. 604-608, 2010.
- CIPRANDI G, TOSCA M A, CAPASSO M. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperactivity. *The Journal of asthma official journal of the association for the care of asthma*. v.47, n.10, p.1142-1147, 2010.
- CONSTANTINO G. T. L; MELLO JR, J. F. de. Remodelamento das vias aéreas inferiores e superiores. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*.v.3 n.10,2009
- DIAS-JUNIOR C. A, CAU S. B. A; TANUS-SANTOS J. E. Papel do óxido nítrico na regulação da circulação pulmonar: implicações fisiológicas, fisiopatológicas e terapêuticas. *Jornal brasileiro de pneumologia*, São Paulo, v.34, n.6, 2008.

- FLORA FILHO R.; ZILBERSTEIN E. Óxido nítrico: o simples managing percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e função. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v.46, n.3, 2008.*
- GALLI S. J., TSAI M., PILIPONSKY A. M. The development of allergic inflammation. *Nature, v. 454, p.445-454, 2008.*
- GERALDES L., TODO-BOM A, LOUREIRO C. Avaliação da inflamação das vias aéreas. Vias aéreas superiores e compartimento broncopulmonar. *Revista Portuguesa Pneumologia, Lisboa, v. 15, n. 3, 2009.*
- GLOBAL INICIATIVE FOR ASTHMA (GINA). (<http://www.ginasthma.org/>). http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Pocket_2010a.pdf. Acesso: 28/08/2011.
- GROOT EP et al. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax, v. Thorax (Published Online First: 2 January 2012)*
- IBIAPINA C. C. et al. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J. bras. pneumol, São Paulo, v. 34, n. 4, abr. 2008.*
- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Jornal brasileiro de pneumologia, v.32, n.7, p.447-474, 2006.*
- JENTZSCH NS et al. Nitric oxide in children with persistent asthma. *Jornal de Pediatria, v.10, p.183-196, 2006.*
- KHARITONOV S, ALVING K, BARNES PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendation. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J, v.10, p.1683-1693, 1997.*
- LLANOL A. P. Nitric Oxide (NO) in Managing Asthma. *Archives de Bronconeumologia, v.48, n.2, p.35-36, 2012.*
- LAPA e SILVA J. R. Inflamação crônica na asma hipoérgica. *Pulmão, S. 1, p. e2-e7, 2008.*
- MARTINS P et al. The clinical use of exhaled nitric oxide in wheezing children. *Revista Portuguesa de Pneumologia, v.14, n.2, 2008.*
- PRADO C. M et al. Effects of Nitric Oxide Synthases in Chronic Allergic Airway Inflammation and Remodeling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, v.35, p.457-465, 2006.*
- RENSSEN E.L.J et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax, v.54, p.403-408,1999.*
- RODRIGUES C de; SANTIS, M de; ARROBAS, A M. Rinite alérgica e doenças associadas. *Revista Portuguesa Pneumologia, Lisboa, v. 15, n. 5, 2009*
- ROUHOIS A et al. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in patients with COPD. *Clinical Physiology Functional Imaging, v.31, n.1, p.26-31, 2011.*
- SARDON-PRADO O et al. Concordância entre dois dispositivos de medida de óxido nítrico exalado. *Anais de Pediatria, v.67, n.6, p.872-877, 2007.*
- STARLING C. M. Estudo da mecânica oscilatória e do remodelamento de tecido pulmonar periférico em modelo de inflamação alérgica em cobaias: efeitos da inibição da óxido nítrico sintase induzida. *Dissertação, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.*
- STRUBEN VM et al. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy, v.61, p.668-760, 2006.*
- WALLACE John L. Nitric oxide as a regulator of inflammatory processes. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.*

O diagnóstico da asma se baseia na presença de sibilos, tosse, dificuldade respiratória e opressão torácica recorrentes que se manifestam pela exposição a alérgenos, durante o exercício ou, ainda, por influência de fortes emoções, podendo piorar à noite (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2015). Segundo o documento da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2006), os sintomas descritos são episódicos e melhoram espontaneamente ou após uso de medicação. Além disso, este documento aponta para a importância de informações como manifestação de três ou mais episódios de sibilância no último ano, variabilidade sazonal dos mesmos e história familiar de asma ou atopia, devendo, sempre que possível, serem realizados espirometria e testes alérgicos.

A espirometria é um teste que, de forma prática, com baixo custo e elevada reprodutibilidade, além de contribuir com a confirmação do diagnóstico de asma, permite documentar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, assim como monitorar o curso da doença durante o tratamento (CRUZ et al., 2012; DELA BIANCA et al., 2005; WILD et al., 2005). Os resultados do teste são confrontados com valores de normalidade previstos de acordo com sexo, idade e estatura, principalmente (PEREIRA; NEDER, 2012), sendo as medidas de capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), consideradas importantes para o diagnóstico de limitação ao fluxo de ar nas vias aéreas. Valores da relação VEF_1/CVF abaixo de 80% do predito, em crianças e adolescentes, caracterizam obstrução ao fluxo aéreo e sua intensidade é considerada para classificação da gravidade e do nível de controle da asma (CRUZ et al., 2012; PEREIRA; NEDER, 2012).

Além da detecção da limitação ao fluxo de ar, a verificação de presença de reversibilidade da obstrução após uso de broncodilatador de curta duração inalado deve ser utilizada para o diagnóstico da asma. Um aumento de pelo menos 200 ml e 12% do VEF_1 pré broncodilatador ou 7% do valor previsto indica prova broncodilatadora positiva sendo, conseqüentemente, um indicativo de asma (CRUZ et al., 2012). É importante ressaltar que, embora considerado um marcador de excelência para estabelecimento da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, o VEF_1 pode se mostrar, em pacientes com asma, especialmente os que apresentam sintomas intermitentes, dentro dos limites de normalidade e, após o uso da medicação, apresentar aumento significativo, caracterizando resposta

broncodilatadora positiva. No entanto, como demonstrado por Jong et al. (2006), uma parcela de crianças com asma pode apresentar função ventilatória normal e ausência de resposta broncodilatadora e esses autores atribuem este fato à adequada adesão ao tratamento medicamentoso e consequente controle da doença. Por outro lado, a ausência de tratamento adequado e valores de VEF₁ significativamente reduzidos na infância podem significar risco aumentado de agravamento da obstrução ao longo do tempo com consequente instalação de alterações estruturais que caracterizam o remodelamento das vias aéreas (CONSTANT et al., 2011; MALUCELLI et al., 2007; BERGERON; TULIC; HAMID, 2010).

Existe uma forte associação entre asma e doenças alérgicas e a compreensão deste fato contribui não apenas para o diagnóstico como para o adequado manejo da doença e, dentre outros fatores, atopia é considerada um fator de risco para agravamento da asma e persistência de sintomas na idade adulta (ROSARIO FILHO et al., 1999; CAMELO-NUNES; SOLÉ, 2006). Atopia é definida pela *World Allergy Organization* como uma tendência pessoal ou familiar para produzir anticorpos IgE em resposta a alérgenos e desenvolver condições como asma, rinite e eczema (JOHANSSON et al., 2004; PAWANKAR et al., 2013). A identificação do padrão de atopia em pacientes asmáticos permite reduzir fatores causais da asma a partir de implementação de estratégias de controle ambiental e indicação de imunoterapia, em conjunto com o tratamento medicamentoso e medidas educativas sobre a doença (ROSARIO FILHO et al., 1999; PORTER et al., 2011).

A detecção de atopia pode ser realizada através de testes *in vitro* ou *in vivo*. A forma *in vitro* – RAST (sigla derivada do nome da técnica para este fim, *radioallergosorbent test*) – permite avaliar os níveis séricos de IgE específica no soro, mas apresenta algumas desvantagens como maior exigência de tempo de execução e custo (DAHER et al., 2009). Por outro lado, a forma *in vivo* – teste cutâneo de leitura imediata ou *Prick Test* – é considerada o principal método de confirmação da sensibilização alérgica mediada por IgE. Em função da facilidade de sua aplicação, de baixa ocorrência de efeitos adversos e aceitabilidade por parte de pacientes de diversas idades, é o teste mais comumente empregado para detecção do padrão de atopia (GODINHO et al., 2003).

A técnica do *Prick Test* consiste em aplicar, sobre a pele, uma gota de cada antígeno, assim como de água destilada (controle negativo) e de histamina (controle positivo). Em seguida, passa-se uma lanceta através destas gotas, provocando a ruptura da camada mais superficial da pele. Após vinte minutos é feita a leitura do resultado que é determinado pelo tamanho da pápula e do eritema formados. Para tal, mede-se, na pápula e no eritema, o diâmetro mais longo e o diâmetro perpendicular a este, sendo então calculado, para cada um, o diâmetro médio que, por sua vez, é comparado aos referentes aos controles negativo e positivo. As reações consideradas positivas apresentam pápula com três milímetros ou mais de diâmetro médio e dez milímetros ou mais, também de diâmetro médio, para eritema (GODINHO et al., 2003).

Alguns fatores podem influenciar no resultado do teste, como uso de medicação anti-histamínica, cuja utilização deve ser interrompida pelo menos 48 horas antes da realização do teste. A idade, quando inferior a três meses, também pode ser responsável por limitação da resposta positiva em função, provavelmente, de imaturidade do sistema imunológico e menor exposição a alérgenos (DAHER et al., 2009; GODINHO et al., 2003; BERNSTEIN et al., 2008; FORTE et al., 2001)

Além da condição genética, as características ambientais a que os indivíduos estão expostos têm grande influência no padrão de sensibilização atópica, assim como na manifestação de doenças (NASPITZ et al., 2004). No Brasil, estudos realizados em diversas regiões evidenciaram, através do *Prick Test*, em pacientes com sintomatologia respiratória, maior frequência de sensibilização aos ácaros domésticos (NASPITZ et al., 2004; SANTOS et al., 1999; SARINHO et al., 2000). Naspitz et al. (2004) detectaram, em um estudo que avaliou crianças das cinco regiões brasileiras, os ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* como os mais prevalentes. Sarinho et al (2000) detectaram, entre crianças do Recife, Pernambuco, maior frequência de sensibilização a *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*. Esses dados demonstram que os ácaros domésticos se constituem nos principais agentes etiológicos da doença atópica em nosso meio, sendo necessária a determinação da população acarina em cada região do país e a aplicação de testes cutâneos com extratos específicos para cada realidade. Em estudo que avaliou 1014 adolescentes de escolas públicas do Rio de Janeiro e de São Paulo, aleatoriamente selecionados entre todos os que participaram do ISAAC fase III nestes municípios, Pastorino et al., (2008) encontraram

taxas de sensibilização significativamente maiores naqueles com asma, RA ou com ambas. Além disso, foi verificado que a presença de sensibilização a múltiplos alérgenos se relacionou com maior risco de asma e RA.

Em função de suas características multifatoriais e da diversidade de sintomas e expressões clínicas, estudos que envolvem levantamentos epidemiológicos consideram frequentemente o subdiagnóstico da asma. Visando à tentativa de uniformização de métodos para coleta de dados e consequente determinação de prevalência de asma, estudos colaborativos internacionais foram realizados na década de 90 (CASTRO; C NETO; F FILHO, 2010; LUNA; ALMEIDA; SILVA, 2009;), destacando-se o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. Este estudo, realizado em três fases, teve como objetivos específicos descrever a prevalência e a gravidade de asma em crianças de diferentes regiões mundiais, comparar dados e obter referências para futuras comparações, além de embasar estudos relacionados à genética, tipo de vida e cuidados em geral nessas doenças. Para tal, foram definidas duas faixas etárias: 13-14 anos e 6-7 anos, sendo a primeira relacionada à maior incidência de mortalidade e o grupo mais jovem capaz de refletir maior prevalência da doença além de hospitalizações mais frequentes. Sendo assim, foram desenvolvidos dois instrumentos de pesquisa: a) questionário escrito autoaplicável, composto por três módulos (asma, rinite e eczema) e b) vídeo questionário referente somente à asma (ASHER et al., 1995; SOLÉ, 2005). Especificamente no Brasil, o módulo do questionário escrito de asma foi validado por Solé et al. (1998), o de rinite por Vanna et al. (2001) e o de eczema atópico por Yamada et al. (2002).

O módulo asma do questionário ISAAC para a faixa etária de 13 a 14 anos (ANEXO A) é composto por oito questões referentes a sintomas ocorridos nos últimos doze meses, evitando, desta forma, erros de memória ou interferência exclusiva de eventos agudos recentemente ocorridos (ISAAC, 1993). A questão número 1 deste questionário, sobre a ocorrência de sibilos ou chiado no peito alguma vez na vida, é considerada muito sensível para detecção de adolescentes com sintomas persistentes de asma, uma vez que não é feita referência a termos referentes a episódios agudos como “ataque” ou “crise”. A segunda questão, ao especificar o período de doze meses anteriores, é considerada a pergunta mais importante para a detecção de prevalência de sibilância, assim como detecção de asma ativa. A questão número 3, na qual é

utilizado o termo “crise”, visa quantificar a frequência com que os sintomas de asma acontecem e as informações fornecidas são complementadas pelas da questão número 4 que aborda a frequência de ocorrência de interrupção do sono pela sibilância, A quinta questão, ao perguntar sobre dificuldade na fala durante uma crise de asma, fornece dados relacionados à gravidade das crises e as informações decorrentes podem complementar dados relacionados à admissões hospitalares e mortalidade. A questão número 6 diz respeito ao conhecimento sobre diagnóstico médico de asma. Ressalta-se, em diversos estudos, a porcentagem de resposta positiva a esta questão ser inferior à da resposta número 2, indicando subdiagnóstico frequente da asma (CASTRO; NETO; FILHO, 2010; FERRARI et al., 1998; LIMA et al., 2007). A questão número 7, muito semelhante à de número 2, ao especificar uma atividade capaz de desencadear os sintomas, permite a identificação de adolescentes sintomáticos que tenham respondido negativamente às questões 1 ou 2. Quanto à questão número 8, a menção a um sintoma específico, como a “tosse seca à noite”, tem como objetivo aumentar a sensibilidade do questionário à detecção de ocorrência de sintomas específicos da asma (ISAAC, 1993).

A partir do processo de validação desse questionário para a utilização no Brasil, foram definidos critérios de pontuação para as questões, visando à obtenção de escore e consequente ponto de corte para diagnóstico da asma. Para as questões 1, 2, 7 e 8 foi definido o escore de “2” para cada resposta afirmativa e “0” para resposta negativa. Para as questões 5 e 6, cada resposta positiva pontuou como “1” e, quando negativa, como “0”. Para a questão 3, de acordo com a frequência de crises de sibilos, foram definidos os escores “2”, “1” e “0” quando relatadas, respectivamente, quatro ou mais crises, 1 a 3 crises e nenhuma crise. Quanto à questão 4, definiu-se o escore “2” para um ou mais episódios de despertar à noite devido à ocorrência de sibilância, “1” para relato de menos de 1 episódio por semana e “0” para ausência desse evento (ISAAC, 1993).

A comparação entre o escore total e a presença de diagnóstico médico para as crianças e adolescentes participantes do processo de validação deste questionário no Brasil mostrou, para a faixa etária de 6-7 anos, sensibilidade de 92% e especificidade de 100% para escore de “5”; para a faixa etária de 13-14 anos, foi definido o escore “6” com a sensibilidade de 89% e especificidade de 100%. Este questionário mostrou-se, portanto, reprodutível e capaz de discriminar asmáticos de

não asmáticos e, em relação a adolescentes, a comparação de suas respostas com as dos responsáveis mostrou que que são capazes de responder apropriadamente, inclusive apontando sintomas muitas vezes não valorizados pelos responsáveis (SOLÉ et al., 1998).

No que diz respeito à rinite, dentre os poucos instrumentos validados para detecção desta doença em grandes populações, o módulo rinite do ISAAC (ANEXO B) é o questionário mais difundido em todo o mundo (SOLÉ, 2005; ESTEVES et al., 1999). Este instrumento, que tem como principais objetivos detectar rinite e seu componente atópico, além indicar o grau de severidade da doença, é composto por seis questões que abordam sinais e sintomas referentes a períodos em que os adolescentes não estejam gripados ou resfriados. As duas primeiras questões, assim como no questionário sobre asma, visam detectar, respectivamente, indivíduos que tenham tido sintomas de rinite alguma vez na vida e nos últimos doze meses. A questão 3 aborda sintomas com alto valor preditivo de detecção de atopia entre indivíduos com rinite e a questão 4 visa à quantificação desses sintomas ao longo do ano, sendo utilizada como indicador de gravidade da rinite. A questão 5 é considerada uma avaliação qualitativa da gravidade e apresenta boa correlação com outros indicadores de morbidade como comprometimento de atividades de vida diária. Por fim, a questão 6 visa avaliar a utilização do termo “rinite” em relação à prevalência de sintomas desta doença (ISAAC, 1993).

A primeira fase do ISAAC, finalizada em 1996, teve como objetivo levantar a prevalência e a gravidade da asma e da rinite e, no Brasil, mostrou, em relação à asma, prevalência entre escolares brasileiros, como a oitava maior dentre todos os centros participantes do estudo, com média em torno de 20% e chegando a atingir mais de 30% em regiões do nordeste do país. Na segunda fase, baseada em dados da fase anterior, foram investigados possíveis fatores etiológicos através da aplicação de questionários complementares, testes cutâneos, avaliação de hiperresponsividade brônquica e determinação de IgE sérica dentre outros exames. Teve início em 1998 e, no Brasil, somente a cidade de Uruguaiana, no Rio Grande do Sul, participou desta fase. Quanto à terceira fase, realizada sete anos após a fase I, foi realizada em 21 centros brasileiros onde avaliou-se a tendência temporal de prevalência de asma e das demais doenças alérgicas. Constatou-se nesta fase que a prevalência de asma no Brasil, embora tivesse apresentado queda, ainda permaneceu como uma das

maiores no mundo (LUNA; ALMEIDA; SILVA, 2009; CASSOL et al., 2005; SOLÉ et al., 2006, SOLÉ, 2014). Quanto à prevalência de rinite, também se mostra elevada, com taxas que atingem mais de 40% em adolescentes, com forte associação com a presença de asma (OLIVEIRA et al., 2011; SOLÉ et al. 2014).

Considerou-se como fase IV do projeto ISAAC, a consolidação dos grupos de pesquisa e o fortalecimento de planos de manejo de asma, rinite e eczema baseados nos conhecimentos adquiridos com o referido programa que, em 2012, foi formalmente encerrado e teve suas atividades voltadas à asma estendidas através da criação do *Global Asthma Network*, sendo publicado o documento *Global Asthma Report* (GLOBAL ASTHMA NETWORK, 2014). Um estudo de Solé et al. (2014) referente a esta fase mostrou, em cinco centros brasileiros, estabilização do número de crianças e adolescentes acometidos por asma.

Coincidindo com o aumento da prevalência da asma, tem sido observado nas últimas décadas, principalmente entre crianças e adolescentes, aumento da prevalência de obesidade (CAMILO et al., 2010; DUTRA et al., 2009). Estas duas condições clínicas têm em comum fatores ambientais e genéticos, assim como componentes inflamatórios e, neste sentido, tem-se buscado estabelecer relações de causa e efeito. Estudos (GROOT et al., 2005; DELGADO; BARRANCO; QUIRCE, 2008; CHOW et al., 2009; KATTAN et al., 2010) têm buscado averiguar se a condição inflamatória, favorecida pela obesidade, poderia influenciar no desenvolvimento da asma ou, por outro lado, se seria o processo inflamatório das vias aéreas na asma que favoreceria a inflamação sistêmica da obesidade. Além disto, hipóteses relacionadas a um estilo de vida sedentário dentre os indivíduos com asma buscam também explicar a associação entre estas doenças (CAMILO et al., 2010).32158226

Atingir e manter o controle dos sintomas é um dos principais objetivos do tratamento da asma. São considerados parâmetros de controle desta doença, a ausência ou redução ao mínimo de sintomas diurnos e noturnos, prova de função pulmonar normal ou próxima do normal, ausência ou diminuição importante de exacerbações, ausência ou diminuição importante de necessidade de uso de broncodilatador de alívio e ausência ou mínima limitação de atividades de vida diária (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2015; PIZZICHINI, 2007; CRUZ et al., 2012). Na prática clínica, a utilização de questionários padronizados que avaliem

adequadamente os sintomas apresentados por pacientes pode contribuir para o estabelecimento do tratamento mais adequado (ROXO et al. 2010). Especificamente para adolescentes, são indicados o *Asthma Control Test* (ACT) e o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), ambos autoaplicáveis, com forte correlação entre seus resultados, sendo que o ACQ é o que apresenta maior número de registros na literatura científica (CLOUTIER et al. 2012).

O ACQ (ANEXO C), desenvolvido por Juniper et al. (1999) especificamente para avaliar o controle da asma, foi validado para a população brasileira por Leite et al. (2008). Em sua versão completa, o ACQ é composto por sete questões, sendo cinco relacionadas a sintomas noturnos e matinais, limitações de atividades da vida diária e presença de dispnéia e sibilos, uma questão relacionada ao uso de medicação de resgate e outra que considera o grau de obstrução das vias aéreas através da medida de VEF₁ de uma prova espirométrica. As outras duas versões deste questionário – ACQ 5, composto por cinco questões relacionadas a sintomas, e ACQ 6 que, além dessas questões, possui mais uma relacionada a necessidade de uso de medicação de resgate, também estão validadas para utilização no Brasil e, por seu caráter mais simples, podem ser mais facilmente utilizadas em estudos de grande porte ou quando não há acesso à realização de espirometria (LEITE et al. 2008; OLAGUIBEL et al., 2012). Cada questão deste questionário é pontuada de “0” a “6”, sendo realizada a média aritmética ao final. O ponto de corte em 1,5 caracteriza asma não controlada com valor preditivo de 0,88 (LEITE et al., 2008).

Inicialmente idealizado para utilização em populações acima de dezessete anos de idade (JUNNIPER et al., 1999), o ACQ foi validado, por Juniper et al. (2010), para utilização também com crianças. No entanto, embora mantendo a estrutura original, o questionário sofreu algumas adaptações visando à melhor compreensão da população infantil. Recentemente, Nguyen et al. (2014), verificaram as propriedades psicométricas do ACQ em sua versão original e concluíram que este questionário é válido para medir o nível de controle da asma também em crianças de 6 a 17 anos.

A falta de controle dos sintomas da asma pode levar a limitações físicas, emocionais e sociais que, por sua vez, podem se refletir em comprometimento da qualidade de vida de pacientes com asma (JUNIPER et al. 1992). Qualidade de vida é definida como “a percepção que o indivíduo tem de si mesmo, da sua posição na

vida no contexto de cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação às suas metas, expectativas e padrões sociais” (WHOQOL GROUP, 1995). Este conceito, ao englobar diversas dimensões da experiência humana, abrange questões relacionadas à sensação de plenitude em diversos níveis. Quanto ao termo “qualidade de vida relacionada à saúde” abrange aspectos muito semelhantes ao do termo geral, mas apresenta implicações mais específicas relacionadas a enfermidades ou intervenções em saúde (SEIDL; ZANNON, 2004).

Especificamente em relação à asma, a avaliação de qualidade de vida foi, por muito tempo, baseada em aspectos clínicos como medidas convencionais de gravidade, intensidade dos sintomas e uso de medicação. No entanto, por se tratar de doença crônica com características tão peculiares como o padrão intermitente dos sintomas, a necessidade de tratamento medicamentoso contínuo e possibilidade de graves exacerbações, essa abordagem não é suficiente para a adequada compreensão de aspectos subjetivos, como é o caso de dificuldades de vida diária enfrentadas pelos pacientes e o conseqüente possibilidade de comprometimento da qualidade de vida (SCALA; NASPITZ; SOLÉ, 2005; NOGUEIRA; SILVA; LOPES, 2009; SOUZA; SANTANA; MARCH, 2011). Dentre os questionários existentes para avaliação de qualidade de vida de crianças e adolescentes com asma, grande parte deriva de um questionário desenvolvido por Juniper et al. (1996), voltado para pacientes adultos e, desses, o *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* é o mais utilizado mundialmente, tendo sua versão brasileira sido validada por Scala, Naspitz e Solé (2005).

O PAQLQ (ANEXO D) é composto por 23 questões divididas em três domínios: Sintomas, composto por dez questões, Emoções, composto por oito questões e Limitação a atividades, com cinco questões. Nesse último, três questões são individualizadas e o paciente pode escolher três atividades que mais o incomodaram na semana prévia à entrevista. As respostas são medidas por uma escala de sete pontos, na qual “1” indica o máximo prejuízo e “7” nenhum prejuízo na qualidade de vida. O escore final corresponde à média aritmética da pontuação e, quando inferior a “4”, indica prejuízo na qualidade de vida (ANDRADE; CHATKIN; CAMARGOS, 2010).

3 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Avaliar FeNO em adolescentes com asma e RA detectadas pelo questionário ISAAC.

Objetivos específicos:

Verificar a associação entre valores de FeNO e:

- a) padrão de respostas no questionário ISAAC;
- b) controle da asma;
- c) qualidade de vida;
- d) presença de atopia;
- e) obesidade.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo e aspectos éticos

Estudo transversal observacional, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAAE: 00648112.5.0000.5147) através do parecer nº 417.062 de 03/10/2013 (ANEXO E), cujos dados foram coletados no período de outubro de 2013 a setembro de 2014.

4.2 Sujeitos do estudo

Fizeram parte deste estudo alunos do oitavo e do nono ano do Ensino Fundamental de duas escolas públicas do município de Juiz de Fora, Minas Gerais: Colégio de Aplicação João XXIII da Universidade Federal de Juiz de Fora e Escola Municipal Presidente Tancredo Neves.

Foram considerados critérios de exclusão a presença de comprometimento motor ou cognitivo que prejudicasse a realização de qualquer um dos procedimentos de avaliação, diagnóstico de outras doenças crônicas do sistema respiratório que não asma e rinite, assim como alterações cutâneas que impedissem a realização do teste cutâneo.

4.3 Procedimentos de Avaliação

Todos os procedimentos de avaliação foram realizados nas dependências das escolas, no período da manhã. Inicialmente, conforme metodologia do ISAAC (1993), foi enviado aos responsáveis pelos alunos das escolas, documento no qual foi comunicada a data em que seriam aplicados dois questionários relacionados a sintomas de asma e rinite (APÊNDICE A). Na data informada, aos escolares cujos

pais ou responsáveis não se opuseram, foram aplicados, em sala de aula, os módulos Asma (ANEXO A) e Rinite (ANEXO B) do questionário escrito ISAAC. Os adolescentes responderam às questões dos questionários sem interferência da pesquisadora que forneceu esclarecimentos, quando necessário, segundo as orientações da metodologia ISAAC (ISAAC, 1993).

Para caracterização de Asma foi utilizado pelo menos um dos seguintes critérios: resposta afirmativa às questões sobre presença de sibilos alguma vez na vida (pergunta 1) ou nos últimos doze meses (pergunta 2), relato de diagnóstico médico de asma (pergunta 6) e escore maior ou igual a 6 (WANDALSEN, 2009). Para caracterização de Rinite, foi considerada resposta positiva à pergunta “Alguma vez na vida você teve rinite?” do respectivo questionário (CASTRO; NETO; FILHO, 2010).

Em seguida, foi enviado aos responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE – (APÊNDICE B). Os alunos cujos pais assinaram esse documento, autorizando a participação, receberam informações sobre a pesquisa e, quando concordaram em participar, assinando o termo de assentimento – TA - (APÊNDICE C), foram submetidos ao seguinte protocolo de avaliação:

4.3.1 Avaliação antropométrica

i) medidas de peso, utilizando-se balança digital portátil (*Britânia Cadence*[®] Modelo BAL150 China), e altura, utilizando-se trena antropométrica 2m (Cescorf[®] Porto Alegre, RS, Brasil). Foi calculado o Índice de Massa Corpórea (IMC) e os valores encontrados foram registrados em gráficos de percentis, sendo considerado, conforme critérios da OMS, o percentil 97 para indicar obesidade (BUTTE; GARZA; ONIS, 2007).

ii) medidas de pregas cutâneas tricipital (PT) e subescapular (PS): expressas em milímetros (mm), foram realizadas com o uso de adipômetro com precisão de 0,5 mm *Top Tec*[®] (Cescorf – Brasil) posicionado a um centímetro de distância entre os dedos polegar e indicador do avaliador, com profundidade correspondente ao ponto médio do diâmetro longitudinal das unhas desses dedos. Os adolescentes permaneceram em posição ereta com os braços pendentes ao lado do corpo. Para PT, a medida foi realizada no ponto médio do braço direito, entre o ponto acromial da escápula e o

olecrano da ulna, transversalmente ao eixo longitudinal da região posterior do braço (Figura 1a). Para PS, a medida foi feita num ponto localizado imediatamente abaixo do ângulo inferior da escápula com inclinação de aproximadamente 45° acompanhando a linha natural da pele³¹ (Figura 1b). As medidas foram realizadas após dois segundos de pressão, em triplicata, sendo calculada a média dos resultados (LIMA et al., 2009). A partir dos valores encontrados, foram definidos os percentis, sendo considerados obesos os adolescentes cujo percentil foi maior ou igual a 90 (JAWORSKI et al., 2012).

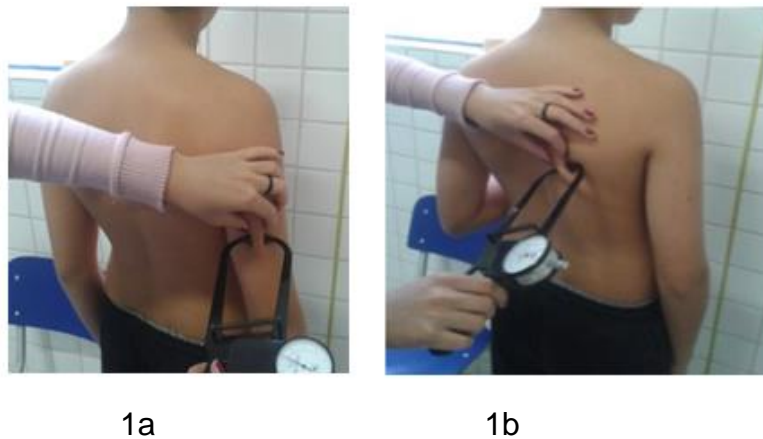


Figura 1 - Medidas de pregas cutâneas – 1a: prega tricipital (PT); 1b: prega subescapular (PS).

4.3.2 Avaliação da Função Ventilatória

A avaliação da função ventilatória foi realizada através de espirometria conforme descrito por Pereira e Neder (2002), com a utilização de espirômetro portátil (MIR *Spirobank* USB[®], Roma, Itália) (Figura 2).



Figura 2 – Realização de espirometria com espirômetro portátil *Spirobank USB®*

Foram utilizados os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade propostos pelas *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* (2002): duração mínima de seis segundos para mensuração da CVF, com os dois maiores valores de CVF e VEF1 diferindo menos do que 150ml entre si. Os alunos, usando um clipe nasal, sentados em cadeira e com os pés apoiados no chão, foram instruídos a realizar esforços inspiratórios e expiratórios máximos, sendo aferidos:

Capacidade Vital Forçada (CVF): medida em litros (l), obtida pelo volume de ar exalado com máximo esforço, após uma inspiração máxima. O adolescente foi solicitado a inspirar profundamente até a capacidade pulmonar total e, a seguir, exalar com o máximo esforço, por pelo menos seis segundos ou até se ouvir o sinal sonoro do equipamento, indicando ausência de fluxo expiratória.

Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo da CVF (VEF₁): medido em litros (l), correspondeu ao volume de ar expirado e medido no primeiro segundo da manobra de CVF.

Pico de Fluxo Expiratório (PFE.): valor máximo de fluxo detectado na prova de CVF, medido em litros por segundo (l/s).

Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}): medido em litros por minuto (l/min), obtido pela média dos fluxos correspondentes aos volumes situados entre 25% e 75%, ou porção média, da CVF.

Os resultados foram registrados em porcentagem do predito, de acordo com os valores descritos por Knudson et al. (1983).

4.3.3 Avaliação da fração exalada de óxido nítrico - FeNO

Realizada, de acordo com protocolo definido pela *American Thoracic Society* (1999) com utilização do aparelho *NIOX MINO*[®] (*Aerocrine* AB; Solna, Suécia) (Figura 3) que, através de *feed-back* visual, permite controlar os tempos inspiratório e expiratório, assim como fluxo e pressão expiratórios adequados para a realização do teste. Após uma expiração completa livre, os adolescentes realizaram, no bocal conectado ao equipamento, uma inspiração contínua até que, no visor, fosse informada a possibilidade de início da expiração que foi realizada com fluxo, pressão e tempo de duração determinados e controlados pelo equipamento. Os resultados, medidos em partes por bilhão (ppb), foram registrados e considerado o maior de dois valores que não diferissem mais do que 10% entre si. Foi utilizado o ponto de corte em 25 ppb, sendo que valores abaixo indicaram ausência de inflamação (DWEIK et al., 2011).



Figura 3 – Medida de FeNO com *NIOX MINO*[®]

4.3.4 Avaliação do nível de controle da asma

Realizada através da aplicação do *Asthma Control Questionnaire* - ACQ - (ANEXO C), para os adolescentes com asma detectada através do questionário ISAAC. Foi calculada a pontuação total e foram utilizados dois pontos de corte: pontuações menores do que 0,75 indicaram asma controlada e maiores do que 1,5 indicaram asma não controlada (LEITE et al., 2008).

4.3.5 Avaliação de Atopia

Realizada através de método padronizado do *Prick Test* com o kit Multi-Test® II (Lincoln Diagnostics, Decatur, IL) e extratos alérgenos padronizados de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* (IPI-ASAC, BRASIL) (FIGURA 4a). As leituras foram realizadas após 20 minutos da aplicação dos alérgenos, sendo considerado resultado positivo quando a média dos diâmetros perpendiculares da pápula foi de, pelo menos, 3 mm (Figura 4b). Foram utilizadas como controle, soluções do diluente dos extratos (controle negativo) e histamina (controle positivo). Nenhum adolescente fazia uso de anti-histamínico nas últimas três semanas (KRÄNKE; ABERER, 2009).

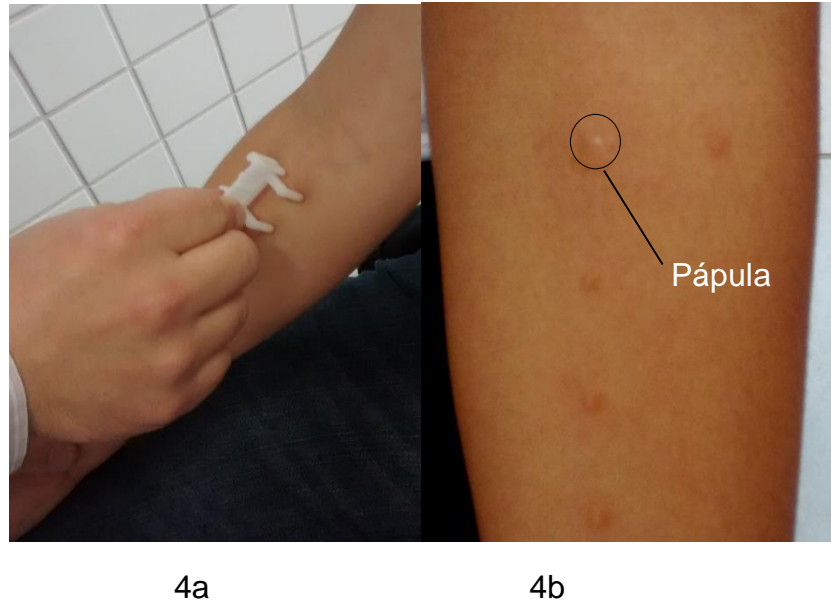


Figura 4 – Prick Test – 4a: aplicação dos alérgenos; 4b: medida de pápula e eritema.

Participaram das etapas de aplicação dos módulos asma e rinite do questionário ISAAC e da aplicação do ACQ, assim como da realização das medidas antropométricas e das medidas de FeNO seis acadêmicos do curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora devidamente treinados pela pesquisadora. Além disto, os procedimentos do *Prick Test* foram realizados por pesquisador médico. Todos os dados foram registrados em formulário padronizado (APÊNDICE D)

4.3.6 Avaliação da qualidade de vida

Realizada através do PAQLQ (JUNIPER et al., 1996) em versão adaptada e validada para a língua portuguesa do Brasil (Anexo D). O uso do questionário foi previamente autorizado pela autora do mesmo (Anexo 5). O questionário foi aplicado individualmente e as opções de respostas expostas no formato de cartões coloridos (verde e azul), sendo que, a cada pergunta realizada, o adolescente apontou a resposta que considerava mais adequada. Foram calculados os escores total e por domínio (“limitação física”, “sintomas” e “aspectos emocionais”), sendo considerados valores inferiores a “4” indicadores de comprometimento da qualidade de vida.

Análise estatística: Para análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 15.0. Inicialmente foi realizada análise descritiva e os dados apresentados em termos de frequência, média, desvio padrão, mediana e interquartis. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Foram utilizados os testes t de Student - quando distribuição normal - e Mann-Whitney U – quando distribuição não normal - para comparação de médias entre dois agrupamentos de dados. Quando testados três ou mais grupos, utilizou-se o teste Anova com post-hoc Bonferroni. O teste Qui-Quadrado com medida de índice de Cramér foi utilizado para comparação de variáveis categóricas. Foi considerado nível de significância quando $\alpha \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

Foram aplicados 161 questionários ISAAC, sendo detectados 66 (34%) adolescentes com asma e 83 (51,5%) com RA. Destes, 20 tinham somente asma, 46 apresentavam asma e RA e 37 somente RA. Cinquenta e cinco adolescentes com $14,5 \pm 0,93$ anos de idade receberam autorização dos responsáveis e concordaram em participar do estudo, sendo 29 com asma (destes, 25 também tinham RA), 8 só com RA e 18 sem asma ou RA.

A seguir, os artigos 2, 3 e 4 apresentam as análises dos resultados.

2) Fração exalada de óxido nítrico no diagnóstico e controle da asma em adolescentes – Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma in teenagers - publicado no Brazilian Journal of Allergy and Immunology – BJAi – volume 2, número 1, de janeiro/fevereiro de 2014.

3) Evaluation of fractional exhaled nitric oxide for asthma diagnosis in Brazilian adolescents with atopy - Submetido ao *International Archives of Allergy and Immunology* e aceito para avaliação em 27/08/2015

4) Correlação entre fração exalada de óxido nítrico e obesidade em adolescentes asmáticos e não asmáticos - Correlation between fractional exhaled nitric oxide and obesity in asthmatic and non-asthmatic – submetido ao BMC Pediatrics.

Artigo 2

Fração exalada de óxido nítrico no diagnóstico e controle da asma em adolescentes – *Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma in teenagers* - publicado no *Brazilian Journal of Allergy and Immunology* – BJAi – volume 2, número 1, de janeiro/fevereiro de 2014.



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunopatologia

ISSN 2318-5015

Brazilian Journal of
**Allergy and
Immunology** [BJAI]

Volume 2, Número 1

Janeiro/Fevereiro 2014

1.

Nota do Editor / Editor's note

Dr. Charles Naspitz: gratidão e apreciação no WISC-ASBAI 2014 *Dr. Charles Naspitz: gratitude and appreciation during WISC-ASBAI 2014*

3.

Editorial / Editorial

Medida da fração de óxido nítrico exalado na asma *Measurement of fraction of exhaled nitric oxide in asthma*

6.

Artigos de Revisão / Review Articles

Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento *Hereditary angioedema and other forms of bradykinin-mediated angioedema: update on diagnosis and treatment* | Epidemiologia da anafilaxia *Epidemiology of anaphylaxis*

28.

Artigos Originais / Original Articles

Fração exalada de óxido nítrico no diagnóstico e controle da asma em adolescentes *Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma in teenagers* | Estaria o polimorfismo 55MM da PON1 associado à maior gravidade da doença em pacientes com imunodeficiência comum variável? *Would the PON1-55MM polymorphism be associated to higher disease severity in patients with Common Variable immunodeficiency?*

44.

Relato de Caso / Case Report

Reação de hipersensibilidade a levotiroxina e dessensibilização oral *Hypersensitivity reaction to levothyroxin and oral desensitization*

2014/1



ASBAI

Brazilian Journal of Allergy and Immunology [BJAI]
© 2014 ASBAI

Artigo Original

Fração exalada de óxido nítrico no diagnóstico e controle da asma em adolescentes

Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma in teenagers

Rosa M. de Carvalho, MSc¹; Beatriz J. V. Aarestrup, PhD²; Fernanda R. R. da Silva³; Nayara C. Goretti³; Fernando M. Aarestrup, MD, PhD³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a presença de inflamação nas vias aéreas inferiores, assim como a relação desta com o padrão das respostas ao questionário ISAAC, com o nível de controle da asma e com a percepção de qualidade de vida (QV), em adolescentes com asma detectada pelo questionário ISAAC. **Métodos:** Estudo transversal, em que 27 adolescentes com asma detectada pelo questionário ISAAC realizaram espirometria, medidas de FeNO, avaliação do controle da asma através do Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) e avaliação da QV pelo Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ). **Resultados:** Treze meninas e 14 meninos com idade média de 14,6 anos apresentaram média de 50,6 partes por bilhão (ppb) de FeNO; e 1,29 de escore no ACQ-7. No PAQLQ, apresentaram 5,02 no escore total, com 4,67 no domínio "sintomas"; 4,30 no domínio "limitação física"; e 5,67 no domínio "emocional". Os níveis de FeNO apresentaram associação com resposta afirmativa às questões 1 e 5 do ISAAC, além de correlação positiva com os escores do ACQ-7 ($r = 0,417$; $p = 0,030$) e correlação inversa com os escores de QV ($r = -0,578$; $p = 0,002$). **Conclusão:** O grau de inflamação das vias aéreas inferiores, avaliado através da FeNO, é elevado, confirmando o diagnóstico de asma e se relacionando inversamente com o controle da doença e a qualidade de vida.

Descritores: Asma, ISAAC, óxido nítrico, questionários, qualidade de vida.

ABSTRACT

Objective: To assess the presence of inflammation in the lower airways, as well as the correlation between inflammation and pattern of ISAAC questionnaire responses, with level of asthma control and quality of life (QoL) perception, in adolescents with asthma detected by the ISAAC questionnaire. **Methods:** Cross-sectional study, with 27 adolescents with asthma detected by ISAAC questionnaire who underwent spirometry, FeNO measurements, assessment of asthma control using the Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) and assessment of QoL by the Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ). **Results:** Thirteen girls and 14 boys with mean age of 14.6 years had mean of 50.6 parts per billion (ppb) of FeNO; and score of 1.29 on ACQ-7. On PAQLQ, they presented 5.02 for total score and 4.67 for "symptoms"; 4.30 on "physical limitation"; and 5.67 for "emotional" domains. FeNO levels were associated with an affirmative answer to questions 1 and 5 of the ISAAC questionnaire. In addition, there was a positive correlation with the ACQ-7 scores ($r = 0.417$; $p = 0.030$) and an inverse correlation with QoL scores ($r = -0.578$, $p = 0.002$). **Conclusion:** The degree of inflammation of the lower airways as measured by FeNO is elevated, confirming the diagnosis of asthma and correlating inversely with disease control and quality of life.

Keywords: Asthma, ISAAC, nitric oxide, questionnaires, quality of life.

¹ Faculdade de Fisioterapia, Universidade Federal de Juiz de Fora, UGF.

² Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, UGF.

³ Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental, Universidade Federal de Juiz de Fora, UGF.

Correspondência para:

Fernando Monteiro Aarestrup
E-mail: fmaarestrup@hotmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 26/03/2014,
aceito em 06/04/2015.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores que acomete todas as faixas etárias, cuja prevalência tem aumentado e é apontada como um problema mundial de saúde^{1,2}. No Brasil, afeta uma parcela significativa da população, tendo o estudo de Solé *et al.*³ mostrado prevalência elevada, atingindo a faixa de 19% entre adolescentes, através do International Study of Asthma and Allergic Diseases (ISAAC). Esse é um estudo colaborativo internacional, idealizado para viabilizar e maximizar o valor de levantamentos epidemiológicos sobre asma e outras doenças alérgicas em diferentes regiões do mundo através de métodos padronizados, dentre os quais a utilização do questionário escrito autoaplicável apresenta comprovado valor, com elevadas sensibilidade e especificidade para detecção de asma³.

O tratamento da asma tem como principal objetivo o alcance e a manutenção do controle dos sintomas, sendo utilizados, basicamente, medicamentos para alívio de sintomas e controle da inflamação⁴. Neste sentido, para acompanhamento do grau de inflamação das vias aéreas, os parâmetros clínicos e funcionais, de um modo geral, podem demonstrar de forma imprecisa a intensidade da mesma, enquanto que marcadores inflamatórios têm indicação comprovada no manejo e controle da doença⁵.

Dentre os marcadores, a medida de fração exalada de óxido nítrico (FeNO), um método não invasivo simples, que apresenta resultados imediatos e com boa aceitação por parte de pacientes de diversas idades, é considerada útil, não só para diagnóstico e detecção de alterações subclínicas, como para monitoramento e identificação de risco de exacerbação da asma^{6,7}. Embora busque-se definir valores de normalidade para a FeNO⁷, recomenda-se a preferência pela utilização de pontos de corte⁸, onde valores abaixo de 25 partes por bilhão (ppb) representam pouca probabilidade de inflamação eosinofílica. Aqueles entre 25 e 50 ppb devem ser interpretados com cautela e relacionados à sintomatologia clínica, enquanto valores acima de 50 ppb demonstram, de forma mais consistente, a presença de inflamação das vias aéreas inferiores.

O nível de controle da asma também pode ser avaliado através da aplicação de questionários padronizados e, dentre estes, cita-se o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)⁹. Traduzido e adaptado para a população brasileira⁹, esse questionário, numa versão composta por sete questões (ACQ-7), avalia sintomas, limitações de atividades diárias e uso de medicação de resgate, além de levar em consideração o grau de obstrução das vias aéreas, através do valor percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). O escore final varia de 0 a 6 pontos e é reco-

mendada a utilização do ponto de corte em 1,50, sendo que valores superiores ao mesmo significam 88% de chance da asma não estar bem controlada^{9,10}.

Além dos sintomas característicos, pacientes com asma apresentam repercussões físicas, sociais, educacionais e emocionais que podem culminar em comprometimento da qualidade de vida (QV). Para avaliar o grau dessas repercussões, parâmetros clínicos não são suficientes, sendo necessária a compreensão de aspectos mais subjetivos, como a forma com que as atividades diárias são enfrentadas¹⁰. Dentre os instrumentos atualmente disponíveis, o *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ)¹¹, em sua versão validada para a língua portuguesa¹¹, apresenta fácil e rápida aplicabilidade em crianças e adolescentes com asma. O PAQLQ é composto por 23 questões que, divididas em três domínios – “sintomas”, “limitação física” e “emocional” –, remetem aos fatos ocorridos na semana imediatamente anterior à sua aplicação. As respostas são medidas por uma escala de sete pontos, sendo que 1,0 indica o máximo prejuízo e 7,0 nenhum prejuízo na QV^{10,11}.

Levando em consideração os aspectos descritos, o presente estudo teve como objetivo avaliar, em adolescentes com asma detectada pelo questionário ISAAC, a presença de inflamação nas vias aéreas inferiores, assim como a relação desta com o padrão das respostas no questionário ISAAC, com o nível de controle da asma e com a percepção de QV.

SUJEITOS E MÉTODOS

Estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (parecer nº 417.062 de 03/10/2013), realizado no período de outubro a dezembro de 2013, com alunos de oitavo e nono anos de uma escola pública de Juiz de Fora/MG, cujos responsáveis autorizaram a participação, tratando-se de uma amostra de conveniência. Os adolescentes concordaram em participar assinando o termo de consentimento.

Inicialmente foi aplicado o módulo asma do questionário ISAAC, sendo considerado, para caracterização da doença, pelo menos um dos seguintes critérios: resposta afirmativa às questões sobre presença de sibilos alguma vez na vida (pergunta 1) ou nos últimos doze meses (pergunta 2), relato de diagnóstico médico de asma (pergunta 6) e escore maior ou igual a 6¹².

Foram ainda realizadas:

1. Medidas antropométricas, sendo mensurados peso e altura, utilizando-se balança digital (modelo Cadence Bal 150[®], Navegantes, Santa Catarina, Brasil) e trena antropométrica (modelo WISO T87[®], São José, Santa Catarina, Brasil), estando os adolescentes descalços

- e sem agasalhos; posteriormente foi calculado o índice de massa corporal (IMC).
2. Avaliação espirométrica (MIR Spirobank USB® - Roma, Itália) de acordo com os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade exigidos pela American Thoracic Society (ATS)¹³, sendo considerados os valores de referência descritos por Knudson¹⁴.
 3. Medida de FeNO, utilizando-se o aparelho NIOX MINO® (Aerocrine AB; Solna, Suécia), de acordo com protocolo definido pelas American Thoracic Society e European Respiratory Society¹⁵. Foi considerado o maior valor obtido a partir de dois resultados que não diferissem mais de dez por cento entre si. Levando-se em conta que todos os adolescentes apresentavam sintomatologia para asma detectada através do questionário ISAAC, foi utilizado o ponto de corte em 25 ppb para caracterizar presença de inflamação de vias aéreas inferiores⁶.
 4. Avaliação do nível de controle da asma através do ACQ-7⁶, sendo utilizado o ponto de corte em 1,5: escores abaixo deste ponto indicaram asma bem controlada, enquanto que escores iguais ou superiores caracterizaram asma pouco controlada.
 5. Avaliação da QV através de aplicação do PAQLQ¹¹, sendo calculados os escores total (PAQLQ-total) e dos domínios "sintomas" (PAQLQ-S), "limitação física" (PAQLQ-LF) e "aspecto emocional" (PAQLQ-AE). Foi utilizado, para caracterização de prejuízo na qualidade de vida, o ponto de corte em 4,0⁶, sendo que escores acima deste caracterizaram pouco comprometimento e escores inferiores indicaram comprometimento mais consistente da QV.

Para análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 15.0. Foi realizada análise descritiva, a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, os testes *t* de Student e de Wilcoxon foram utilizados para comparação de médias, Qui-Quadrado para testar associações entre variáveis qualitativas e o teste de correlação de Pearson para variáveis quantitativas. Foi considerado o nível de significância de 5% ($\alpha \leq 0,05$).

RESULTADOS

Foram aplicados 161 questionários ISAAC, e detectados 66 adolescentes com asma. Destes, 29 apresentaram autorização dos responsáveis para participar da pesquisa; dois adolescentes apresentaram dificuldade na realização dos exames e foram excluídos. Sendo assim, 27 adolescentes (13 meninas e 14 meninos) participaram do estudo. Nenhum adolescente fez uso de corticoterapia no último ano, e três relataram a utilização eventual de medicação de resgate. A Tabela

1 apresenta a frequência de respostas positivas dos adolescentes às questões do questionário ISAAC, e a Tabela 2 as características antropométricas, valores de espirometria, valores de FeNO e escores encontrados no ACQ-7 e no PAQLQ. Os valores de FeNO variaram de 7 a 164 ppb (Tabela 2), sendo que 19 adolescentes apresentaram valores acima de 25 ppb. Houve associação significativa entre presença de valores elevados de FeNO e de respostas positivas às questões 1 ($p = 0,024$) e 5 ($p = 0,046$) do questionário ISAAC. Os escores do ACQ-7 variaram de 0,28 a 3,14 (Tabela 2), tendo sido caracterizada asma não controlada (escores acima de 1,5) em 11 adolescentes. Foi encontrada associação destes escores com os níveis de FeNO ($r = 0,417$; $p = 0,030$) (Figura 1) e observou-se que, quando estes valores se apresentaram abaixo de 25 ppb, nenhum adolescente obteve escore superior a 1,5 no ACQ-7. Foi ainda detectada diferença nos escores do ACQ, quando levado em consideração o ponto de corte para valores de FeNO em 25 ppb ($p = 0,02$).

No que diz respeito à QV autorrelatada, os escores variaram de 1,78 a 6,95 no PAQLQ-total; 1,70 a 6,90 no PAQLQ-S; 1,80 a 7,00 no PAQLQ-LF; e 1,75 a 7,00 no PAQLQ-AE. Foi encontrada associação inversa entre os níveis de FeNO e os escores do PAQLQ. A Figura 2 apresenta o gráfico de dispersão para FeNO e PAQLQ-total ($r = -0,578$; $p = 0,002$). Neste, as linhas verticais indicam os pontos de corte para FeNO em 25 e 50 ppb e a linha horizontal, o ponto de corte em 4,0 para prejuízo na QV. Observa-se que sempre que os valores de FeNO se mostraram iguais ou inferiores a 25 ppb, os escores total e de cada domínio do PAQLQ se mantiveram acima de 4,0, ponto de corte para caracterização de prejuízo na QV. Da mesma forma, os valores de FeNO se relacionaram com PAQLQ-S ($r = -0,587$; $p = 0,001$), PAQLQ-LF ($r = -0,404$; $p = 0,037$) e PAQLQ-AE ($r = -0,587$; $p = 0,001$).

Não foram encontradas diferenças entre os sexos, para nenhuma das variáveis estudadas.

DISCUSSÃO

O estudo ISAAC é um importante marco no que diz respeito ao conhecimento epidemiológico da asma em diversos países, e a aplicação do questionário escrito é considerado um método simples, sensível e com boa especificidade para o diagnóstico da doença¹². Por outro lado, embora recomendada para a avaliação da resposta ao tratamento com corticoterapia inalatória em pacientes com asma, a utilização de medida de FeNO para o diagnóstico dessa doença ainda é controversa⁶. Para o melhor do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que, além de pesquisar em adolescentes com asma detectada através do ques-

Tabela 1 - Resposta afirmativa dos adolescentes caracterizados com asma pelo questionário ISAAC*

Questão	Opções	Total (%)
Símbios alguma vez no passado		25 (92,6)
Símbios nos últimos 12 meses		20 (74,1)
Crises de símbios nos últimos 12 meses	Nenhuma	17 (63)
	1 a 3 crises	7 (25,9)
	4 a 12 crises	-
	Mais de 12 crises	3 (11,1)
Frequência de sono perturbado por chiado no peito, nos últimos 12 meses	Nunca	12 (44,4)
	Menos de 1 noite/semana	8 (29,6)
	Uma ou mais noites/semana	7 (25,9)
Dificuldade em falar mais de 2 palavras entre respirações nos últimos 12 meses		7 (25,9)
Alguma vez na vida teve asma?		10 (37)
Chiado no peito após exercícios nos últimos 12 meses		19 (70,4)
Tosse seca à noite nos últimos 12 meses		22 (81,5)

*ISAAC: *International Study of Asthma and Allergic Diseases*.

tionário ISAAC a relação entre o padrão de respostas a este questionário e o grau de inflamação das vias aéreas inferiores avaliado pela FeNO, também avaliou a relação dos valores de FeNO com o nível de controle da asma, medido pelo ACQ-7, assim como com as repercussões na qualidade de vida autorrelatada através do PAQLQ.

Tanto os relatos de símbios (chiado no peito) alguma vez na vida ou nos últimos doze meses e de diagnóstico médico da doença, quanto um conjunto de fatores evidenciados pela pontuação, têm sido utilizados para definir a presença de asma através do questionário ISAAC^{1,6}. No presente trabalho, estes quatro critérios foram considerados, sendo que a presença de símbios alguma vez na vida (pergunta 1) foi a questão que mais apresentou associação com a presença de inflamação das vias aéreas inferiores detectada pela FeNO. Nenhum adolescente que respondeu negativamente a essa questão apresentou FeNO igual ou superior a 25 ppb, enquanto que, dentre os que responderam afirmativamente (n=25), 76% apresentaram valores elevados. Limitar em doze meses o período de ocorrência de símbios (pergunta 2) tem sido apontado como uma estratégia de memória que faz dessa questão a mais sensível para detecção de asma ativa¹. No entanto, no presente estudo, embora 75% dos que responderam afirmativamente apresentassem FeNO igual ou superior a 25 ppb, este nível de inflamação também foi encontrado na maioria dos que responderam negativamente a essa questão.

Tabela 2 - Parâmetros demográficos e funcionais em adolescentes com asma identificados pelo questionário ISAAC

	Média (dp)
Idade	14,6 (±0,27)
Peso (kg)	60,8 (±2,47)
Altura (m)	1,64 (±0,15)
IMC (kg/m ²)	22,1 (±0,63)
CVF (% valor predito)	94,2 (±11,51)
VEF ₁ (% valor predito)	95,2 (±11,06)
VEF ₁ /CVF	101,3 (±7,74)
PFE	84,0 (±15,76)
FEF _{25-75%} (% valor predito)	96,2 (±23,20)
FeNO (partes por bilhão)	50,6 (±39,16)
ACQ-7 score	1,29 (±0,88)
PAQLQ-total	5,02 (±1,28)
PAQLQ-S	4,87 (±1,34)
PAQLQ-LF	4,30 (±1,56)
PAQLQ-AE	5,67 (±1,24)

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado médio; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire; PAQLQ-total: escore total do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire; PAQLQ-S: domínio "sintomas" do PAQLQ; PAQLQ-LF: domínio "limitação física" do PAQLQ; PAQLQ-AE: domínio "aspecto emocional" do PAQLQ; dp: desvio padrão.

Quanto à questão relacionada a diagnóstico médico de asma (pergunta 6), esta é considerada pouco sensível para a detecção da doença, visto que o termo “asma” nem sempre é reconhecido apesar da possibilidade de presença evidente de sintomas, sendo muitas vezes substituído por outras nomenclaturas¹³. De fato, neste estudo, não foi encontrada

associação entre resposta positiva a essa questão e inflamação avaliada pela FeNO. No entanto, os adolescentes que afirmaram ter asma foram os que mais apresentaram a doença pouco controlada ($p = 0,02$), provavelmente evidenciando cuidados médicos mais frequentes e, conseqüentemente, maior conhecimento do diagnóstico da doença. A pontuação total do questionário é considerada por diversos autores como um critério capaz de refletir adequadamente a presença da asma, uma vez que compreende a associação de várias perguntas^{3,12}. Neste estudo, apenas quatro adolescentes não obtiveram o escore mínimo de “6”, apresentando, mesmo assim, valores de FeNO muito semelhantes aos demais.

Embora não tenha sido considerada como critério de detecção da asma, a questão que avalia a repercussão da falta de ar na fala (pergunta 5) merece algumas considerações. Esse item, embora considerado um marcador de gravidade da asma¹, também tem sido apontado como o que, de um modo geral, menos frequentemente apresenta respostas positivas¹⁶. De fato, no presente estudo, somente 25% dos adolescentes com asma relataram esse sintoma. No entanto, todos estes adolescentes apresentaram valores de FeNO igual ou superior a 25 ppb, parecendo evidenciar maior gravidade de sintomas associada a maior intensidade de inflamação.

Os resultados do estudo mostraram níveis de FeNO elevados e evidenciaram também que, quanto mais altos os valores desse marcador, maiores os escores no ACQ. Além desta associação, pode ser constatado que todos os adolescentes que apresentaram escore igual ou superior a 1,5 no ACQ, indicando asma mal controlada, apresentaram também valores de FeNO superiores a 25 ppb, comprovando associação entre intensidade de inflamação e o grau de controle da asma. Chama-se a atenção para o fato de nenhum dos adolescentes participantes do presente estudo fazer uso de corticoterapia inalatória. A literatura tem demonstrado maiores valores de FeNO em crianças e adolescentes com asma, quando comparados aos apresentados por controles saudáveis¹⁷⁻¹⁹, podendo esses valores se apresentarem ainda mais elevados em situações como presença de atopia²⁰ e quando há pior controle da doença²¹. Alcançar o controle da asma é o principal objetivo do tratamento e, neste sentido, a utilização exclusiva de parâmetros clínicos pode não ser suficiente para a real avaliação do grau de manifestação dessa doença, o que pode influenciar negativamente no planejamento terapêutico mais adequado⁸. Sendo assim, questionários são considerados instrumentos simples que, podendo ser aplicados em diversos contextos como hospitalar, domiciliar e em atenção primária, permitem discriminar o grau de controle da asma através de abordagem das múltiplas manifestações dessa doença. Dentre esses

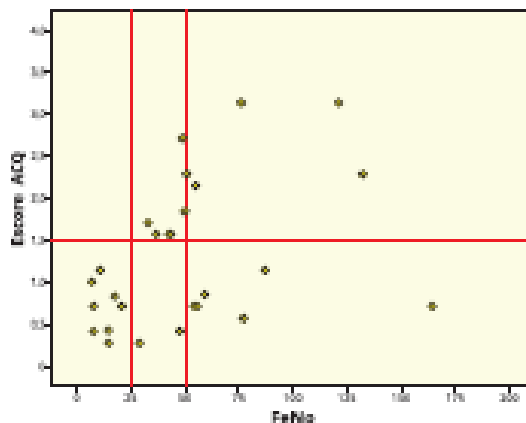


Figura 1 - Gráfico de dispersão para as variáveis escore do Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) e valores de fração exalada de óxido nítrico (FeNO) em partes por bilhão (ppb). A linha horizontal marca o ponto de corte em 1,5 no ACQ-7 e as linhas verticais marcam os pontos de corte em 25 e 50 ppb para FeNO

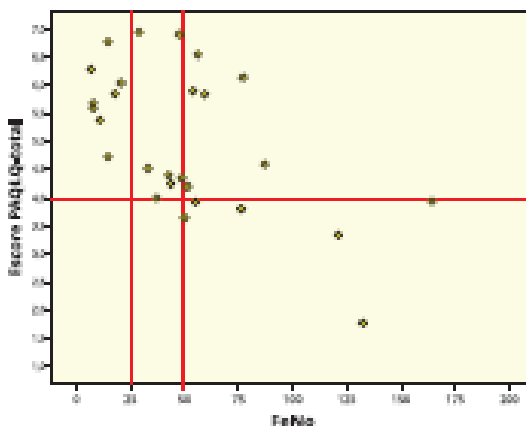


Figura 2 - Gráfico de dispersão para as variáveis escore total do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-total) e valores de fração exalada de óxido nítrico (FeNO) em partes por bilhão (ppb). A linha horizontal marca o ponto de corte em 4,0 no PAQLQ-total e as linhas verticais marcam os pontos de corte em 25 e 50 ppb para FeNO

questionários, o ACQ é um instrumento adaptado e validado para a língua portuguesa^{4,9}, cujas propriedades para avaliação do controle da asma em adolescentes também estão comprovadas^{22,23}. Além disso, estudos têm mostrado também que, associada à aplicação de questionários, a utilização de um marcador inflamatório como a FeNO pode ser considerada um método simples e objetivo a ser considerado na avaliação do controle da asma^{4,24-26}.

No que diz respeito à avaliação da QV, a aplicação do PAQLQ mostrou média de escore total de 5,02, valor acima do ponto de corte utilizado, indicando pouco comprometimento da QV. Os demais escores deste questionário também se apresentaram acima de 4,0, sendo que as menores médias foram observadas no domínio "limitação física". A literatura^{27,28} tem mostrado resultados muito semelhantes, tendo o domínio "limitação física" se apresentado também com menor pontuação. Para os autores, o caráter episódico da manifestação dos sintomas na asma pode, de um modo geral, amenizar a percepção das repercussões na QV, justificando os escores acima de 4,0 no PAQLQ. Por outro lado, uma manifestação clínica importante como a dispnéia pode ser determinante para a limitação da capacidade de exercício, o que pode explicar o maior comprometimento deste aspecto, evidenciado através de menores escores no domínio "limitação física"²⁷. O domínio "aspecto emocional" foi avaliado como o menos prejudicado no presente trabalho, resultado muito semelhante ao que está relatado na literatura²⁸. Embora sentimentos como medo, ansiedade e depressão possam ser evidenciados em adolescentes com doenças crônicas, o tempo de convívio com a doença pode ser um fator amenizador de prejuízos emocionais. No entanto, este é um aspecto que deve ser avaliado de forma cuidadosa, uma vez que pode refletir, por parte dos adolescentes, uma postura defensiva que, por sua vez, pode repercutir negativamente na forma de enfrentamento da doença²⁹. Embora a literatura aponte para um maior impacto da asma no sexo feminino³⁰, no presente estudo, onde a população foi composta por um número muito semelhante de meninos e meninas, não foi encontrada diferença para nenhum dos aspectos relacionados à QV entre os sexos.

Embora com número reduzido de participantes, o presente estudo evidenciou aspectos relevantes ainda pouco abordados na literatura. O relato de ocorrência de sibilos alguma vez na vida se mostrou mais consistente do que a presença destes sintomas, especificamente nos últimos doze meses, para indicar a presença de inflamação das vias aéreas inferiores na asma. Além disso, a presença deste aspecto fisiopatológico se reflete no nível de controle e na qualidade de vida dos adolescentes, o que pode ser verificado

através de instrumentos simples e de fácil aplicação como é o caso do ACQ-7 e do PAQLQ. Conclui-se, portanto, que em adolescentes com asma detectada pelo questionário ISAAC o grau de inflamação das vias aéreas inferiores, avaliado através da FeNO, é elevado, confirmando o diagnóstico e se correlacionando inversamente com o controle da doença e a qualidade de vida autorrelatada.

REFERÊNCIAS

1. Solé D, Naspitz C. Epidemiologia da asma: Estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Rev Bras Allerg Immunopatol. 2009;21(2):38-45.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. J Bras Pneumol. 2012;38(Supl 1):S1-S46.
3. Solé D, Wandelsen G, Camelo-Nunes I, Naspitz C. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) - Fase 3. J Pediatr (Rio J). 2006;82(5):341-6.
4. Andrade C, Chatkin J, Camargos P. Avaliação do grau de controle clínico, espirométrico e da intensidade do processo inflamatório na asma. J Pediatr (Rio J). 2010;86(2):93-100.
5. Barnes P, Dweik R, Galis A, Gibson P, George S, Grasmann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary disease: a comprehensive review. Chest. 2010;138(5):882-92.
6. Dweik R, Boggs P, Erzurum S, Irwin C, Leigh M, Lundberg J, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (Feno) for clinical applications. American Thoracic Documents. 2011;26(8):602-15.
7. Buchwald F, Baraldi E, Cantaro S, Gaston B, De Jonghe J, Pijnenburg M, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. J Allergy Clin Immunol. 2005;105(5):1130-6.
8. Juniper E, O'Byrne P, Guyatt G, Ferris P, King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14(4):902-7.
9. Leite M, Forte DV, Patróni J, D'Oliveira Júnior A, Fitzichini E, Cruz AA. Avaliação do questionário de controle da asma validado para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2008;34(10):756-62.
10. Juniper E, Guyatt G, Feeny D, Ferris P, Griffith L, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res. 1996;5(1):35-46.
11. La Scala CSK, Naspitz CK, Solé D. Adaptação e validação do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-A) em crianças e adolescentes brasileiros com asma. J Pediatr (Rio J). 2005;81(28(1):54-60.
12. Wandelsen NF, Gonzalez C, Wandelsen GF, Solé D. Avaliação de critérios para o diagnóstico de asma através de um questionário epidemiológico. J Bras Pneumol. 2006;32(3):199-205.
13. American Thoracic Society. Standardization of spirometry - update. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1107-36.
14. Knudson R, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis. 1982;127(6):725-34.
15. American Thoracic Society, European Respiratory Society. 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(8):912-30.
16. Oliveira SM, Natividade NO, Baltrame IT, Tabelaça ID, Ribeiro WLR, Silva J. Prevalência de asma e rinite em adolescentes escolares do município de Palhoça-SC. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2011;40(2):78-83.

17. Kharitonov SA, Gonlo F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J.* 2002;21(3):403-8.
18. Dweik R, Sorkness R, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair S, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(10):1033-41.
19. Sordillo J, Webb T, Kean D, Kamel J, Hoffman E, Milton D, et al. Allergen exposure modifies the relation of sensitization to FENO levels in children at risk for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(11):1165-72.
20. Romero KM, Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, Hamilton RG, Hansel NM, et al. Role of exhaled nitric oxide as a predictor of atopy. *Respir Res.* 2013;14:88.
21. Volbeda F, Broekema M, Lodewijk M, Hylkema M, Reddel H, Timens W, et al. Clinical control of asthma associates with measures of airway inflammation. *Thorax.* 2013;68(1):19-24.
22. Lopes C, Fonseca J, Delgado L, Moreira A, Barros R, Moreira P, et al. Assessing asthma control: questionnaires and exhaled nitric oxide provide complementary information. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1419-20.
23. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J.* 2010;36(1):1410-6.
24. Sippel J, Holden W, Tillis S, O'Hollaran M, Cook J, Thakran N, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(4):645-50.
25. Kharitonov SA, Barnes PJ. Does Exhaled Nitric Oxide Reflect Asthma Control? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):727-8.
26. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme RM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, Issue 2. Art. No.: CD009611.
27. Levy JJ, Walker-Hood LJ, Clougherty JE, Dodson RE, Steinbach S, Hynes HP. Lung function, asthma symptoms, and quality of life for children in public housing in Boston: a case-series analysis. *Environ Health.* 2004;3(1):13.
28. Basso RP, Jamami M, Labadessa IG, Reguelo EMG, Passos BV, Oliveira Jr AD, et al. Relação da capacidade de exercício com a qualidade de vida de adolescentes asmáticos. *J Bras Pneumol.* 2013;39(12):121-7.
29. Perosa G, Amato IA, Rugolo L, Ferrari G, de Oliveira M. Quality of life of asthmatic children and adolescents: relation to maternal coping. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(2):145-51.
30. Larsson U, Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Gender and age differences in the relative burden of rhinitis and asthma on health-related quality of life - A Swedish population study. *Respir Med.* 2006;101(5):1291-8.

Artigo 3

Evaluation of fractional exhaled nitric oxide for asthma diagnosis in Brazilian adolescents with atopy

Abstract

BACKGROUND: Asthma and rhinitis often coexist, and pharmacological treatment adherence is very important for symptom control. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), which is higher in atopic patients, is a recommended airway inflammation evaluation method. We aimed to assess the degree of lower airway inflammation and its association with atopy in adolescents with untreated asthma and rhinitis detected by the ISAAC questionnaire.

MATERIAL AND METHODS: Adolescents diagnosed with asthma and rhinitis without inhaled corticosteroid therapy (IC) were evaluated in a cross-sectional study for: (a) weight/height; (b) FeNO; (c) spirometry; (d) and atopy (prick test) with standardized house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, and *Blomia tropicalis*) allergen extracts. Using SPSS version 15.0, Student's t-test, the Mann-Whitney U-test and ANOVA with Bonferroni's post-hoc test were used to compare groups. The Chi-square test was used as an association measure and significance was set at $\alpha \leq 0.05$.

RESULTS: Thirty-one adolescents (19 boys, 12 girls) with a mean age of 14.38 (± 0.92) years were included; 61% had both conditions, 13% had asthma, 26% had rhinitis, and 22.6% had physician-diagnosed asthma. Ventilatory function was normal; more than 60% had high FeNO (>25 ppb) and 74% had positive prick test results. All prick test-negative subjects exhibited normal FeNO values (<25 ppb); positive subjects had higher FeNO values ($p < 0.001$).

CONCLUSION: FeNO should be assessed during routine clinical examinations of patients with suspected atopic respiratory diseases because in addition to facilitating

IC therapy orientation, it might play an important role in asthma diagnosis, particularly in aeroallergens prick test-positive patients.

Key words: asthma; rhinitis; nitric oxide; atopy; ISAAC.

Background

Asthma and allergic rhinitis often coexist, with the latter considered a risk factor for the development of asthma, in addition to a greater severity of the disease.^{1,2} According to data from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), both diseases are highly prevalent and have a strong impact among Brazilian children and adolescents.³ Asthma and allergic rhinitis are diagnosed on the basis of clinical symptoms and manifestation patterns, and in the case of asthma, confirmation should be made using objective methods, such as allergy testing and spirometry.⁴ However, normal ventilatory function or absence of the symptoms of asthma does not exclude the presence of airway inflammation. Therefore, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) has been recommended as a simple and non-invasive method for the assessment of the degree of inflammation, comprising an adjuvant in the diagnosis of asthma.^{5,6} Levels of FeNO are elevated in cases of asthma, especially in patients who present with atopy.⁷

Adherence to clinical therapy and appropriate pharmacological intervention is fundamental in achieving and maintaining control of disease symptoms.⁸ However, data from the ISAAC study suggest that a large proportion of individuals in Brazil are not diagnosed with asthma, despite the presence of suggestive symptoms. This demonstrates an under-diagnosis of the disease and, consequently, inadequate treatment.^{9,10}

Although the importance of the assessment of airway inflammation levels and the presence of atopy in patients with asthma and allergic rhinitis is well documented in the literature,^{11,12,13} the association between these two features has rarely been investigated. This particularly applies to individuals with asthma and rhinitis detected through the ISAAC questionnaire.

In the present study, we evaluated the degree of airway inflammation through FeNO measurements, as well as its association with the presence of atopy, in adolescents with asthma and rhinitis (detected through the ISAAC questionnaire) who were not receiving regular medication.

Methods

This cross-sectional observational study, approved by the Research and Ethics Committee of the Federal University of Juiz de Fora through opinion 417.062 of 10/03/2013, included students from the 8th and 9th grade of a public school in Minas Gerais, Brazil, with asthma and rhinitis detected by the ISAAC questionnaire, not prescribed inhaled corticosteroid (IC) therapy for at least 12 months, nor in use of oral antihistamines in the 21 days prior to the evaluation period. Parents of the adolescents were required to provide consent for the study by signing an informed consent form. Exclusion criteria comprised the presence of motor or cognitive impairment that could influence the assessment procedures, report of a diagnosis of other chronic diseases of the respiratory system other than asthma and rhinitis, and skin changes that prevented the completion of the Prick Test.

The ISAAC questionnaire was applied and was considered as asthma diagnostic criteria, positive answers to the question on the presence of wheezing or having had asthma, in addition to a minimum score of 6; for rhinitis diagnostic criteria was considered positive response to the question on ever having had this disease¹⁴. Adolescents should also agree to participate in the study. Socio-demographic data and health- and treatment-related information were collected; if clarification was required, the patient's guardian was consulted via telephone. The following measurements were performed on each patient:

(I) Weight, using a portable digital balance (Britânia Cadence® Model BAL150 China), and height, using a 2 m anthropometric tape measure (Cescorf® Porto Alegre, RS, Brazil).

(II) FeNO levels measured using a NIOX MINO[®] device (Aerocrine AB; Solna, Sweden), according to the protocol defined by the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS)¹⁵. The highest value of two readings, that did not diverge by more than 10%, was considered.

(III) Ventilatory function assessed through a portable Spirobank USB[®] spirometer (MIR - Rome, Italy), according to the criteria defined by the ATS¹⁶, considering the reference values described by Knudson¹⁷.

(IV) Atopy measured through the standardized Prick Test¹⁸ with an ALK Lancet[®] disposable lancet (ALK-Abelló, Inc, Denmark) and standardized allergen extracts from the dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, and *Blomia tropicalis* (IPI-ASAC, BRASIL). The readings were taken 15 minutes after applying the allergens; a positive result was considered when the mean perpendicular diameter of the papule was at least 3 mm. Solutions of the diluent of the extracts (negative control) and histamine (positive control) represented the controls. None of the adolescents had taken antihistamines in the three weeks prior to the study.

Data analysis was performed with the statistical package SPSS (version 15.0; SPSS Inc., Chicago, USA). Initially, a descriptive analysis was conducted. The normality of the data was verified by the Shapiro-Wilk test. The Student's t test and Mann-Whitney U test were used to compare the means when two groups were tested, and ANOVA with post-hoc Bonferroni test when three groups were tested. The Chi-square test was used to measure the association between qualitative variables. The level of significance was set at $P \leq .05$.

Results

Of the 161 adolescents who completed the ISAAC questionnaire, 31 met the study criteria of having asthma and/or rhinitis. Of the 31 adolescents (19 boys and 12 girls, mean age = 14.38 ± 0.92 years), 61% had asthma and rhinitis, 13% had only asthma, and 26% had only rhinitis; only seven (22.6%) adolescents were previously diagnosed with asthma. Table 1 presents information on the diseases detected, diagnosis of asthma, degree of airway obstruction by the forced expiratory volume in one second (FEV_1), levels of FeNO, and the results of the Prick Test for each allergen, in each adolescent.

TABLE 1: Disease, gender, asthma diagnosis, FEV₁, FeNO and results of the Prick Test, per adolescent

Adol	Asthma/Rhinitis	gender	AD	FEV ₁ (%)	FeNO (ppb)	DP (mm)	DF (mm)	BT (mm)
1	Asthma	M	N	112	56	4,5	Ø	Ø
2	Asthma	M	N	87	48	3,5	3,5	Ø
3	Asthma	M	N	84	54	4,5	Ø	Ø
4	Asthma	F	N	84	8	Ø	Ø	Ø
5	Asthma and Rhinitis	M	Y	88	18	Ø	Ø	Ø
6	Asthma and Rhinitis	M	N	93	11	Ø	Ø	Ø
7	Asthma and Rhinitis	M	N	89	59	5	4	Ø
8	Asthma and Rhinitis	M	N	79	121	4	3	Ø
9	Asthma and Rhinitis	M	Y	94	44	6	Ø	8,5
10	Asthma and Rhinitis	M	N	114	15	4	3,5	11
11	Asthma and Rhinitis	M	Y	104	55	4	Ø	Ø
12	Asthma and Rhinitis	M	Y	87	49	7	Ø	10
13	Asthma and Rhinitis	M	N	103	59	6,5	Ø	15
14	Asthma and Rhinitis	F	N	113	164	7	Ø	Ø
15	Asthma and Rhinitis	F	N	101	8	Ø	Ø	Ø
16	Asthma and Rhinitis	F	N	111	43	Ø	Ø	6,5
17	Asthma and Rhinitis	F	Y	86	50	8,5	Ø	8
18	Asthma and Rhinitis	F	N	104	132	6	4,5	6,5
19	Asthma and Rhinitis	F	N	96	33	4,5	7,5	Ø
20	Asthma and Rhinitis	F	Y	100	87	12,5	Ø	Ø
21	Asthma and Rhinitis	F	N	94	21	6	Ø	5,5
22	Asthma and Rhinitis	F	N	106	77	6	Ø	8,5
23	Asthma and Rhinitis	F	Y	91	51	7	3	5
24	Rhinitis	M	N	119	20	Ø	Ø	Ø
25	Rhinitis	M	N	98	9	Ø	Ø	Ø
26	Rhinitis	M	N	113	16	4	Ø	Ø
27	Rhinitis	M	N	80	75	11	Ø	Ø
28	Rhinitis	M	N	88	115	4,5	Ø	8,5
29	Rhinitis	M	N	108	23	Ø	Ø	Ø
30	Rhinitis	M	N	88	7	Ø	Ø	Ø
31	Rhinitis	F	N	102	38	5,5	Ø	Ø

Definition of abbreviations: Adol: adolescent; AD: asthma diagnosis; Bt: *Blomia tropicalis*; Df: *Dermatophagoides farinae*; Dp: *Dermatophagoides pteronyssinus*; F: female; FeNO: fraction of exhaled nitric oxide; FEV₁: forced expiratory volume in one second; M: male; N: no; mm: millimeters; ppb: parts per billion; Y: yes; ø: negative response; %: percent of predicted.

FeNO levels were high and in 20 adolescents (64,5%) it was greater than 25 ppb (Figure 1). The presence of rhinitis did not influence the values of FeNO and there was no association between FeNO levels and the degree of airway obstruction assessed by FEV₁. There was no influence of gender on any of the variables studied.

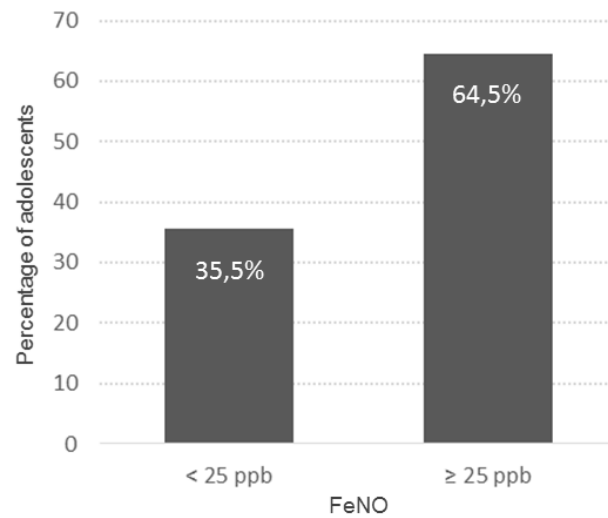


Figure 1: Percentage of adolescents by FeNO level with the cut-off point 25 ppb.
Definition of abbreviations: FeNO: fraction of exhaled nitric oxide; ppb: parts per billion

With regard to the presence of atopy, Figure 2 presents, by allergen, number and percentage of adolescents presenting a positive reaction. Of the 31 adolescents evaluated, 23 (74%) had positive prick test results: nine reacted to only one type of allergen and 14 responded to two or more allergens.

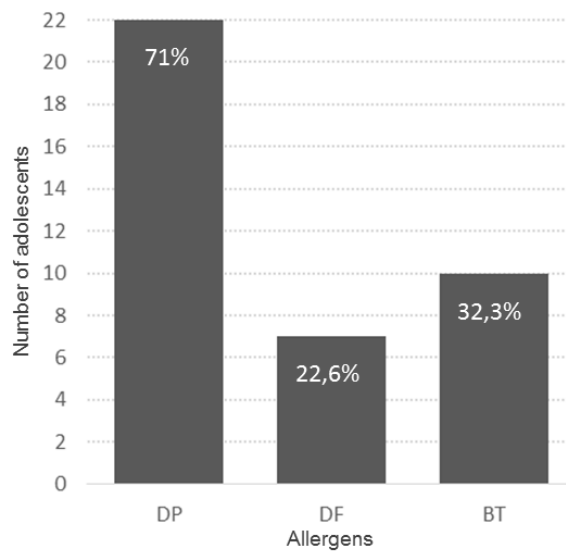


Figure 2: Number and percentage of adolescents presenting a positive reaction in Prick Test, by allergen.

Definition of abbreviations: BT: *Blomia Tropicalis*; DF: *Dermatophagoides Farinae*; DP: *Dermatophagoides Pteronyssinu*

The FeNO values varied between 15 and 164 ppb in the group of adolescents with positive reaction to at least one of the allergens tested and were statistically higher ($P < .001$) than in those who did not respond to any of the allergens (7 to 23 ppb) (Figure 3). There was a significant association between the results of the Prick Test and FeNO values (Chi-square test $P < .001$; Cramer's Index = 0.79), when taking into consideration a cut-off point at 25 ppb. All eight adolescents who had negative Prick Test results displayed normal FeNO levels (< 25 ppb).

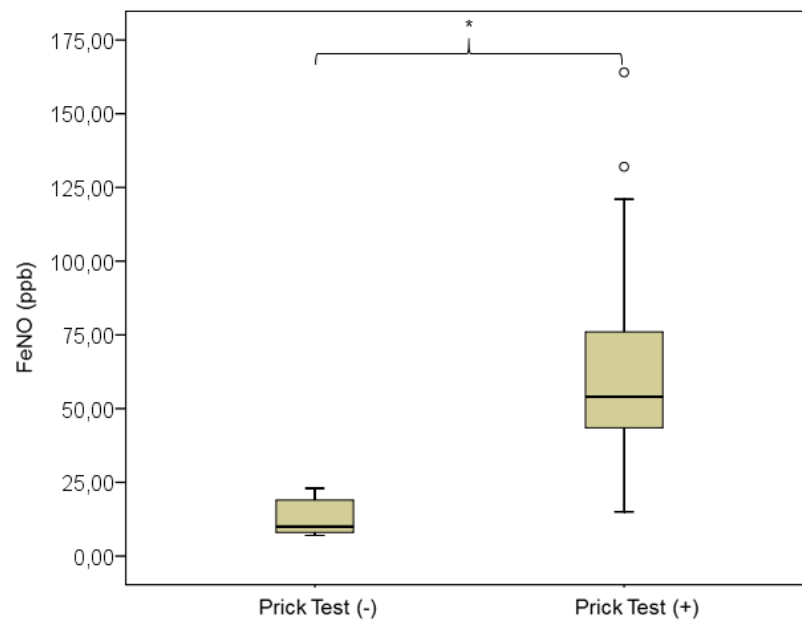


Figure 3: Box plots for FeNO values in adolescents who did not respond to any of the allergens - Prick Test (-) - and with a positive reaction to at least one allergen – Prick Test (+). FeNO values were greater (* = $P < .001$) in adolescents with Prick Test (+).

Definition of abbreviations: FeNO: fraction of exhaled nitric oxide; ppb: parts per billion

Discussion

Whilst previously treated as isolated clinical conditions, asthma and allergic rhinitis are currently recognized as manifestations of inflammation of a single common airway.¹ Both diseases have high prevalence and impact among children and adolescents. In Brazil, ISAAC data have indicated that asthma is commonly under-diagnosed, and allergic rhinitis, a condition often associated with it, is still overlooked.³ In addition, although the main objective in the treatment of asthma is the control of inflammation, the symptomatology is still the aspect most commonly considered in the management of the disease. In the present study, 31 adolescents who did not regularly use ICs were found to have asthma and/or rhinitis based on results from the ISAAC questionnaire and, of these, only seven reported having knowledge of physician-diagnosed asthma. Despite this, FeNO values were high, indicating the presence of lower airway inflammation in the majority of participants, and those presenting with values above 25 ppb displayed at least one positive response in the skin Prick Test.

The written ISAAC questionnaire has proven epidemiological value, with high sensitivity and specificity in detecting asthma; its interpretation criteria are described in detail in a previous publication¹⁹. Item six of the ISAAC questionnaire ("Have you ever had asthma?") is a question considered to have low sensitivity for the detection of the disease, considering the utilization of other classifications, such as "bronchitis", commonly used by the Brazilian population to indicate asthma. However, the positive response to this question indicates knowledge of the medical diagnosis of asthma¹⁴. In this study, seven adolescents responded positively to this question, and of these, six displayed FeNO values above 25 ppb, indicating the presence of inflammation in the lower airways. Furthermore, almost 60% of the adolescents who responded

negatively also had FeNO values above 25 ppb, despite not having physician-diagnosed asthma (Table 1), indicating potential under-diagnosis of the disease.

Despite not being a specific feature of asthma, high FeNO levels are related to eosinophilia and hyperresponsiveness of the airways, and can predict an increased risk of exacerbation and clinical response to treatment with IC in asthmatic patients²⁰. Considering the association between the under-diagnosis of asthma, its under-treatment, and the higher risk of clinical complications, a recent publication²¹ proposed that symptoms alone may not be sufficient for the diagnosis and estimation of the degree of inflammation in asthma. While quantification of inflammatory markers generally involves invasive procedures that are unsuitable for clinical practice, measurements of FeNO should be considered for the management of asthma, determination of prescriptions, and modulation of the optimum dosage of anti-inflammatory medication. In this study, only six of the 23 adolescents with asthma, identified through the ISAAC questionnaire, had FeNO levels below 25 ppb. Since none of these patients reported utilization of IC, which could justify the low values of FeNO, they may have presented with non-atopic asthma or the ISAAC questionnaire could have detected false positives. Concern relating to the under-diagnosis of asthma has also been addressed by Vidal et al.²² In a study comparing asthmatic adolescents with individuals without a clinical diagnosis of asthma, the authors found no difference in the levels of FeNO between groups. This was attributed to the possibility of patients with undiagnosed asthma or with knowledge of the disease being included in the control group, which may have contributed higher FeNO values in this group.

In addition to the degree of airway inflammation estimated from FeNO assessments, we evaluated the presence of atopy by the Prick Test, using the house

dust mites *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, and *Blomia tropicalis*, considered the main etiological agents of respiratory allergies in the Brazilian population, as antigens.²³ The influence of atopy on levels of FeNO and the consequent sensitivity of this marker in the identification of atopy has been documented in the literature.^{7,13,24} Although the discriminatory power of FeNO to identify atopy in the general population has been questioned,⁷ this measure has been strongly recommended for the classification of asthma in atopic and non-atopic children. Furthermore, FeNO values can be influenced by the number of reactive antigens. In the present study, 23 of the 31 adolescents showed a positive reaction in the skin Prick Test and, of these, only three did not present FeNO values above 25 ppb, with a strong association between this marker and atopy.

In conclusion, these findings suggest that the evaluation of FeNO levels should be incorporated into clinical routine for patients with suspected atopic respiratory diseases. In addition to helping guide IC therapy, FeNO assessments can also play an important role in the diagnosis of asthma, particularly in patients who test positive in Prick Tests for aeroallergens.

Acknowledgements

This work was supported by grants from Rede Mineira de Bioterismo/FAPEMIG 31/11, TOXIFAR 26/11 and CNPq.

References

1. Grossman J. One airway, one disease. *Chest*. 1997;111(suppl 2):S11–S16.
2. de Bot CMA, Moed H, Bindels PJE, et al. Exhaled nitric oxide measures allergy not symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a prospective cross-sectional and longitudinal cohort study. *Prim Care Respir J*. 2013;22:44–50.
3. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Carvalho Mallozi M. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:114–125.
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8–160
5. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1033–1041.
6. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–615.
7. Romero KM, Robinson CL, Baumann LM, et al. Role of exhaled nitric oxide as a predictor of atopy. *Respir. Res*. 2013;14:48.
8. Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2012;38(suppl 1):S1–S46.
9. Felizola MLBM, De Assis Viegas CA, Almeida M, Ferreira F, Santos MCA. Prevalence of bronchial asthma and related symptoms in schoolchildren in the Federal District of Brazil: correlations with socioeconomic levels. *J Bras Pneumol*. 2005;31:486–491.
10. de Castro LKK, Neto AC, Ferreira Filho OF. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among students between 6 and 7 years of age in the city of Londrina, Brazil *J Bras Pneumol*. 2010;36:286–292.
11. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Torén K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest*. 2006;130:1319–1325.
12. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1249–1255.
13. Scott M, Raza A, Karmaus W, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax*. 2010;65:258–262.

14. Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Avaliação de critérios para o diagnóstico de asma através de um questionário epidemiológico. *J Bras Pneumol.* 2009;35:199–205.
15. American Thoracic Society, European Respiratory Society 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;171:912–930.
16. American Thoracic Society. standardization of spirometry – update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107–1136.
17. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:725–734.
18. Kranke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:503–516.
19. Carvalho RM, Aarestrup, BJV, Silva, FRR, Goretti, NC, Aarestrup, FM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma in teenagers. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI).* 2014. 2(1): 28-34.
20. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:877–883.
21. La Force C, Brooks E, Herje N, Dorinsky P, Rickard K. Impact of exhaled nitric oxide measurements on treatment decisions in an asthma specialty clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:619–623.
22. Vidal D, Yohannessen K, Prieto L, Ubilla C, Ruiz P A. Óxido nítrico exhalado, asma y atopia: análisis en un panel de niños en Santiago, Chile. *Rev Med Chile.* 2013;141:743–750.
23. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project – PROAL. *J Pediat.* 2004;80:203–210.
24. Banovcin P, Jesenak M, Michnova Z, et al. Factors attributable to the level of exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur J Med Res.* 2009;14(suppl 4):S9–S13.

Artigo 4

Correlação entre fração exalada de óxido nítrico e obesidade em adolescentes asmáticos e não asmáticos

Correlation between exhaled nitric oxide and obesity in asthmatic and non-asthmatic adolescents

ABSTRACT

BACKGROUND: Asthma and obesity are conditions that have common characteristics, with special reference to the inflammatory aspect. Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) is recommended to assess inflammation in asthma.

OBJECTIVE: To evaluate, in asthmatic and non-asthmatic adolescents, association between the degree of inflammation of the lower airways and anthropometric characteristics.

METHODS: Cross-sectional study. We measured, in students of the 8th and 9th grade of a public school, with asthma detected by the ISAAC questionnaire, triceps (TS) and subscapular (SS) skinfold thickness, spirometry and FeNO.

RESULTS: 29 adolescents (16 boys and 13 girls) with asthma (group A) and 18 (11 boys and 7 girls) without asthma (group B) were, respectively: 14.6 (\pm 1.1) and 14.3 (\pm 0.9) years old; 21.9 (\pm 3.6) and 21.5 (\pm 5.1) kg / m² for BMI; 16.3 (\pm 6.2) and 15.3 (\pm 7.5) mm for TS; 12.9 (\pm 5.4) and 11.9 (\pm 6.7) mm for SS; 49 (19.5 / 67.5) and 12.5 (8.7 / 25.7) for FeNO. Nine teenagers from group A and five from group B had obesity. Groups were different only for FeNO (p <0.001). FeNO over 25 ppb was associated with the presence of obesity verified by BMI (p : 0.004), TS (p : 0.04) and SS (p : 0.02), only in group B.

CONCLUSIONS: Inflammation of the lower airways is present in adolescents with asthma regardless anthropometric characteristics and, in adolescents without asthma, it seems to reflect the presence of obesity.

Key words: asthma; obesity; inflammation; nitric oxide.

Introdução

Asma é uma das condições crônicas mais comuns em crianças e adolescentes. É considerada um problema mundial de saúde e, segundo dados do *International Study of Asthma and Allergies in Children* (ISAAC), tem apresentado aumento de sua prevalência que, no Brasil, é elevada e se apresenta em torno de 19%^{1,2,3}.

A inflamação, principal evento na asma, está presente em toda a via aérea e, para sua avaliação, tem recebido destaque a medida de fração exalada de óxido nítrico (FeNO)^{4,5}. Este marcador, capaz de ser quantificado através de método simples e não invasivo, é indicado para diagnóstico e detecção de alterações subclínicas da asma, avaliação de resposta a medicação e identificação de risco de exacerbação da doença. Apresenta associação com outros marcadores inflamatórios e, quando superior a 25 partes por bilhão (ppb), deve ser considerada presença de inflamação eosinofílica em vias aéreas^{6,7,8}.

Coincidindo com o aumento da prevalência da asma, tem ocorrido nas últimas décadas, também entre crianças e adolescentes, aumento da prevalência de obesidade^{9,10}. Essas duas condições clínicas têm, em comum, fatores como os componentes ambiental, genético e inflamatório e, diante disto, tem-se buscado estabelecer relações de causa e efeito para ambas^{9,11,12}.

O presente estudo teve como objetivo investigar, em adolescentes asmáticos e não asmáticos que responderam o questionário ISAAC, a associação entre o grau de inflamação das vias aéreas inferiores e a presença de obesidade.

Metodologia

Trata-se de estudo transversal observacional aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora através do parecer 417.062 de 03/10/2013 do qual participaram adolescentes, alunos de oitavo e nono ano de uma escola pública do município de Juiz de Fora, Minas Gerais. Inicialmente foi aplicado o módulo Asma do questionário ISAAC⁸ e os adolescentes que concordaram em participar, assinando o termo de assentimento, e cujos responsáveis forneceram autorização por escrito, foram submetidos a um protocolo de avaliação:

i) medidas de peso, utilizando-se balança digital portátil (*Britânia Cadence*[®] Modelo BAL150 China), e altura, utilizando-se trena antropométrica 2m (*Cescorf*[®] Porto Alegre, RS, Brasil). Foi estimado o Índice de Massa Corpórea (IMC) e os valores encontrados foram plotados em gráficos de percentis, sendo considerado, conforme critérios da OMS¹³, o percentil 97 para indicar obesidade.

ii) medidas de pregas cutâneas tricipital (PT) e subescapular (PS): expressas em milímetros (mm), foram realizadas com o uso de adipômetro com precisão de 0,5 mm Top Tec[®] (*Cescorf* – Brasil) posicionado a um centímetro de distância entre os dedos polegar e indicador do avaliador, com profundidade correspondente ao ponto médio do diâmetro longitudinal das unhas desses dedos. Os adolescentes permaneceram em posição ereta com os braços pendentes ao lado do corpo. Para PT, a medida foi realizada no ponto médio do braço direito, entre o ponto acromial da escápula e o olecrano da ulna, transversamente ao eixo longitudinal da região posterior do braço (Figura a). Para PS, a medida foi feita num ponto localizado imediatamente abaixo do ângulo inferior da escápula com inclinação de aproximadamente 45° acompanhando a linha natural da pele (Figura b). As medidas foram realizadas após dois segundos de pressão, em triplicata, sendo calculada a média dos resultados¹⁴. A partir dos valores encontrados, foram definidos os percentis, sendo considerados obesos os adolescentes cujo percentil foi maior ou igual a 90¹⁵.

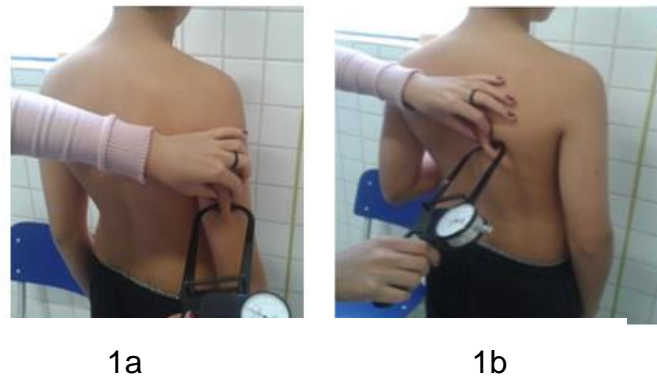


Figura 1: Medida de pregas cutâneas – 1a: prega tricipital (PT); 1b: prega subescapular (PS).

iii) avaliação de função ventilatória através de espirometro portátil *Spirobank USB*® (MIR - Roma, Itália), de acordo com os critérios definidos pela ATS¹⁶ sendo considerados os valores de referência descritos por Knudson¹⁷.

iv) avaliação de inflamação de vias aéreas inferiores através de medida de FeNO com o dispositivo NIOX MINO® (Aerocrine AB; Solna, Suécia). Foi utilizado protocolo definido pelas *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*, sendo considerado o maior valor obtido a partir de dois resultados que não diferissem mais de dez por cento entre si¹⁸.

Para análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 15.0; foi realizada análise descritiva, a distribuição de normalidade verificada através do teste Shapiro Wilk, os testes t de Student e de Mann-Whitney utilizados para comparação de amostras independentes; para verificar associação foram utilizados os testes de correlação de Pearson e de Spearman para variáveis numéricas e o teste Qui Quadrado para variáveis qualitativas. Foi considerado nível de significância em 5% ($\alpha \leq 0,05$).

Resultados

Vinte e nove adolescentes (16 meninos e 13 meninas) com asma detectada através do questionário ISAAC constituíram o grupo A e seus dados foram comparados a um grupo de 18 adolescentes que não tiveram a doença detectada por esse questionário – grupo B - (11 meninos e 7 meninas). A idade, os valores de IMC, das pregas cutâneas tricipital e subescapular, assim como os valores espirométricos dos adolescentes estão descritos, por grupo e por sexo, em termos de média e desvio padrão, na tabela 1. Quanto à espirometria, somente dois adolescentes, ambos do grupo A, apresentaram valores de VEF1 abaixo de oitenta por cento do esperado, evidenciando obstrução de vias aéreas. Não foram encontradas diferenças para as variáveis entre os grupos A e B, ou entre os sexos.

Tabela 1 – Idade, características antropométricas e espirometria dos adolescentes, por grupo e por sexo, em termos de média e desvio padrão.

	Grupo A		Grupo B	
	♂	♀	♂	♀
	n = 16	n = 13	n = 11	n = 7
Idade (anos)	14,6 ± 1,1		14,3 ± 0,9	
	14,7 ± 1,1	14,5 ± 1,1	14,4 ± 1	14,1 ± 0,8
IMC (Kg/m²)	21,9 ± 3,6		21,5 ± 5,1	
	21,8 ± 4,2	21,9 ± 2,7	20,8 ± 4,2	22,6 ± 6,5
PT (mm)	16,3 ± 6,2		15,3 (7,5)	
	14,6 ± 6,8	18,5 ± 4,7	13,3 ± 8,4	18,5 ± 4,8
ps (mm)	12,9 ± 5,4		11,9 ± 6,7	
	12,1 ± 6	13,8 ± 44,7	10,4 ± 6,7	14,2 ± 6,4
CVF%	94,5 ± 11,4		95,6 ± 10,7	
	92,6 ± 9,4	96,9 ± 13,4	90,6 ± 7,6	101,3 ± 11,4
VEF₁%	95,3 ± 10,8		99,3 ± 8,3	
	94,1 ± 11,6	96,8 ± 9,9	97,6 ± 7	101,3 ± 9,7
VEF1/CVF%	101 ± 7,6		104 ± 4,7	
	100,6 ± 7,6	101,5 ± 7,8	106,5 ± 2,8	101,1 ± 4,9

Legenda: A: adolescentes com asma; B: adolescentes sem asma; dp: desvio padrão; n: número de adolescentes; ♂: meninos; ♀: meninas; IMC: índice de massa corporal; PS: prega cutânea subescapular; PT: prega cutânea tricipital; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado médio; %: porcentagem do predito.

Um adolescente (3,4%) do grupo A e quatro (22,2%) de do grupo B apresentaram-se acima do percentil 97 para IMC. Quando levadas em consideração

as avaliações de PT e de PS, nove adolescentes (31%) de do grupo A e cinco (27,8%) do grupo B se apresentaram acima do percentil 90, em cada medida.

No que diz respeito à FeNO (Tabela 2), os valores apresentaram ampla variação e foram significativamente maiores no grupo A, sem apresentarem interferência do sexo ou associação com a função ventilatória.

Tabela 2 – Valores de FeNO por grupo, em termos de mediana, 2º e 4º percentis

	Grupo A (2º/4º)	Grupo B (2º/4º)
FeNO (ppb)	49* (19,5/67,5)	12,5 (8,7/25,7)

*: diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos A (adolescentes com asma) e B (adolescentes sem asma).

A figura 2 apresenta a distribuição desse marcador e destaca o ponto de corte (linha horizontal), com a maioria dos adolescentes do grupo A apresentando valores superiores a 25 ppb, enquanto os do grupo B se encontram abaixo desse valor.

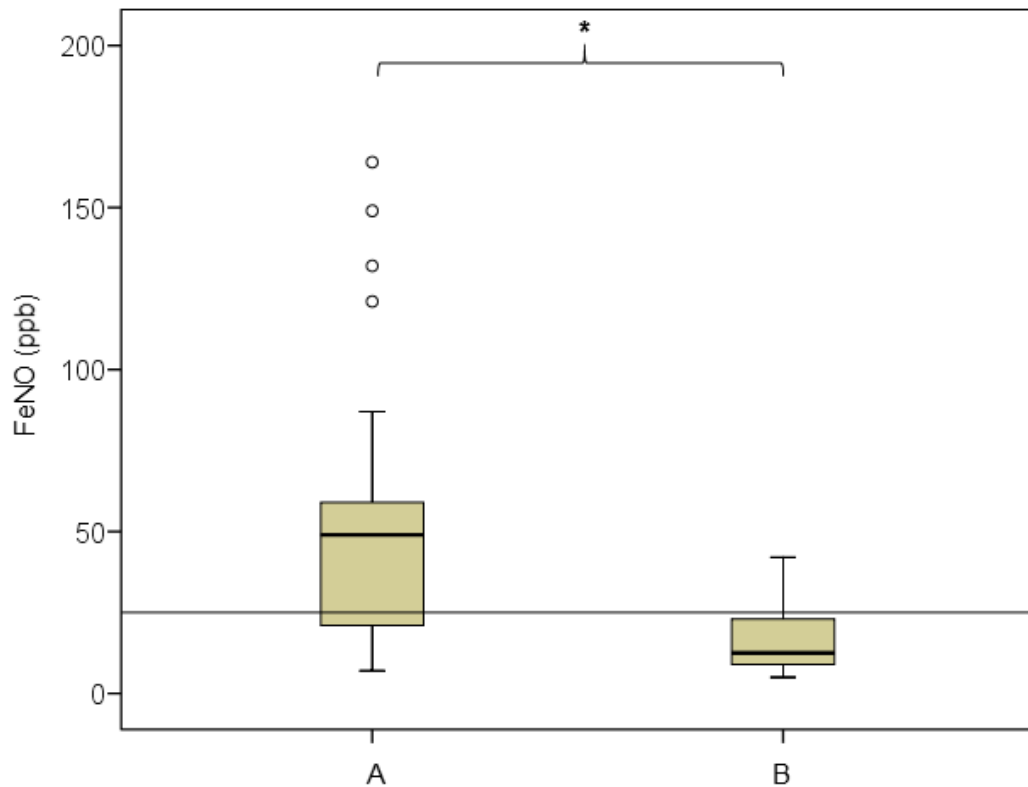


Figura 2: Box plots para valores de FeNO nos grupos A (adolescentes com asma) e B (adolescentes sem asma). A linha horizontal marca o ponto de corte para FeNO em 25 ppb. *: $p < 0,001$.

Por fim, a distribuição dos percentis referentes às três medidas antropométricas utilizadas - IMC, PT e PS - de acordo com os valores de FeNO, para cada adolescente e por grupo é apresentada na figura 3. O teste Qui-Quadrado não mostrou diferenças para frequência de FeNO acima de 25 ppb entre adolescentes obesos e não obesos no grupo A. No entanto, no grupo B, FeNO acima de 25 ppb se mostrou associada à presença de obesidade verificada através do IMC (Índice de Cramér: 0,68; p : 0,004), de PT (Índice de Cramér: 0,47; p : 0,04) e de PS (Índice de Cramér: 0,56; p : 0,02).

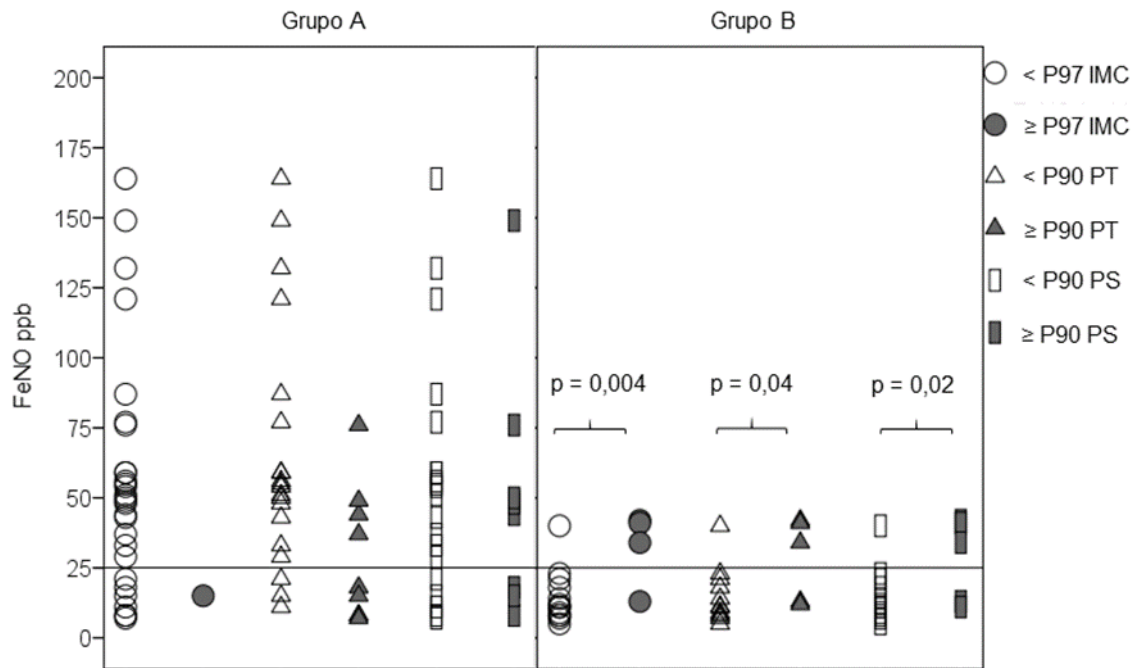


Figura 3: Distribuição dos percentis para IMC, PT e PS de acordo com FeNO, por grupo de adolescentes.

Grupo A: adolescentes com asma; Grupo B: adolescentes sem asma; P98 IMC: percentil 98 para índice de massa corpórea; P90 PT: percentil 90 para prega tricipital; P90 PS: percentil 90 para prega subescapular

Discussão

O presente estudo buscou investigar, em adolescentes asmáticos e não asmáticos, a presença de associação entre inflamação de vias aéreas inferiores medida através da FeNO e obesidade evidenciada através de três indicadores antropométricos: o IMC e as medidas de prega cutânea tricipital e subescapular.

Para detecção de asma foi utilizado o questionário do ISAAC, um grande estudo colaborativo mundial que, desde 1981, buscou monitorar aspectos determinantes e epidemiológicos da asma em crianças e adolescentes através de métodos padronizados¹⁹. Esse instrumento é considerado um instrumento com elevadas sensibilidade e especificidade para detecção da asma, no qual resposta positiva às perguntas sobre ocorrência de sibilos alguma vez na vida ou nos últimos doze meses, assim como o conjunto de diversos fatores evidenciados pela pontuação total são utilizados para a detecção dessa doença²⁰. Os critérios utilizados no presente estudo estão detalhadamente descritos em estudo⁸ prévio de nosso grupo na qual, através das medidas FeNO, também foi validada a utilização desse questionário para o referido diagnóstico.

A inflamação de vias aéreas inferiores é o principal componente fisiopatológico da asma e sua avaliação, em conjunto com a de aspectos clínicos e funcionais, é indicada para o adequado manejo da doença. Embora ainda incipiente na prática clínica, a utilização de medida de FeNO para avaliar a inflamação de vias aéreas apresenta critérios bem definidos⁶ e, em contraste com outros métodos, em sua maioria invasivos, oferece maior praticidade e é bem aceita por pacientes, inclusive crianças. Valores de normalidade para este marcador estão estabelecidos por pontos de corte, sendo que, em adolescentes e adultos, valores inferiores a 25 ppb são considerados baixos, descartando a presença de inflamação eosinofílica, valores acima de 50 ppb evidenciam inflamação e valores intermediários (25 a 50 ppb) devem ser relacionados à sintomatologia clínica^{6,21}. No presente estudo, a maior parte dos adolescentes com asma detectada através do questionário ISAAC (grupo A) apresentou valores de FeNO acima de 25 ppb, evidenciando a presença de inflamação. Por outro lado, neste mesmo grupo, somente dois adolescentes apresentaram estreitamento de vias aéreas detectado por VEF₁ abaixo de 80% do

predito. Esses achados apontam para a possibilidade da função ventilatória de indivíduos com asma se apresentar dentro dos valores de normalidade fora dos períodos de crise, a despeito de presença de inflamação para a qual a avaliação somente de parâmetros clínicos e funcionais, como é o caso da espirometria, não se mostra suficiente²². Sendo assim, embora não tenha sido objetivo do presente estudo, esta constatação reforça a aplicabilidade da medida de FeNO para a detecção de alterações subclínicas de asma^{5,23}.

Apesar de terem etiologias e fenótipos distintos, asma e obesidade apresentam componentes ambientais, funcionais e inflamatórios semelhantes⁹ e a tentativa de compreender o processo de causa e efeito entre ambas tem sido objeto frequente de estudo^{24,25,26,27}. Em estudos populacionais, o IMC é indicado como método simples e eficiente de avaliação do perfil nutricional. No entanto, a utilização de medidas de pregas cutâneas permite a avaliação de distribuição de gordura corporal, sendo que para detecção de adiposidade central é indicada a prega cutânea subescapular e, para avaliação de presença de gordura periférica, a prega cutânea triptial²¹. Levando-se em consideração a adolescência ser um período de mudanças na composição corporal, optou-se, neste estudo, pela utilização das três medidas como critérios para detecção da obesidade. De fato, as medidas de pregas cutâneas (PT e PS) evidenciaram obesidade em um número maior de adolescentes, em comparação com o critério de IMC (Figuras 2 e 3) e, através das três medidas, embora sem significância estatística, obesidade foi mais prevalente entre os meninos, sem diferença de localização entre periférica e central. Diversos^{21,28,29} estudos com adolescentes brasileiros também relatam maior prevalência de adiposidade no sexo masculino, mas o padrão de distribuição de adiposidade corporal se mostra variado, sofrendo influência de diversos fatores como nível de atividade física, hábitos alimentares e características familiares.

A obesidade é reconhecida como doença inflamatória na qual o aumento de tecido adiposo se relaciona com aumento da produção de citocinas pró inflamatórias dentre as quais têm destaque interleucina 6 (IL-6), TNF- α e leptina^{30,31}. IL-6 é uma citocina também produzida no epitélio pulmonar como resposta a estímulos diversos, como alérgenos, vírus e exercício. Já está demonstrado que, em asmáticos, principalmente os não atópicos e os obesos, níveis pulmonares de IL-6 estão diretamente relacionados com o estreitamento das vias aéreas, indicando a relação

desta citocina com a perda progressiva da função pulmonar³². De forma semelhante, TNF- α , produzido e secretado por adipócitos, macrófagos, linfócitos e monócitos, apresenta relação com diversas doenças inflamatórias, incluindo obesidade e asma refratária ao tratamento convencional³³. Quanto à leptina, é um hormônio que exerce papel regulador de energia a partir de ação no controle da ingestão alimentar e que também possui papel regulatório no sistema imune, influenciando a formação outras citocinas inflamatórias, assim como de óxido nítrico³⁴.

No presente estudo, para a maioria dos adolescentes com asma (Grupo A), valores de FeNO se mostraram acima de 25 ppb, sem, no entanto, apresentar associação com presença de obesidade. Diversos autores^{12,26,35} também relataram não encontrar associação entre FeNO e marcadores de obesidade em indivíduos com asma. Na avaliação dos níveis séricos de leptina em indivíduos asmáticos e não asmáticos, com e sem obesidade, têm sido evidenciadas maiores concentrações dessa proteína no grupo de asmáticos obesos, assim como associação com pior controle da asma^{34,36}. Por outro lado, num recente estudo³⁷ foram avaliados os efeitos da perda de peso em pacientes asmáticos obesos e, embora tenham sido constatados, ao final do programa, diminuição dos níveis de leptina e melhor controle da asma, os autores atribuem estes resultados a fatores não relacionados à inflamação de vias aéreas, uma vez que os níveis de FeNO não se modificaram.

A possibilidade de um diferente padrão inflamatório foi levantada por Scott³⁸ et al. que, ao pesquisarem presença de inflamação em vias aéreas através de contagem de neutrófilos e eosinófilos no muco induzido, não verificaram interferência de obesidade em relação a eosinófilos, mas encontraram maior concentração de neutrófilos em indivíduos asmáticos obesos, principalmente mulheres, quando comparados a não obesos. Os autores atribuem parte, pelo menos, da relação entre IMC e porcentagem aumentada de neutrófilos à leptina que, fortemente relacionada à adiposidade no sexo feminino, ao promover a diferenciação de células T-helper tipo 1, estimula a ativação de neutrófilos através de TNF- α . Este efeito inflamatório seria, então, estendido para as vias aéreas.

Por outro lado, no grupo de adolescentes não asmáticos (grupo B), encontramos associação entre obesidade e presença de inflamação eosinofílica (Figura 3). Resultados semelhantes, embora escassos, já foram descritos na

literatura. Chow³⁹ et al. mostraram, em crianças obesas com e sem asma, valores de FeNO significativamente maiores do que os de controles não obesos e Winter-de Groot⁴⁰ et al., em adultos saudáveis, correlação positiva entre IMC e valores de FeNO. No entanto, embora esses autores, reconheçam, na obesidade, a indução de processo inflamatório além do tecido adiposo e a contribuição para a fisiopatologia da asma, o mecanismo de associação com a produção de óxido nítrico na via aérea ainda precisa ser melhor explicado.

Concluimos que a inflamação de vias aéreas inferiores verificada através de níveis elevados de FeNO está presente em adolescentes com asma independentemente das características antropométricas e, em adolescentes sem asma, parece refletir a presença de obesidade. As medidas de FeNO têm indicação comprovada na orientação de corticoterapia inalatória e podem contribuir para o diagnóstico de asma. Novas pesquisas sobre FeNO, em conjunto com marcadores inflamatórios séricos e específicos do muco pulmonar, em estudos com desenho longitudinal, devem ser consideradas para a melhor compreensão da ligação entre obesidade e inflamação.

Referencias

1. Barreto BAP, Solé D. Prevalence of asthma and associated factors in adolescents living in Belem (Amazon region), Para, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42(5):427-432.
2. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand:Global Asthma Network, 2014. Available from: http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.
3. Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(S1):S1-S46.
4. Carvalho RM, Aarestrup FM Processo inflamatório na asma e rinite alérgica. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais*. 2013; 5:22-27.
5. Andrade, CR; Chatkin, J. M.; Camargos, P. A. M. Avaliação do grau de controle clínico, espirométrico e da intensidade do processo inflamatório na asma. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(2):93-100.
6. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–615.
7. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H et al. (2010) Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 138: 682–692. doi: 10.1378/chest.09-2090.
8. Carvalho RM, Aarestrup, BJV, Silva, FRR, Goretti, NC, Aarestrup, FM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma in teenagers. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)*; 2014. 2(1): 28-34.
9. Camilo DF, Ribeiro J.D., Toro A.D.C., Baracat E.C.E., Barros Filho A.A. Obesity and asthma: association or coincidence? *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):6-14.
10. Dutra MC, Arnoni CP, Sousa CA, Lago ERJ, Fronza FCAO, Pagani LG, et al. Relação entre obesidade e asma: uma revisão atualizada. *RevBrasObesNutr e Emagr*. 2009; 3:424-431.
11. Delgado JB, Quirce S. Obesity and Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(6):420-425.
12. Kattan M, Kumar R, Bloomberg G.R., Mitchell H.E., Calatroni A., Gergen P.J., et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:584–592.
13. Butte NF, Garza C, de Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *J Nutr*; 2007; 137:153-57.
14. Lima, JRP et al. Avaliação Antropométrica. In: Jeferson Macedo Vianna; Jefferson da Silva Novaes. (Org.). *Personal training & condicionamento físico em academia*. 3ed. 2009; 1:25-50.

15. Jaworski, M et al. Population-based centile curves for tríceps, subscapular, and abdominal skinfold thicknesses em Polish children and adolescents – the OLAF study. *Eur J Pediatr.* 2012; 17:1215-21.
16. American Thoracic Society. Standardization of spirometry – update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
17. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(6):725-34.
18. American Thoracic Society, European Respiratory Society. 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(8):912-30.
19. Solé D, Naspitz C. Epidemiologia da asma: Estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Rev. bras. alerg. imunopatol* 2009;21(2):38-45.
20. Solé D et al. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) – Fase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5):341-6.
21. Duquia RP et al. Epidemiology of elevated tricipital and subscapular skinfolds in adolescentes. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro,* 24(1):113-121, jan, 2008.
22. Jentsch et al. Óxido nítrico em criança com asma persistente. *J. Pediatr. (Rio J).* 2006; 82(3):193-196.
23. Vega-Briceno, LE; Sanchez, I. Uso do óxido nítrico em crianças com asma persistente. *J. Pediatr. (Rio J).* 2006; 82(3):168-170.
24. Han Y, Forno E, Celedón JC. Adiposity, Fractional Exhaled Nitric Oxide and Asthma in U.S. Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014;190(1):32-39.
25. Lang, JE, Hossain, MJ, Lima, J. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:886–93.
26. Sutherland ER, et al. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1328–1334.
27. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J. Appl. Physiol.* 2010;108:729–34.
28. Gordia AP, Quadros TMB, Campos W. Avaliação do excesso de gordura corporal em adolescentes: utilização de diferentes indicadores antro-pométricos. *Acta Sci Health Sci.* 2011; 33(1):51-7.
29. Silva D et al . Obesidade abdominal e fatores associados em adolescentes: comparação de duas regiões brasileiras diferentes economicamente. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012; 56(5):291-99.

30. Sippel C. et al. Inflammatory processes of obesity. *Revista de Atenção à Saúde*. 2014;12(42):48-56.
31. Wang C. Obesity, inflammation, and lung injury (OILI): the good. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:1-15.
32. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1281–90.
33. Berry M, et al. TNF- α in asthma. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2007;7,279–82.
34. Youssef, D al . Influência da leptina no equilíbrio Th1/Th2 em crianças asmáticas obesas. *J. bras. pneumol*.2013; 39(5):562-68.
35. Verhulst SL et al. Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents. *Chest*. 2008;134:1169–75.
36. Loureiro C et al. Valores de resistina, adiponectina e leptina em doentes com asma e excesso de peso. *Rev Port Imunoalergologia*. 2012; 12(2):121-8.
37. Dias-Junior SA, Reis M, Carvalho-Pinto RM, et al. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(5):1368–77.
38. Scott HA, et al. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):594-602.
39. Chow JS, et al. Airway inflammatory and spirometric measurements in obese children. *Hong Kong Med J*. 2009;15(5):346-352.
40. De Winter-de Groot KM, Van der Ent CK, Prins I, Tersmette JM, Uiterwaal CSPM. Exhaled nitric oxide: the missing link between asthma and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:419-20.

6. Considerações finais

O presente estudo evidenciou aspectos relevantes, ainda pouco abordados na literatura. Os resultados mostraram que, na asma detectada pelo questionário ISAAC, o grau de inflamação das vias aéreas inferiores, avaliado através da FeNO, é elevado, reforçando a capacidade deste marcador para o diagnóstico de asma. Foi mostrada, ainda, a existência de correlação inversa de FeNO com o controle da asma e a qualidade de vida dos adolescentes, evidenciando sua capacidade para prever repercussões funcionais da asma. Além disso, com as novas análises realizadas a partir da pesquisa de atopia pelo *Prick Test*, a capacidade diagnóstica da FeNO para asma, principalmente nos pacientes com reação positiva para aeroalérgenos, foi reforçada.

Por fim, verificou-se ainda, em adolescentes asmáticos, que a inflamação de vias aéreas inferiores, avaliada através dos níveis elevados de FeNO, não sofre influência da presença de obesidade. Por outro lado, adolescentes sem asma e obesos apresentam FeNO elevada, indicando que a obesidade induz o desenvolvimento de inflamação não só no tecido adiposo, como em vias aéreas inferiores, mesmo na ausência de doença respiratória. Esta constatação, embora já relatada na literatura, ainda precisa ser melhor elucidada, fato que aponta para a necessidade de realização de novos estudos que permitam uma compreensão mais abrangente do processo inflamatório destas doenças.

Referências

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. *Imunologia Básica: funções e distúrbios do sistema imunológico*. 2ª ed. **Elsevier**, Rio de Janeiro. 2007.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate. **Am J Respir Crit Care Med**. [s.i.], p. 811-813. abr. 2006.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. 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**, [s.i.], v. 171, n. 8, p.912-930, 15 abr. 2005. American Thoracic Society. DOI: 10.1164/rccm.200406-710st.

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—1999. *Am J Respir Crit Care Med*. [s.i.], p. 2104-2117. dez. 1999. Disponível em: <<https://www.thoracic.org/statements/resources/archive/2104.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2015..

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med*, [s.i.], v. 166, n. 4, p.518-624, 15 ago. 2002. American Thoracic Society. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/ATS. ATS Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate. **Proc Am Thorac Soc**. v.3, p. 131–45, 2006.

ANDRADE, C R; CHATKIN, J M; CAMARGOS, P A M. Avaliação do grau de controle clínico, espirométrico e da intensidade do processo inflamatório na asma. **J. Pediatr**.. Rio de Janeiro, v. 86, n. 2, p. 93-100. mar. 2010.

ASHER, M I et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. **European Respiratory Journal**. Paris, v. 8, n. 3, p. 483-491. mar. 1995.

BARNES, P J; BELVISI, M G. Nitric oxide and lung disease. **Thorax**. p. 1034-1043. out. 1993.

BERGERON, C; TULIC, M K; HAMID, Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. **Canadian Respiratory Journal: Journal Of The Canadian Thoracic Society**. Ottawa, p. 85-93. jul. 2010.

BERNSTEIN, L et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. **Annals Of Allergy, Asthma & Immunology**. p. 1-148. mar. 2008. Disponível em: <<https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF Documents/Practice and Parameters/allergydiagnostictesting.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015

BOUSQUET, J; CAUWENBERGE, P V; KHALTAEV, N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **J Allergy Clin Immunol**.Denver, v. 108, p. 147-334. nov. 2001.

BOUSQUET, J. et al. **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma**. 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x/epdf>>. Acesso em: 26 ago. 2015.

BROZEK, J L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. **J Allergy Clin Immunol**.Denver, p. 466-476. set. 2010. Disponível em: <[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)01057-2/pdf](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)01057-2/pdf)>. Acesso em: 26 ago. 2015.

CAMELO-NUNES, I C.; SOLÉ, Dirceu. Alergia a baratas: fator de risco para asma de maior gravidade. **J. Pediatr**. Rio de Janeiro [s.l.], v. 82, n. 5, p.398-400, 2006. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0021-75572006000600016.

CAMILO, Daniella Fernandes et al. Obesidade e asma: associação ou coincidência?. **J. Pediatr**. (rio J.), [s.l.], v. 86, n. 1, p.6-14, 2010. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0021-75572010000100003. 24.

CAMPOS, H S. Asthma: its origins, inflammatory mechanisms and the role of the corticosteroid. **Rev. Bras. Pneumol. Sanit.**.Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 46-60. dez. 2007.

CASTRO, L K K; A C NETO,; F FILHO, O F. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico em escolares de 6 e 7 anos na cidade de Londrina (PR). **J. Bras. Pneumol**. São Paulo, v. 36, n. 3, p. 286-292. maio 2010.

CHATKIN, J M et al. Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. **J. Bras Pneumol**. São Paulo, v. 65, p. 36-43. jan. 2000.

CHATKIN, M N et al. Asthma and lung function in a birth cohort at 6-7 years of age in southern Brazil. **J. Bras. Pneumol**.São Paulo, v. 34, nn. 10, p. 764-771. out. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n10/v34n10a03.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2015.

CHIRON, R. et al. Impact of asthma control in children: association with FeNO. **Journal of Asthma**. v.47, n.6, p. 604-608, ago. 2010.

CHOW et al. Airway inflammatory and spirometric measurements in obese children. **Hong Kong Med J**, Hong Kong, v. 15, n. 5, p.346-352, out. 2009.

CIPRAND, G; TOSCA, M A; CAPASSO, M. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperreactivity. **Journal Of Asthma**. Providence, v. 47, n. 10, p. 1142-1147. nov. 2010.

CLOUTIER, M M et al. Asthma outcomes: composite scores of asthma control. **J Allergy Clin Immunol**. Denver, v. 129, n. 3, p. 24-33. mar. 2012.

CONSTANT, C et al. Rastreio de patologia respiratória em crianças em idade escolar com o uso de espirometria portátil. **J. Pediatr**. Rio de Janeiro, v. 87, nn. 2, p. 123-130. mar. 2011.

- CONSTANTINO, G T L; M JÚNIOR, J F. Remodelamento das vias aéreas inferiores e superiores. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. Belo Horizonte, v. 75, n. 1, p. 151-156. fev. 2009.
- CRUZ, A A et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. **J Bras Pneumol**. São Paulo, p. 1-46. abr. 2012. Disponível em: <<http://www.orlandopereira.com.br/clipping/Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2015.
- DAHER, S et al. Diagnóstico em Doenças Alérgicas Mediadas por IgE. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**. São Paulo, v. 32, n. 1, p. 3-8. 2009.
- DELA BIANCA, A C et al. Spirometric evaluation of asthmatic children and adolescents followed in specialized out-patient clinic. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**. São Paulo, v. 28, n. 3, p. 161-165. ago. 2005.
- DELGADO, J; BARRANCO, P; QUIRCE, S. Obesity and Asthma. **J Investig Allergol Clin Immunol**, Pamplona, v. 18, n. 6, p.420-425, nov. 2008.
- DIAS-JUNIOR, C A; ASSIS-CAU, S B A; TANUS-SANTOS, J E. Papel do óxido nítrico na regulação da circulação pulmonar: implicações fisiológicas, fisiopatológicas e terapêuticas. **J Bras Pneumol**. São Paulo, v. 34, n. 6, p. 412-419. jan. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n6/v34n6a12.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015.
- DUTRA, C M et al. Relação entre Obesidade e Asma: Uma Revisão Atualizada. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 3, n. 17, p.424-431, set. 2009.
- DWEIK, R. A. et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. **Am J Respir Crit Care Med**, [s.l.], v. 184, n. 5, p.602-615, set. 2011. American Thoracic Society. DOI: 10.1164/rccm.9120-11st.
- ESTEVES, P C et al. Validação do questionário do ISAAC para rinite alérgica perene e sazonal (polinose) em Curitiba. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 22, n. 4, p.106-113, jul. 1999
- FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Rev. Assoc. Med. Bras**. São Paulo, v. 46, n. 3, p. 265-271. jul. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302000000300012&script=sci_arttext>. Acesso em: 28 ago. 2015.
- FORTE, W C N et al. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata com o evoluir da idade. **J. Pediatr.**. Rio de Janeiro, v. 77, n. 2, p. 112-118. mar. 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v77n2/v77n2a11.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015.
- GALLI, S; TSAI, M M; PILIPONSKY, A M. The development of allergic inflammation. **Nature**. V. 454, p. 445-454. jul. 2008.

GERALDES, L; TODO-BOM, A; LOUREIRO, C. Avaliação da inflamação das vias aéreas. Vias áreas superiores e compartimento broncopulmonar. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. Portugal, v. 15, n. 3, p. 443-460. maio 2009.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **A POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION**. 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_2015.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2015.

GLOBAL ASTHMA NETWORK. **The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014**. Disponível em: <http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2015.

GLOBAL INICIATIVE FOR ASTHMA (GINA). [<http://www.ginasthma.org/>]. http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Pocket_2010a.pdf. Acesso: 29/08/2011.

GODINHO, R et al. Frequency of positive skin tests for airborne allergic agents. **Rev Bras Otorrinolaringol**, Belo Horizonte, v. 69, n. 6, p.824-828, nov. 2003. Bimestral.

GROOT, E P. de et al. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. **Thorax**, [s.l.], v. 67, n. 7, p.582-587, 2 jan. 2012. BMJ. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201168.

GROOT, Karin M. de Winter–de et al. Exhaled nitric oxide: The missing link between asthma and obesity?. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 115, n. 2, p.419-420, fev. 2005. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.025. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0091674904030994?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 29 ago. 2015.

IBIAPINA, C C et al. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. **J Bras Pneumol**. São Paulo, v. 34, n. 4, p. 230-240. abr. 2008. Disponível em: <file:///C:/Users/Carol/Downloads/2008_34_4_8_portugues.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2015.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC **Manual 2nd** ed. 1993; Aukland (NZ)/Müster (FRG)

IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v.32, n.7, p.447- 474, 2006.

JAWORSKI, M et al. Population-based centile curves for triceps, subscapular, and abdominal skinfold thicknesses in Polish children and adolescents—the OLAF study. **European Journal Of Pediatrics**. Itália, p. 1215-1221. fev. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00431-012-1717-5#page-1>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

JENKINS, A M et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. **BMJ**. Inglaterra, v. 309, p. 90-93. jul. 1994.

JENTZSCH, N S et al. Nitric oxide in children with persistent asthma. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro, v. 10, p. 193-196. maio 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300007&script=sci_arttext>. Acesso em: 27 ago. 2015.

JOHANSSON, S.g.o et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 113, n. 5, p.832-836, maio 2004. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0091674904009303?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

JONG, A B et al. Normal lung function in children with mild to moderate persistent asthma well controlled by inhaled corticosteroids. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**. Denver, v. 118, n. 1, p. 280-282. jul. 2006.

JUNIPER, e F et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. **Thorax**. v. 47, p. 76-83. 1992. Disponível em: <<http://thorax.bmj.com/content/47/2/76.full.pdf+html>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

JUNIPER, E F et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. **European Respiratory Journal**. Paris, v. 14, p. 902-907. out. 1999.

JUNIPER, e F et al. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. **European Respiratory Journal**. Paris, v. 14, p. 1410-1416. jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ersj.org.uk/content/36/6/1410.full.pdf+html>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

KATTAN, Meyer et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 125, n. 3, p.584-592, mar. 2010. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.053. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0091674910002058?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 29 ago. 2015.

KHARITONOV, S A et al. Exhaled aNd nasal nitric oxide measurements: recommendation. The European Respiratry Society Task Force. **European Respiratory Journal**. Essen, v. 10, p. 1683-1693. fev. 1997. Disponível em: <<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.320.1574&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

KNUDSON, R J et al. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging 1–3. **American Review Of Respiratory Disease**. Eua, v. 127, n. 6, p. 725-734. jun. 1983. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1983.127.6.725#.Vd8OVflVikohttp://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1983.127.6.725#.Vd8OVflViko>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

LLANO, Luis Alejandro Pérez de. Nitric Oxide (NO) in Managing Asthma. *Archivos de Bronconeumología (english Edition)*, [s.l.], v. 48, n. 2, p.35-36, fev. 2012. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.arbr.2011.01.009.

LAPA e SILVA J R. Inflamação crônica na asma brônquica. **Pulmão**. S1, p. s2-s7. 2008.

LEITE, M et al. Avaliação do questionário de controle da asma validado para uso no Brasil. **J Bras Pneumol**. São Paulo, v. 34, n. 10, p. 756-763. fev. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n10/v34n10a02.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

LIMA, R G et al. PREVALENCE OF ASTHMA, RHINITIS AND ECZEMA IN 6 - 7 YEARS OLD STUDENTS FROM THE WESTERN DISTRICTS OF SÃO PAULO CITY, USING THE STANDARDIZED QUESTIONNAIRE OF THE "INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD" (ISAAC)-PHASE IIIB. **Clinical Sciences**, Londres, v. 62, n. 3, p.225-234, 2007.

LIMA, J R P et al (Org.). **Personal training & condicionamento físico em academia**. Rio de Janeiro: Shape, 2009.

LUNA, M F G; ALMEIDA, P C; SILVA, M G C. Prevalência de asma em adolescentes na cidade de Fortaleza, CE. **J Bras Pneumol**. São Paulo, v. 35, n. 11, p. 1060-1067. jul. 2009.

MALUCELLI, M et al. Accuracy of pulmonary function test in pediatric and adolescent asthma classification. **Rev. Bras. Alergia Imunopatol.**, São Paulo, v. 30, n. 1, p.27-31, fev. 2007.

MARTINS, P et al. The clinical use of exhaled nitric oxide in wheezing children. **Revista Portuguesa de Pneumologia**.Portugal, v. 14, n. 2, p. 195-218. mar. 2008.

NASPITZ, C K et al. Sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em crianças brasileiras atópicas, pela determinação in vitro de IgE total e específica-Projeto Alergia (PROAL). **J. Pediatr**. Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, p. 203-210. mar. 2004.

NOGUEIRA, K T; SILVA, J R L; LOPES, C S. Qualidade de vida em adolescentes asmáticos: avaliação da gravidade da asma, comorbidade e estilo de vida. **J. Pediatr**. Rio de Janeiro, v. 85, n. 6, p. 523-530. nov. 2009. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/09-85-06-523/port.asp>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

OLAGUIBEL, J M et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. **Respiratory Research**. Londres, v. 13, n. 50, p. 1-10. jun. 2012. Disponível em: <<http://www.respiratory-research.com/content/pdf/1465-9921-13-50.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

OLIVEIRA, D C; RIZZO, J A; SARINHO, S C. Asthma and cardiovascular diseases. **Rev Bras Clin Med**, São Paulo, v. 9, n. 1, p.62-66, jan./fev. 2011. Trimestral.

OSWALD, H et al. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. **BMJ**. Inglaterra, v. 309, p. 95-96. jul. 1994.

- PASTORINO, A C et al. Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres. **Allergologia Et Immunopathologia**. Madrid, v. 36, n. 1, p. 9-16. fev. 2008.
- PAWANKAR, R et al. **The WAO White Book on Allergy** (Update. 2013). World Allergy Organization, 2013.
- PEREIRA, C A C; NEDER, J A. Diretrizes para testes de função pulmonar. **J Bras Pneumol**. São Paulo, v. 28, p. 1-238. maio 2002.
- PORTER, P C. et al. Seeking common pathophysiology in asthma, atopy and sinusitis. **Trends In Immunology**, [s.l.], v. 32, n. 2, p.43-49, fev. 2011. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.it.2010.11.007. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S1471490610001687?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 28 ago. 2015.
- PRADO, C M et al. Effects of Nitric Oxide Synthases in Chronic Allergic Airway Inflammation and Remodeling. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**. p. 457-465. out. 2006.
- PRADO, O S et al. Concordancia entre dos dispositivos de medida de óxido nítrico exhalado. **Anales de Pediatría**. v. 35, p. 572-577. dez. 2007.
- RENSEN, L J V et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. **Thorax**, v. 54, p. 403-408. jan. 1999.
- RODRIGUES, C et al. Rinite alérgica e doenças associadas. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, Portugal, v. 15, n. 5, p.891-898, set. 2009. Bimestral.
- ROSARIO FILHO, N A et al. Cockroach sensitization in asthmatic children: relationship to asthma severity. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 22, n. 5, p.151-155, set. 1999.
- ROUHOS, A et al. Repeatability of exhaled nitric oxide measurements in patients with COPD. **Clinical Physiology And Functional Imaging**. v. 31, n. 1, p. 26-31. set. 2011.
- ROXO, J P F. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. **J. Bras. Pneumol**. São Paulo, v. 36, n. 2, p. 156-166. nov. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n2/v36n2a02>>. Acesso em: 27 ago. 2015.
- SANTOS, A B R et al. Cockroach allergens and asthma in Brazil: identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. **J Allergy Clin Immunol.** Denver, v. 104, p. 329-337. ago. 1999.
- SARINHO, E et al. Sensibilização aos ácaros domésticos em crianças atópicas e não-atópicas de Recife, PE, Brasil. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* v. 23, n. 3, p. 105-110. 2000.
- SARDON-PRADO O et al. Concordancia entre dos dispositivos de medida de óxido nítrico exhalado. **Anales de Pediatría**, 2007, v. 67, n. 6, p. 572-577.

SCALA, C S K; NASPITZ, C K; SOLÉ, D. Adaptação e validação do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-A) em crianças e adolescentes brasileiros com asma. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro, v. 81, n. 1, p. 54-60. jan. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v81n1/v81n1a11.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

SEIDL, E M F; ZANNON, C M L C. Quality of life and health: conceptual and methodological issues. **Cad. Saúde Pública.** Rio de Janeiro, p. 580-588. mar. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2004000200027&script=sci_arttext>. Acesso em: 28 ago. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. **J. Bras. Pneumol.** São Paulo, v. 29, n. 5, p. 447-474. jan. 2006.

SOLÉ, D. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): what have we learned? **J. Bras. Pneumol.** São Paulo, v. 31, n. 2, p. 93-94. mar. 2005.

SOLÉ, D et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. **J Investig Allergol Clin Immunol**, Denver, v.8, p.376-38. 1998.

SOLÉ, D et al. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC): fase 3. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p. 341-346. set. 2006.

SOLÉ, D et al. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 32, n. 1, p.114-125. 2014.

SOUZA, P G; SANT'ANNA, C C. Qualidade de vida na asma pediátrica: revisão da literatura. **Rev Paul Pediatr.** São Paulo, v. 29, n. 4, p. 640-644. maio 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpp/v29n4/26.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

STRUBEN, V M D et al. Nasal nitric oxide and nasal allergy. **Allergy**, v. 61, p. 665-670. jun. 2006.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Social Science & Medicine.** Chicago, p. 1403-1409. nov. 1995.

VANNA, A T et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. **Pediatric Allergy And Immunology.** Baltimore, v. 12, p. 95-101. abr. 2011.

WALLACE, J L. Nitric oxide as a regulator of inflammatory processes. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, v. 100, p. 5-9. mar. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762005000900002&script=sci_arttext&lng=es>. Acesso em: 28 ago. 2015.

WANDALSEN, N F et al. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. **J Bras Pneumol**. São Paulo, v. 35, n. 3, p. 199-205. ago. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n3/v35n3a02.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

WILD, L B et al. Pulmonary function tests in asthmatic children and adolescents: Comparison between a microspirometer and a conventional spirometer. **J Bras Pneumol**. São Paulo, v. 31, n. 2, p. 97-102. mar. 2005.

YAMADA, e et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. **Journal Of Investigational Allergology & Clinical Immunology**. Pamplona, v. 12, p. 34-41. 2002.

Eu,, **NÃO** autorizo
que meu(minha) filho(a)
da turma responda aos questionários acima citados.

Assinatura:

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre esclarecido – TCLE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

FACULDADE DE FISIOTERAPIA – UFJF

Pesquisador Responsável: Rosa Maria de Carvalho

Endereço: Faculdade de Fisioterapia, CCS, UFJF

CEP: 36036-900 – Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 2102 3843 / 88002352

E-mail: rosacarvalho@yahoo.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “**Rinite e asma em escolares: avaliação de óxido nítrico exalado, níveis de controle e repercussões funcionais**”. Neste estudo pretendemos pesquisar a presença de sinais e sintomas de asma e rinite e, quando presentes, avaliar as repercussões dessas patologias nas condições dos músculos respiratórios e no tipo de respiração; além disso queremos testar a utilização da avaliação de medida do óxido nítrico exalado como um recurso simples de avaliação da gravidade de asma e rinite.

O motivo que nos leva a estudar este tema é a expectativa de que os resultados contribuam para a compreensão dessas doenças, seu controle e tratamento.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos de avaliação:

- Aplicação de dois questionários compostos por perguntas simples sobre a presença de sintomas de asma e rinite, para verificação dos escolares que apresentam pelo menos uma dessas patologias;

Aos escolares que apresentarem pelo menos uma dessas patologias – asma e rinite - serão aplicados outros questionários para avaliação de condições gerais de saúde, detecção de respiração oral e controle de asma e rinite. Além disso serão medidos peso e altura, sendo também realizados os seguintes testes:

a) prova de função pulmonar através da realização de inspirações e expirações máximas e forçadas num bocal conectado a um micro-computador, para avaliar quantidade e velocidade de ar que entra e sai dos pulmões;

b) avaliação da força muscular respiratória através da realização de um esforço máximo na inspiração e na expiração em bocal conectado a aparelho que mede as pressões máximas atingidas;

c) avaliação da quantidade de óxido nítrico exalado, através de um teste simples de soprar em um bocal conectado a um aparelho;

c') avaliação da qualidade de vida através de questionário e avaliação do estado nutricional através de medida de prega cutânea;

d) teste de alergia, onde serão colocadas na pele gotas de substâncias capazes de produzir reações alérgicas, sendo feitos pequenos “arranhões” e então observadas as reações. Dessa forma é possível detectar as substâncias a que as crianças apresentam alergia, contribuindo para o tratamento da asma e da rinite. Essas reações na pele não trazerem maiores riscos e todo o teste é realizado e acompanhado por profissional médico.

A pesquisa da forma que será realizada é classificada como de risco mínimo ao indivíduo (risco este compatível ao que pode ocorrer todos os dias quando, por exemplo, saímos de casa). Caso estes ocorram serão ressarcidos pelos pesquisadores responsáveis. Quanto aos benefícios espera-se que, a partir da detecção de asma e rinite, assim como das complicações que essas patologias podem trazer, o tratamento possa ser mais eficazmente oferecido.

Para participar deste estudo seu(sua) filho(a) ou você não terão nenhum custo, nem receberão qualquer vantagem financeira. Vocês serão esclarecidos(as) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estarão livres para participar ou recusarem-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo e a identidade sua e de seu(sua) filho(a) não será exposta a qualquer tipo de divulgação.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique a participação de seu(sua) filho(a) não será liberado sem a sua permissão.

O(A) Sr(a) e seu(sua) filho(a) não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Serviço de Fisioterapia HU/CAS/UFJF e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

APÊNDICE C – Termo de Assentimento

TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “**Rinite e asma em escolares: avaliação de óxido nítrico exalado, níveis de controle e repercussões funcionais**”. Neste estudo pretendemos pesquisar a presença de sinais e sintomas de asma e rinite e, quando presentes, avaliar as repercussões dessas patologias nas condições dos músculos respiratórios e no tipo de respiração; além disso queremos testar a utilização da avaliação de medida do óxido nítrico exalado como um recurso simples de avaliação da gravidade de asma e rinite.

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é a expectativa de que os resultados contribuam para a compreensão dessas doenças, seu controle e tratamento.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos:

- Aplicação de dois questionários compostos por perguntas simples sobre a presença de sintomas de asma e rinite.

Caso você apresente asma ou rinite, serão aplicados outros questionários para avaliação de presença de respiração bucal e controle de asma e rinite. Além disso serão medidos peso e altura, sendo também realizados os seguintes testes:

a) prova de função pulmonar através da realização de inspirações e expirações máximas e forçadas num bocal conectado a um micro-computador, para avaliar quantidade e velocidade de ar que entra e sai dos pulmões;

b) avaliação da força muscular respiratória através da realização de um esforço máximo na inspiração e na expiração em bocal conectado a aparelho que mede as pressões máximas atingidas;

c) avaliação da quantidade de óxido nítrico exalado, através de um teste simples de soprar em um bocal conectado a um aparelho;

d) teste de alergia, onde serão colocadas na pele gotas de substâncias capazes de produzir reações alérgicas, sendo feitos pequenos “arranhões” e então observadas as reações. Dessa forma é possível detectar as substâncias a que você apresenta alergia, contribuindo para o tratamento da asma e da rinite. Essas reações na pele não trazerem maiores riscos e todo o teste é realizado e acompanhado por profissional médico.

e) avaliação de qualidade de vida através de questionário;

f) avaliação de prega cutânea.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. A pesquisa da forma que será realizada é classificada como de risco mínimo ao indivíduo (risco este compatível ao que pode ocorrer todos os dias quando, por exemplo, saímos de casa). Apesar disso, você tem

assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20____ .

Assinatura do(a) menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - UFJF
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA / CAMPUS UNIVERSITÁRIO DA UFJF
JUIZ DE FORA (MG) - CEP: 36036-900
FONE: (32) 2102-3788 / E-MAIL: cep.propesq@ufjf.edu.br

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: ROSA MARIA DE CARVALHO
ENDEREÇO: FACULDADE DE FISIOTERAPIA – CENTRO DE CIENCIAS DA SAUDE - UFJF
JUIZ DE FORA (MG) - CEP: 36036-900
FONE: (32) 2102 3843 / E-MAIL: ROSACARVALHOJF@YAHOO.COM.BR

APÊNDICE D - Formulário para registro de dados

Escola:				Data aval.:			
Nome:				Nasc:		Idade:	
Turma:	A	R	A/R	Prick	*	*	*
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Nível de controle				Test	*	*	*
QV							
Total:	Sintomas:		Limit. Física:		Aspectos Emoc:		
Altura:		Peso:		IMC:			
Cintura:		Quadril:		C/Q:			
PREGA CUTANEA							
Tricipital		Bicipital		Subescapular		Suprailíaca	
ESPIROMETRIA							
	CVF	VEF1	VEF1/CVF	PFE	FEF25-75	VVM	
R							
R%							
MANOVACUOMETRIA							
Pi 1:		Pi 2:		Pi 3:			
Pe 1:		Pe 2:		Pe 3:			
FeNO							
1:		2:		3:			
nNO							
1:		2:		3:			

Nome:		Escola/turma:	
Faz acompanhamento médico regular			
para asma?	Sim Não	para rinite?	Sim Não
outros?		Sim	Não
Nome do(s) médico(s)			
Medicamentos por via oral:			
Medicamentos spray:			
Nebulização:			
Outros medicamentos:			
Pratica esporte? Sim Não			
Qual?			
Frequência semanal: 1x <input type="radio"/> 2x <input type="radio"/> 3x <input type="radio"/> 4x <input type="radio"/> 5x ou mais <input type="radio"/>			
Animais domésticos:		Sim	Não
Fuma?		Sim	Não
		n./dia	

ANEXO AQuestionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC
Módulo Asma

Nome do responsável:.....

Escola:.....Turma:.....

Seu nome:.....

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

Data de hoje: / /

1. Alguma vez no passado você teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não

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

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

() Sim () Não

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

() Nenhuma crise () 1 a 3 crises () 4 a 12 crises () mais de 12 crises

4. Nos últimos 12 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 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 meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?

() Sim () Não

8. Nos últimos 12 meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

() Sim () Não

ANEXO BQuestionário padrão do International Study of Asthma and Allergies in Childhood –
ISAAC

Módulo Rinite

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

Nome do responsável:.....

Escola:.....Turma:.....

Seu nome:.....

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

Data de hoje: / /

1) Alguma vez na vida você teve problemas 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 meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?

() Sim () Não Se a resposta foi não, passe para a questão 6.

3) Nos últimos 12 meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

() Sim () Não

4) Em qual dos últimos 12 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 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

ANEXO C

QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA (ACQ)

PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL

© 2000
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Para maiores informações

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham
West Sussex
PO18 8NA, UK
Telephone: + 44 (0) 1243 572124
Fax: + 44 (0) 1243 573880
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: www.qoltech.co.uk

This translation has been made possible through a
grant from PFIZER.
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior translators: Marcos Bosi Ferraz, Marcia
and Emilio Pizzichini

© O questionário sobre controle da asma tem direito autoral. Ele não pode ser alterado, vendido (papel ou eletrônico), traduzido ou adaptado para outro meio sem permissão de Elizabeth Juniper.

DECEMBER 2000

QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA © (PORTUGUESE FOR BRAZIL) IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE _____
 DATA: _____

Página 1 de 2

Por favor responda as questões de 1 a 6.

Circule o número da resposta que melhor descreve como você tem estado durante os últimos sete dias.

- | | |
|---|--|
| 1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente você se acordou, por causa de sua asma , durante a noite? | 0 Nunca
1 Quase nunca
2 Poucas vezes
3 Várias vezes
4 Muitas vezes
5 Muitíssimas vezes
6 Incapaz de dormir devido a asma |
| 2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram os seus sintomas da asma, quando você se acordou pela manhã? | 0 Sem sintomas
1 Sintomas muito leves
2 Sintomas leves
3 Sintomas moderados
4 Sintomas um tanto graves
5 Sintomas graves
6 Sintomas muito graves |
| 3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitado você tem estado em suas atividades por causa de sua asma? | 0 Nada limitado
1 Muito pouco limitado
2 Pouco limitado
3 Moderadamente limitado
4 Muito limitado
5 Extremamente limitado
6 Totalmente limitado |
| 4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma? | 0 Nenhuma
1 Muito pouca
2 Alguma
3 Moderada
4 Bastante
5 Muita
6 Muitíssima |

QUESTIONÁRIO SOBRE CONTROLE DA ASMA © (PORTUGUESE FOR BRAZIL) IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE _____
 DATA: _____

Página 2 de 2

5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve **chiado**?
- | | |
|---|----------------|
| 0 | Nunca |
| 1 | Quase nunca |
| 2 | Pouco tempo |
| 3 | Algum tempo |
| 4 | Bastante tempo |
| 5 | Quase sempre |
| 6 | Sempre |
6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos **jatos/inalações de sua bombinha de broncodilatador de curta-ação** (ex: Aerolin/Bricanyl) você usou por dia?
(Se você não tiver certeza em como responder esta questão, por favor, solicite auxílio)*
- | | |
|---|--|
| 0 | Nenhum (a) |
| 1 | 1 - 2 bombadas/inalações na maioria dos dias |
| 2 | 3 - 4 bombadas/inalações na maioria dos dias |
| 3 | 5 - 8 bombadas/inalações na maioria dos dias |
| 4 | 9 - 12 bombadas/inalações na maioria dos dias |
| 5 | 13 - 16 bombadas/inalações na maioria dos dias |
| 6 | Mais que 16 bombadas/inalações na maioria dos dias |

Para ser completado por um membro da equipe clínica

7. VEF₁ pre-broncodilatador 0 > 95% predito
 1 95 - 90%
 VEF₁ predito 2 89 - 80%
 3 79 - 70%
 VEF₁ % predito 4 69 - 60%
 (Anotar os valores obtidos nas linhas 5 59 - 50%
 pontilhadas e o valor do VEF₁ % predito 6 < 50% predito
 na coluna ao lado)

ANEXO D

QUESTIONÁRIO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA NA ASMA PEDIÁTRICA

O QUESTIONÁRIO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA NA ASMA PEDIÁTRICA FOI TESTADO E VALIDADO UTILIZANDO O VOCABULÁRIO E O FORMATO A SEGUIR. É IMPORTANTE QUE OS ENTREVISTADORES UTILIZEM EXATAMENTE O MESMO VOCABULÁRIO (TIPO NORMAL) E SIGAM AS INSTRUÇÕES (TIPO ITÁLICO) QUANDO SE DIRIGIREM AO PACIENTE. NÃO UTILIZAR O VOCABULÁRIO E NÃO SEGUIR AS INSTRUÇÕES PODE PREJUDICAR A CONFIABILIDADE E A VALIDADE DO QUESTIONÁRIO.

Eu quero que você me conte todas as coisas que você faz e nas quais a asma te incomoda.

NA FOLHA DE RESPOSTAS ANEXA, FAÇA UM CÍRCULO EM VOLTA DO NÚMERO DE CADA ATIVIDADE MENCIONADA. SE ALGUMA ATIVIDADE MENCIONADA NÃO CONSTAR DA LISTA, ANOTE-A COM AS PALAVRAS DO PACIENTE, NO ESPAÇO RESERVADO A ESTE FIM.

Juntos, nós vamos olhar uma lista de coisas que você deve ter feito durante a última semana. Por causa de sua asma, você pode ter achado algumas dessas atividades difíceis de fazer ou não muito divertidas. Vamos ver a lista e você vai me dizer em que atividades a asma te incomodou durante a última semana. Se você não tiver feito alguma atividade que está na lista ou se ela não te incomodou, basta dizer "não".

LEIA AS ATIVIDADES, OMITINDO AQUELAS QUE O PACIENTE IDENTIFICOU ESPONTANEAMENTE. FAÇA UMA PAUSA APÓS CADA ATIVIDADE PARA DAR AO PACIENTE A OPORTUNIDADE DE RESPONDER. RISQUE AS ATIVIDADES QUE O PACIENTE IDENTIFICOU COMO NÃO PROBLEMÁTICAS, UTILIZANDO UMA CANETA HIDROGRÁFICA PRETA DE PONTA GROSSA.

Você consegue se lembrar de outras atividades durante as quais a asma te incomodou?

Das atividades relacionadas na lista eu quero que você me diga quais as que mais te incomodam.

DÊ A FOLHA DE ATIVIDADES PARA O PACIENTE. JUNTOS, LEIAM TODOS OS ITENS IDENTIFICADOS.

Qual dessas atividades mais te incomoda?

ESCREVA A ATIVIDADE TANTO NO QUESTIONÁRIO QUANTO NA FOLHA DE RESPOSTA.

Das atividades restantes, qual delas mais te incomoda?

ANOTE AS RESPOSTAS DO PACIENTE E CONTINUE ATÉ QUE 3 ATIVIDADES TENHAM SIDO IDENTIFICADAS.

MOSTRE OS CARTÕES AZUL E VERDE AO PACIENTE E EXPLIQUE AS ESCALAS.

ANOTE AS RESPOSTAS DO PACIENTE NA FOLHA DE RESPOSTA.

Agora, eu quero que você me conte o quanto sua asma te incomodou enquanto fazia uma dessas atividades. Eu vou te dizer qual cartão você deve usar. Escolha o número que descreve da melhor maneira o quanto sua asma te incomodou ao fazer cada uma dessas atividades, durante a última semana.

1. O quanto sua asma te incomodou ao (ATIVIDADE 1: _____) durante a última semana. [CARTÃO AZUL]
2. O quanto sua asma te incomodou ao (ATIVIDADE 2: _____) durante a última semana. [CARTÃO AZUL]
3. O quanto sua asma te incomodou ao (ATIVIDADE 3: _____) durante a última semana. [CARTÃO AZUL]
4. O quanto sua **TOSSE** te incomodou na última semana? [CARTÃO AZUL]
5. Com que frequência sua asma fez você se sentir **CHATEADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
6. Com que frequência sua asma fez você se sentir **CANSADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
7. Com que frequência você se sentiu **PREOCUPADO/A OU ABORRECIDO/A** por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
8. O quanto as **CRISES / ATAQUES DE ASMA** te incomodaram durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
9. Com que frequência sua asma fez você sentir **RAIVA** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

10. O quanto o **CHIADO / CHIO NO PEITO** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
11. Com que freqüência sua asma fez você se sentir **MAL-HUMORADO/A, IRRITADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
12. O quanto o **APERTO NO SEU PEITO/PEITO TRANCADO** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
13. Com que freqüência você se sentiu **DIFERENTE DOS OUTROS OU EXCLUÍDO/A**, por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
14. O quanto a **RESPIRAÇÃO CURTA** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
15. Com que freqüência você se sentiu **CHATEADO/A POR NÃO CONSEGUIR ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
16. Com que freqüência sua asma fez você **ACORDAR DURANTE A NOITE**, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
17. Com que freqüência você **NÃO SE SENTIU À VONTADE** por causa de sua asma durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
18. Com que freqüência você sentiu **FALTA DE AR** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
19. Com que freqüência você achou que **NÃO CONSEGUIRIA ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS**, por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
20. Com que freqüência você **DORMIU MAL DURANTE A NOITE** por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
21. Com que freqüência você sentiu **MEDO POR CAUSA DE UMA CRISE DE ASMA** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

22. Pense em todas as atividades que você fez durante a última semana. O quanto sua asma te incomodou enquanto fazia essas atividades? [CARTÃO AZUL]
23. Com que frequência você teve dificuldades para RESPIRAR FUNDO durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

CÓDIGO DE ÁREA:

- | | | |
|---|---|--------------------------|
| S | = | Sintomas |
| A | = | Limitação nas atividades |
| E | = | Função emocional |

FOLHA DE RESPOSTAS

NOME: _____ NÚMERO: _____

DATAS DE PREENCHIMENTO:

1ª: _____ 2ª: _____

3ª: _____ 4ª: _____

ITEM	RESPOSTAS			
	1ª	2ª	3ª	4ª
1. Atividade 1 _____	_____	_____	_____	_____
2. Atividade 2 _____	_____	_____	_____	_____
3. Atividade 3 _____	_____	_____	_____	_____
4. Tosse	_____	_____	_____	_____
5. Chateado/a	_____	_____	_____	_____
6. Cansado/a	_____	_____	_____	_____
7. Preocupado/a / Aborrecido/a	_____	_____	_____	_____
8. Crises / ataques de asma	_____	_____	_____	_____
9. Raiva	_____	_____	_____	_____
10. Chiado / chio no peito	_____	_____	_____	_____
11. Mal-humorado/a, irritado/a	_____	_____	_____	_____
12. Aperto no peito / peito trancado	_____	_____	_____	_____
13. Se sentir diferente dos outros ou excluído/a	_____	_____	_____	_____
14. Respiração curta	_____	_____	_____	_____
15. Chateado/a, não conseguir acompanhar o ritmo dos outros	_____	_____	_____	_____
16. Acordar durante a noite	_____	_____	_____	_____
17. Não se sentir à vontade	_____	_____	_____	_____
18. Falta de ar	_____	_____	_____	_____
19. Não conseguir acompanhar o ritmo dos outros	_____	_____	_____	_____

ITEM	RESPOSTAS			
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a
20. Dormir mal durante a noite	_____	_____	_____	_____
21. Medo por causa de uma crise de asma	_____	_____	_____	_____
22. Incomodado/a em atividades, de um modo geral	_____	_____	_____	_____
23. Respirar fundo	_____	_____	_____	_____

PAEDIATRIC ASTHMA
QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE
CARTÃO VERDE

1. O TEMPO TODO
2. A MAIOR PARTE DO TEMPO
3. FREQUENTEMENTE
4. ALGUMAS VEZES
5. DE VEZ ENQUANDO
6. QUASE NUNCA
7. NUNCA

PAEDIATRIC ASTHMA
QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE
CARTÃO AZUL

1. EXTREMAMENTE INCOMODADO / A
2. MUITO INCOMODADO / A
3. BASTANTE INCOMODADO / A
4. MAIS OU MENOS INCOMODADO / A
5. UM POUCO INCOMODADO / A
6. QUASE NADA INCOMODADO / A
7. NEM UM POUCO INCOMODADO / A

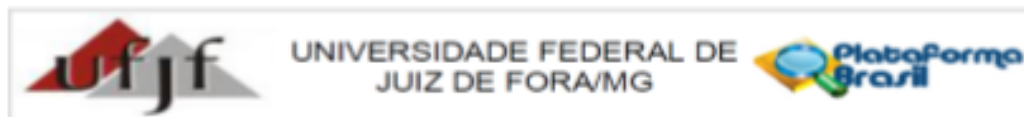
FOLHA DE ATIVIDADES

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. SURFAR | 18. SUBIR LADEIRA / MORRO |
| 2. PRATICAR ARTES MARCIAIS | 19. SUBIR ESCADAS |
| 3. JOGAR BASQUETE | 20. RIR |
| 4. DANÇAR (BALÉ / JAZZ / SAMBA) | 21. ESTUDAR |
| 5. JOGAR PETECA | 22. FAZER PEQUENAS TAREFAS DOMÉSTICAS |
| 6. BRINCAR NA HORA DO RECREIO | 23. CANTAR |
| 7. BRINCAR COM ANIMAIS | 24. FAZER TRABALHOS MANUAIS OU PRATICAR HOBBIES / PASSATEMPOS |
| 8. BRINCAR COM AMIGOS | 25. GRITAR |
| 9. ANDAR DE BICICLETA | 26. FAZER GINÁSTICA |
| 10. CORRER | 27. ANDAR DE PATINS |
| 11. PULAR CORDA | 28. ANDAR DE SKATE |
| 12. FAZER COMPRAS | 29. PRATICAR ATLETISMO |
| 13. DORMIR | 30. ANDAR A CAVALO |
| 14. JOGAR FUTEBOL / BOLA | 31. JOGAR TÊNIS, FRESCOBOL |
| 15. NADAR | 32. JOGAR CAPOEIRA |
| 16. JOGAR VÔLEI | 33. FAZER ESCALADA / RAPEL |
| 17. ANDAR | 34. SE LEVANTAR DE MANHÃ |
| | 35. FALAR |

ATIVIDADES IDENTIFICADAS PELO PACIENTE

- | | |
|----------|----------|
| 1) _____ | 5) _____ |
| 2) _____ | 6) _____ |
| 3) _____ | 7) _____ |
| 4) _____ | 8) _____ |

ANEXO E



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Rinite e asma em escolares: óxido nítrico exalado, níveis de controle e repercussões funcionais

Pesquisador: Rosa Maria de Carvalho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 00648112.5.0000.5147

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 417.062

Data da Relatoria: 03/10/2013

Apresentação do Projeto:

- O projeto possui pertinência e valor científico.

Objetivo da Pesquisa:

- Os objetivos estão claros e são passíveis de serem executados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos e benefícios estão bem caracterizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- solicitado a inclusão de emenda. Esclarece que será incluído duas etapas de avaliação e modificado a seleção dos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Apresentados de acordo com a pesquisa.

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br