



NATALIA ELIZA ZANELATO FABBRI

**CLORIDRATO DE AZELASTINA E BUDESONIDA INTRANASAIS
(ISOLADAS E ASSOCIADAS): EFEITO NA OBSTRUÇÃO NASAL
E FUNÇÃO PULMONAR DE PACIENTES COM RINOPATIA
ALÉRGICA - MODELO DE ESTUDO FARMACODINÂMICO PARA
DROGAS INTRANASAIS**

CAMPINAS
2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

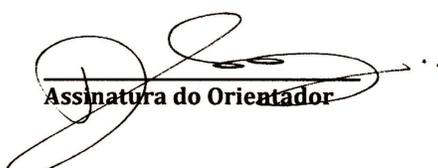
NATALIA ELIZA ZANELLATO FABBRI

ORIENTAÇÃO: Prof. Dr. RICARDO DE LIMA ZOLLNER

**CLORIDRATO DE AZELASTINA E BUDESONIDA INTRANASAIS
(ISOLADAS E ASSOCIADAS): EFEITO NA OBSTRUÇÃO NASAL
E FUNÇÃO PULMONAR DE PACIENTES COM RINOPATIA
ALÉRGICA - MODELO DE ESTUDO FARMACODINÂMICO PARA
DROGAS INTRANASAIS**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção de título de Doutora em Clínica Médica na área de concentração Clínica Médica

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA POR NATALIA
ELIZA ZANELLATO FABBRI, E ORIENTADA
PELO PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER.**


Assinatura do Orientador

CAMPINAS
2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F111c Zanellato Fabbri, Natalia, 1981-
 Cloridrato de azelastina e budesonida intranasais
(isoladas e associadas) : efeito na obstrução nasal e
função pulmonar de pacientes com rinite alérgica -
modelo de estudo farmacodinâmico para drogas
intranasais / Natalia Eliza Zanellato Fabbri. -- Campinas,
SP : [s.n.], 2014.

 Orientador : Ricardo de Lima Zollner.
 Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Rinite. 2. Antagonistas dos receptores
 histamínicos H1 não sedativos. 3. Budesonida. 4. Testes
 de provocação nasal. 5. Rinometria acústica. I. Zollner,
 Ricardo de Lima, 1954-. II. Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Intranasal administration of hydrochloride azelastine and budesonide (both in isolation and association) : effects on the nasal obstruction and pulmonary function in patients with allergic rhinitis : model of pharmacodynamic study for intranasal drugs.

Palavras-chave em inglês:

Rhinitis
Histamine H1 antagonists, non-sedating
Budesonide
Nasal provocation test
Acoustic rhinometry

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Ricardo de Lima Zollner [Orientador]
Silke Anna Theresa Weber
Fabiana Cardoso Pereira Valera
Reinaldo Jordão Gusmão
Luis Cláudio Martins

Data de defesa: 24-02-2014

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

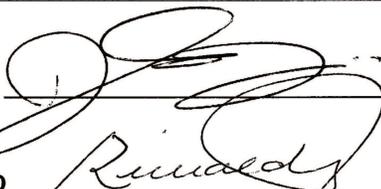
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

NATALIA ELIZA ZANELATO FABBRI

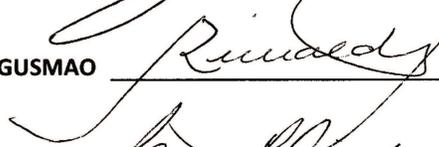
ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER

MEMBROS:

1. PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER



2. PROF. DR. REINALDO JORDAO GUSMAO



3. PROF. DR. LUIZ CLÁUDIO MARTINS



4. PROF. DR. SILKE ANNA THERESA WEBER



5. PROF. DR. FABIANA CARDOSO PEREIRA VALERA



Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 24 de fevereiro de 2014

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cilas Fabbri Junior e Rosana Zanellato Fabbri pela dedicação, pelo incentivo e pelo esforço incansável para sempre me proporcionar o melhor, minha irmã, Marina Zanellato Fabbri pelo carinho e companheirismo, meu amigos, familiares e meus padrinhos, Thaddeu Araújo e Maria Heleny Fabbri Araújo pelo apoio, compreensão e amizade, meu orientador, Prof. Dr. Ricardo de Lima Zollner pelos ensinamentos durante todos os anos de pós graduação, e principalmente pelas oportunidades que me proporcionou.

as amigas Daniella de Figueiredo, Margarida Maria de Melo Oliveira, Nayara Schumacher e Talita Colomeu pelo auxílio, pela agradável convivência e pela amizade,

Dr. Eduardo Abib Junior e equipe Scentryphar pela colaboração e por disponibilizar as medicações utilizadas nesse trabalho.

A CNPq pela concessão da bolsa de estudos.

SUMÁRIO

RESUMO	XIV
ABSTRACT	XVI
1. INTRODUÇÃO	18
Rinite Alérgica	19
Diagnóstico	21
Exames Complementares e Métodos de Investigação em Rinopatia	22
Teste de Provocação Nasal	22
Rinometria Acústica	23
Tratamento	26
Impacto da Rinite Alérgica no Controle da Asma	28
2. JUSTIFICATIVA	31
3. HIPÓTESE	33
4. OBJETIVOS	35
5. MATERIAL E MÉTODOS	37
Comitê de Ética em Pesquisa	38
Desenho do estudo	38
Cálculo amostral	42
População do Estudo	42
Descrição das Drogas Utilizadas	43
Obtenção dos medicamentos	43

Identificação das drogas do estudo	43
Procedimentos do Estudo	44
Administração das drogas	44
Teste de Provocação Nasal com Histamina	45
Rinometria Acústica - Avaliação da permeabilidade nasal	46
Escore PN ₂₀	47
Escore Clínico	49
Espirometria	51
Análise Estatística	51
Formatação do Texto	52
6. RESULTADOS	53
Função Nasal	54
Características basais da permeabilidade nasal: MCA2	54
Efeito do tratamento na permeabilidade nasal: MCA2 basal (tempo 0)	56
Efeito do tratamento frente ao estímulo nasal inespecífico: MCA2 após TPN	56
Escore PN ₂₀ – Marcador da obstrução nasal	59
Escore Clínico - Efeito do tratamento nos sintomas frente ao estímulo nasal	59
Função pulmonar	62
Efeito do TPN na Função Pulmonar	62
Efeito do tratamento tópico nasal no controle da HRB	63
7. DISCUSSÃO	67
8. CONCLUSÃO	75
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
11. ANEXOS	86

LISTA DE ABREVIATURAS

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

AZE: cloridrato de azelastina

AZE/BUD: cloridrato de azelastina associado à budesonida

BUD: budesonida

CVF: capacidade vital forçada

FDA: Food and Drug Administration

FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado médio entre 25% e 75% da curva de capacidade vital forçada

HBR: hiper-reatividade brônquica

LIAE: Laboratório de Imunologia e Alergia Experimental

MCA: área mínima de secção transversa nasal

MCA2: área mínima de secção transversa nasal 2

PN: provocação nasal

PN₂₀: redução de pelo menos 20% da permeabilidade nasal após provocação nasal

RA: rinite alérgica

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TPN: teste de provocação nasal

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

VEF1: volume pulmonar expiratório forçado no primeiro segundo

VAS: vias aéreas superiores

VAI: vias aéreas inferiores

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Rinograma representativo da área, volume aéreo nasal e distância da narina a nasofaringe da cavidade nasal esquerda e direita. (A) Antes do TPN. As linhas azul e vermelha representam a área e o volume aéreo nasal, respectivamente das cavidades esquerda e direita. (B) Após TPN com aplicação de histamina na narina esquerda, e consequente redução da área (MCA2) e volume aéreo nasal, representando a obstrução nasal unilateral. 25
- Figura 2.** Desenho do estudo. (A) Avaliação inicial, períodos de tratamento e intervalo entre os tratamentos. (B) Protocolo de TPN e avaliações por rinometria acústica, espirometria e escore de sintomas. 41
- Figura 3.** Gráfico representativo da MCA2 basal – A análise estatística não mostrou diferença significativa da MCA2 basal entre os grupos. Teste estatístico ANOVA (Tukey's). 55
- Figura 4.** Gráfico representativo do efeito do tratamento na permeabilidade nasal. Teste estatístico *t-student (Wilcoxon)* demonstrou redução significativa da MCA2 após tratamento com AZE (**p=0,004), BUD (*p=0,01) e AZE/BUD (**p=0,004) produziram aumento significativo da MCA2 comparado ao basal, demonstrando a melhora da permeabilidade nasal. 57
- Figura 5.** Gráfico representativo do efeito do tratamento na permeabilidade nasal frente ao estímulo inespecífico. Após tratamento com AZE (*p=0,01) observamos maior responsividade à histamina, demonstrada pela MCA2 menor após o tratamento BUD (**p=0,006) e AZE/BUD (**p=0,002) reduziram a responsividade nasal à histamina 58

- Figura 6.** Gráfico representativo do Escore PN₂₀ pós tratamento. A análise estatística demonstrou que após o tratamento com AZE/BUD os pacientes apresentaram incremento significativo da dose de histamina e do tempo pós estímulo necessários para reduzir a permeabilidade nasal, quando comparado às drogas isoladas. Teste estatístico ANOVA- Tukey's (*p<0,05 e **p<0,01). 60
- Figura 7.** Gráfico representativo do efeito do tratamento no escore clínico. O teste de *Wilcoxon* demonstrou que as três terapias reduziram significativamente os sintomas frente ao estímulo nasal com histamina. BUD e AZE/BUD diminuíram a resposta ao TPN com maior significância estatística comparado ao tratamento com AZE isolada (AZE p=0,004; BUD e AZE/BUD p<0,0001). 61
- Figura 8.** Gráfico representativo da variação da função pulmonar pós TPN com histamina. Doze pacientes apresentaram redução do VEF1 (% do previsto) após estímulo nasal. 64
- Figura 9.** Gráfico representativo da variação da função pulmonar pós estímulo nasal. (A) Antes do tratamento: teste de *Wilcoxon* demonstrou redução significativa do VEF1 (p<0,0001). (B) Após tratamento não houve alteração relevante do VEF1 frente ao estímulo nasal. 65
- Figura 10.** Gráfico representativo da correlação (teste de *Spearman*) positiva entre redução do VEF1 e escore PN₂₀ após TPN (r=0,81; p=0,002). 66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Esquema de períodos de tratamento e intervalo entre tratamentos	40
Tabela 2. Esquema de TPN e avaliação rinométrica - Sequência de administração de histamina, concentração de histamina, dose de histamina administrada durante TPN (coluna central) e protocolo de avaliação rinométrica: “tempo após TPN” e escore PN ₂₀ .	48
Tabela 3. Escore clínico de avaliação do TPN baseado no estudo de Lebel	50

RESUMO

Apesar das diversas terapias disponíveis para o tratamento da rinite alérgica (RA), muitos pacientes não obtêm alívio dos sintomas com uso de um único fármaco e apresentam frequentemente queixa da manutenção dos sintomas mesmo sob tratamento. Estudos clínicos aleatorizados compararam a eficácia de anti-histamínicos e corticoides, isolados e associados e demonstraram que as terapias com drogas combinadas apresentam melhores resultados. A RA é um fator de risco para o desenvolvimento de obstrução de VAI e estudos clínicos com pacientes asmáticos demonstraram redução da responsividade brônquica e sintomas de asma apenas com tratamento tópico nasal. O objetivo do presente estudo foi avaliar (1) o efeito do tratamento tópico nasal com azelastina (AZE), budesonida (BUD) e combinação AZE/BUD na obstrução nasal e sintomas de RA; (2) o efeito do estímulo nasal inespecífico com histamina na função pulmonar; e (3) o efeito dos tratamentos tópicos nasais na função pulmonar de pacientes com RA.

O desenho do presente trabalho foi aleatorizado, cruzado e cego composto por 3 tratamentos. 28 pacientes participaram do estudo, com tratamento tópico nasal de 30 dias e intervalo de 7 dias entre os tratamentos. Os pacientes foram submetidos ao protocolo de TPN com histamina, avaliado por escore de sintomas, rinometria acústica e espirometria. Nossos resultados mostraram que a terapia com AZE/BUD é mais efetiva na prevenção da obstrução nasal e sintomas da RA comparada ao tratamento com as drogas isoladas. Além disso, encontramos indivíduos com alterações na função pulmonar após estímulo nasal inespecífico e controle destas alterações após tratamento tópico nasal, sugerindo influência positiva do tratamento nasal na função pulmonar de indivíduos com reatividade brônquica. **Termos de indexação:** administração intranasal, budesonida, cloridrato de azelastina, rinite alérgica, rinometria acústica, testes de provocação nasal.

ABSTRACT

Despite the several therapies available for the treatment of allergic rhinitis (AR) many patients do not get relief of symptoms using a single drug and often have the maintenance of symptoms even under treatment. Randomized clinical trials comparing the efficacy of antihistamines and intranasal corticosteroids, isolated and associates, show that the combination drug therapies have better outcomes. The AR is a risk factor for the development of obstruction in lower airways and clinical studies with asthmatic patients demonstrated reduction of bronchial hyperresponsiveness and asthma symptoms after just nasal topical treatment. The aim of this study was to evaluate (1) the effect of treatment with topical nasal azelastine (AZE), budesonide (BUD) and combined drugs (AZE/BUD) in nasal obstruction and symptoms of RA; (2) the effect of non-specific nasal challenge with histamine in lung function; and (3) the effect of topical nasal treatment on lung function in patients with RA.

The design of this study was randomized, crossover and blind consisting of 3 periods of treatment with nasal sprays. 28 patients participated in the study, composed for 3 periods of treatment (30 days) and 7-day interval between treatments. Patients underwent protocol nasal provocation test with histamine assessed by symptom scores, acoustic rhinometry and spirometry. Our results showed that therapy with AZE/BUD is more effective in preventing nasal obstruction and symptoms of RA compared to treatment with drugs isolated. Furthermore, we find individuals with changes in pulmonary function after nonspecific nasal stimulation and control of these changes after nasal topical treatment, suggesting a positive influence of nasal treatment on lung function in subjects with bronchial hyperreactivity.

Index terms: acoustic rhinometry, allergic rhinitis, budesonide, hydrochloride azelastine

1. INTRODUÇÃO

Rinite Alérgica

Rinite alérgica (RA) é uma condição inflamatória da mucosa nasal que se inicia após interação alérgeno-IgE em indivíduos sensibilizados a aeroalérgenos, caracterizada tipicamente por sintomas clínicos como prurido nasal, espirros, rinorréia e obstrução nasal [1]. Segundo a Organização Mundial da Saúde em conjunto com o grupo ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), a RA acomete entre 10% e 40% da população mundial [2].

A prevalência da RA varia amplamente na população mundial, sendo as taxas mais elevadas observadas em países tropicais. No Brasil, a prevalência varia de 7% a 25% em diferentes regiões [3]. É provável que a prevalência da RA esteja subestimada, pois muitos indivíduos não a reconhecem como uma doença e não procuram atendimento médico.

Vários fatores de risco têm sido descritos em diferentes estudos, sendo a maioria deles associado a mudanças no estilo de vida, como tendência a climatização de ambiente fechados com animais domésticos e tabagismo passivo; exposição ambiental a certos agentes alérgenos, contribuição de agentes infecciosos, além, de fatores sócio-econômicos [4]. A contribuição de fatores ambientais, fatores imunológicos e fatores genéticos no desenvolvimento da RA é bem estabelecido [5]. Os sintomas nasais são desencadeados não só por alérgenos, mas também por fatores ambientais irritantes [6]. Estes ocorrem devido à interação entre mediadores inflamatórios e estruturas neural, vascular e glandular no nariz . A principal característica da RA é a hiperresponsividade das vias aéreas superiores a estímulos, possivelmente originária de reflexos neuronais atuando nas vias [5].

A mucosa nasal pode contrair ou expandir rapidamente por alterações do volume sanguíneo em resposta a estímulos neurais, mecânicos, térmicos e químicos [7]. A

obstrução nasal alérgica é causada por inflamação e edema da mucosa com congestão dos vasos sinusóides, rinorréia e aumento da produção de muco. O estímulo das terminações nervosas localizadas no epitélio nasal leva a secreção glandular, e conseqüente rinorréia, o sistema vascular da mucosa torna-se congesto, devido a leucotrienos, histamina e outros mediadores. A congestão da mucosa nasal leva a exsudação de plasma, o qual contribui para obstrução e hipersecreção nasal. Além disso, mediadores pro-inflamatórios iniciam uma resposta inflamatória que inclui ativação de células epiteliais, resultando no aumento da expressão de moléculas de adesão [8].

Após exposição ao alérgeno, mastócitos sensibilizados por IgE liberam mediadores inflamatórios como a histamina, proteases, leucotrienos, prostaglandinas e citocinas. Alguns desses mediadores produzem os sintomas da fase imediata da RA. Outros estimulam a infiltração de células inflamatórias como basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos recém sintetizados e células mononucleares. Este infiltrado de células inflamatórias e a liberação subsequente de seus mediadores sustentam a reação inflamatória com o contínuo recrutamento de células inflamatórias produzindo a fase tardia da RA, a qual é caracterizada principalmente pela obstrução nasal [9].

A histamina, principal mediador de doenças alérgicas tais como rinite, asma, urticária é considerada quantitativamente o principal mediador liberado por mastócitos e basófilos após provocação alérgica ou estímulos inespecíficos [2]. Além disso, estimula a produção de secreção nasal por ação direta na mucosa nasal (vasos e células mucosas) aumentando o extravasamento de proteína do plasma e estimulando, por ação reflexa indireta, a secreção glandular [10, 11]. Além de exercer função importante nas reações alérgicas do nariz, a histamina possui propriedades imunomoduladoras e pro-inflamatórias

[12]: aumenta o período de adesão de células no endotélio e a produção de citocinas nas células endoteliais [2, 13]. Mediante estímulo de receptores H1, a histamina induz sintomas de reação alérgica nasal, causando: rinorréia pelo extravasamento de plasma e secreção glandular; congestão nasal pela vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar que gera edema tissular; e espirros e prurido causados pela estimulação de fibras nervosas sensoriais [14].

A congestão dos capilares venosos sinusóides da mucosa nasal causa a obstrução nasal, um dos principais sintomas da RA e considerada importante componente de defesa do sistema respiratório, por mecanismos de formação de fluído nasal e exsudação de plasma [1].

Diagnóstico

O diagnóstico de RA é baseado na relação entre história clínica típica de sintomas alérgicos e testes diagnósticos, que se baseiam na demonstração da presença de IgE específico na superfície do mastócito e consequente degranulação, por meio de teste epicutâneo com alérgenos ou por meio da dosagem da concentração sérica de IgE específico no sangue [3]. Os testes epicutâneos são testes padronizados para a investigação de atopia, amplamente utilizados por sua técnica de simples execução. Os aeroalérgenos que apresentam maior prevalência de positividade no Brasil são os ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), as baratas (*Blatella germanica* e *Periplaneta americana*) e os fungos (*Alternaria spp.* e outros) [15].

A avaliação diagnóstica do paciente com rinite inclui a observação dos sintomas específicos, o padrão dos sintomas (intermitente ou persistente), identificação dos fatores

desencadeantes, resposta à medicações, condições coexistentes (e.g. asma) e a história detalhada das condições ambientais, incluindo exposições domésticas e ocupacionais [16].

A rinoscopia anterior permite observar o terço anterior da via aérea nasal, incluindo a porção anterior do corneto inferior (e, ocasionalmente, a porção anterior do corneto médio), além de porções do septo nasal. Edema de cornetos, mucosa pálida ou hiperemiada e drenagem pós-nasal são frequentemente observados em pacientes com RA [2]

Exames Complementares e Métodos de Investigação em Rinopatia

A citologia nasal pode ser útil no diagnóstico diferencial entre RA e outras formas clínicas de rinite como a infecciosa, a vasomotora ou a eosinofílica não alérgica. Entretanto, não há padronização das técnicas de citologia nasal para diagnóstico de RA (esfregaço de *swab*, material assoado ou curetagem) e não existe consenso sobre sua utilização rotineira no diagnóstico da rinite [16]. Por isso, esses procedimentos são pouco utilizados na prática clínica e ficam limitados à pesquisa [15].

A nasofaringoscopia é utilizada na investigação de alterações estruturais das vias aéreas superiores (VAS), tal como tecido adenoideano ou polipose nasal. Esse exame fornece uma visão do meato médio e superior, nasofaringe posterior, estruturas da orofaringe e laringe [15].

Teste de Provocação Nasal

O teste de provocação nasal (TPN) é um método padronizado, no qual reações são observadas em resposta a alérgenos potenciais ou histamina instilada na cavidade nasal [17]. Esse método é utilizado no diagnóstico de suspeitas alérgicas e tem mostrado grande

importância na investigação científica da fisiopatologia, imunologia e farmacoterapia das rinites alérgica e não alérgica [18]. Efeitos da aplicação da histamina na cavidade nasal como espirros, rinorréia, prurido e redução da permeabilidade nasal [17], são mediados via interação com receptores H1 e H2 (presentes no epitélio nasal) [18], e são indicativos de reação inflamatória alérgica.

Em testes de PN, a histamina representa o mediador mais potente na resposta vasomotora específica e não específica. Sua ação ocorre não apenas na mucosa nasal, mas também via reflexos do sistema nervoso nas glândulas e vasos, sendo um bom marcador da resposta nasal vasomotora e neuro-reflexo [19].

Diversos métodos podem ser empregados na avaliação da permeabilidade nasal após PN: sensação subjetiva da obstrução nasal, pico de fluxo inspiratório/expiratório nasal, espirometria nasal, rinomanometria, rinometria acústica entre outros [18]. Tradicionalmente, a avaliação da permeabilidade nasal relacionava achados rinoscópicos com grau de obstrução indicada subjetivamente pelo indivíduo.

Atualmente avaliação objetiva da permeabilidade nasal utiliza rinomanometria e rinometria acústica, que são técnicas padronizadas e validadas para uso clínico na Europa e em pesquisa científica nos Estados Unidos [20].

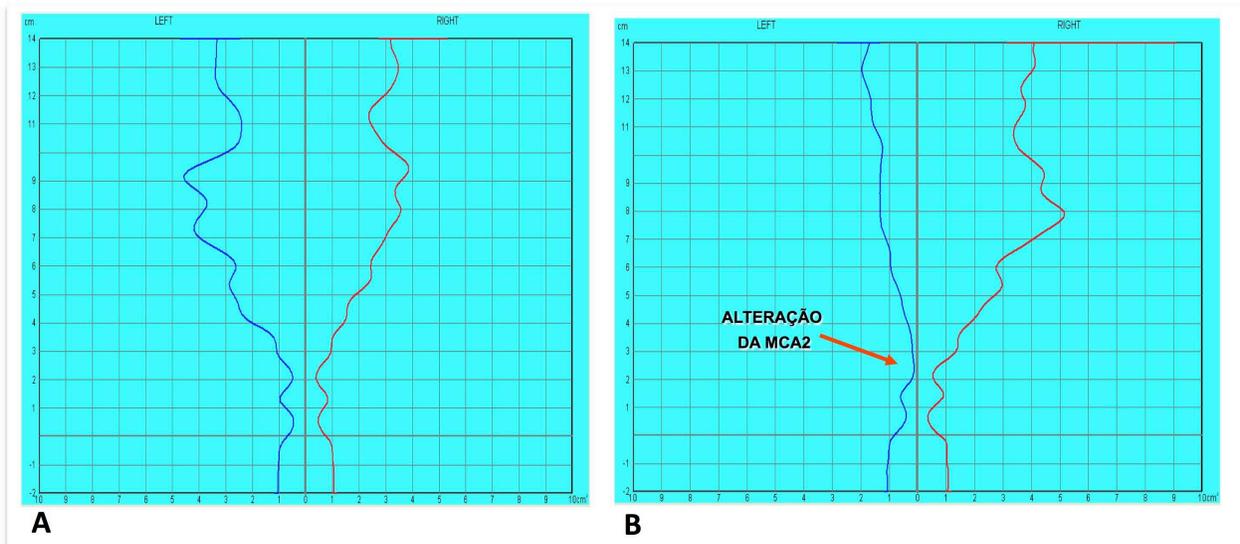
Rinometria Acústica

A Rinometria Acústica é uma técnica que avalia a permeabilidade nasal pela análise da reflexão das ondas acústicas emitidas por uma sonda introduzida na narina [21]. Esse método tem sido utilizado na avaliação de testes de provocação nasal [22] e é caracterizado

por ser de rápida aplicação, ser reprodutível, não invasivo e por requerer pouca colaboração do paciente [23].

A partir da reflexão das ondas acústicas dentro da cavidade nasal obtêm-se um rinograma (figura 1, página 25), onde é possível medir áreas de secção transversa, volume aéreo da cavidade nasal, e distância da narina à nasofaringe, especificando a geometria das estruturas nasais. Com esse método, é possível quantificar diversas medidas topográficas da cavidade nasal [24], tais como a área de secção transversa mínima (MCA), o volume nasal e a distância entre a narina e a nasofaringe.

A segunda deflexão da curva observada no rinograma é denominada área de secção transversa mínima 2 (MCA2) e representa a porção anterior do corneto inferior, um componente funcional que regula a permeabilidade aérea nasal por alterações de fluxo sanguíneo dos capilares venosos presentes nessa região.



Laboratório de Imunologia e Alergia Experimental - LIAE

Figura 1. Rinograma representativo da área, volume aéreo nasal e distância da narina a nasofaringe da cavidade nasal esquerda e direita. (A) Antes do TPN. As linhas azul e vermelha representam a área e o volume aéreo nasal, respectivamente das cavidades esquerda e direita. (B) Após TPN com aplicação de histamina na narina esquerda, e consequente redução da área (MCA2) e volume aéreo nasal, representando a obstrução nasal unilateral.

Tratamento

O tratamento da RA não se limita à administração de fármacos e, idealmente, deve incluir o controle ambiental e a aplicação de soluções salinas [25] para manutenção das condições fisiológicas da cavidade nasal.

O controle ambiental visa a redução da exposição ao alérgeno, sendo considerada uma estratégia básica e de extrema relevância. A aplicação de soluções salinas, isotônicas ou hipertônicas, na cavidade nasal é tratamento de suporte para minimizar os sintomas da RA e rinosinusite [26, 27]. Contudo, principalmente nos casos de rinite persistente, apenas profilaxia e tratamento de suporte podem não ser suficientes, de modo que outras medidas terapêuticas tornam-se necessárias.

O tratamento farmacológico da rinopatia alérgica compreende anti-histamínicos tópicos e sistêmicos, glucocorticosteróides tópicos e sistêmicos, antileucotrienos, cromonas, descongestionantes e imunoterapia específica sublingual e subcutânea. As diretrizes para tratamento de RA recomendam anti-histamínicos sistêmicos de segunda geração e corticoides tópicos como primeira linha de tratamento [28].

Os anti-histamínicos foram introduzidos no tratamento da RA na década de 40, denominados anti-histamínicos clássicos ou de primeira geração. Dois exemplos são o hidroxizine e a dexroclorfeniramina. Assim como as demais drogas dessa geração, ambas apresentam efeitos colaterais como sonolência, sedação, alterações da memória e alterações do desempenho psicomotor [29].

A partir da década de 70, foram introduzidos novos anti-histamínicos, como a loratadina, cetirizina, levocabastina, azelastina, epinastina, ebastina, fexofenadina [30]. Esses novos medicamentos são denominados anti-histamínicos de segunda geração. Em geral eles

possuem ação prolongada e poucos efeitos adversos, devido à baixa permeabilidade da barreira hemato-encefálica a seus princípios ativos e, também, à sua alta afinidade por receptores H1 [15].

Cloridrato de azelastina é um anti-histamínico de segunda geração, que pode ser administrado por via oral ou nasal e proporciona melhora dos sintomas nasais tanto na fase aguda quanto tardia da RA, tendo início de ação rápido no controle dos sintomas [31]. Além dos efeitos anti-histamínicos, azelastina apresenta propriedades anti-inflamatórias. O tratamento reduz o infiltrado celular de eosinófilos e neutrófilos em até 49% após provocação nasal com alérgeno, além de reduzir mediadores inflamatórios como histamina, triptase, molécula de adesão intracelular [32] e leucotrienos [33]. Clinicamente, reduz espirros, secreção nasal e melhora os sintomas após TPN com histamina (avaliado por escore clínico [32]).

Os corticoesteróides, quando administrados sistemicamente, estão associados a numerosos efeitos adversos [34]. Entretanto, sua utilização intranasal proporciona otimização do efeito tópico e redução de efeitos colaterais [34, 35].

A utilização de corticosteroides tópicos nasais no tratamento de rinopatias iniciou com hidrocortisona e dexametasona, porém, não obtiveram sucesso devido a ineficácia do uso intranasal e efeitos sistêmicos adversos [2]. Desde a década de 70, com a introdução do dipropionato de beclometasona, os corticoides tópicos nasais têm sido utilizados com bons resultados, no tratamento da RA [2]. Desde o início da década de 90, corticoides intranasais constituem o tratamento de primeira escolha para RA [36]. Os corticosteroides intranasais disponíveis no Brasil, incluem a beclometasona, triancinolona, budesonida, fluticasona, mometasona e ciclesonida

O corticosteroides podem reprimir o processo inflamatório alérgico por interagir com fatores de transcrição. O tratamento contínuo com corticosteroide reduz a responsividade nasal à histamina e à metacolina [36]. A administração intranasal proporciona melhora da qualidade de vida, da sensação de bem estar do paciente e de sua atuação no trabalho e na escola. Além disso, seu uso pode reduzir problemas de sono relacionados à obstrução nasal, podendo também ter um efeito profilático quando utilizado antes do período de polinização [35, 36]

Apesar dos diversos tratamentos disponíveis para RA, muitos pacientes não respondem adequadamente à terapia e não obtêm alívio dos sintomas com uso de um único fármaco [37], sendo que, frequentemente apresentam queixa da manutenção dos sintomas mesmo estando sob tratamento.

Segundo Ratner e colaboradores, a prescrição de anti-histamínicos associada a corticosteroides é usual no tratamento da RA [38]; entretanto há poucos estudos demonstrando que o uso das drogas combinadas proporciona mais benefícios as pacientes [37, 38]. Recentemente estudos clínicos aleatorizados avaliaram a eficácia de anti-histamínicos e corticoides intranasais, isolados e combinados em pacientes com RA. Esses estudos demonstraram que a terapia combinada apresentou maior eficácia que as drogas isoladas [37, 38], quando avaliada por escore de sintomas clínicos e qualidade de vida.

Impacto da Rinite Alérgica no Controle da Asma

RA e asma são manifestações de uma síndrome atópica caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas [39, 40]. As diretrizes do grupo ARIA destacam a importância da relação das vias aéreas inferiores e superiores e do reconhecimento da rinite

e asma como uma doença global [2]. Além disso, RA é um fator de risco para o desenvolvimento de obstrução das VAI [39], especialmente quando o indivíduo apresenta hiperreatividade brônquica (HRB) [41]. Estudos embasados na epidemiologia, fisiopatologia e clínica das VAS e VAI demonstram a conexão entre a RA e a asma [3, 42, 43]. Diversos mecanismos são descritos como responsáveis pela interação das VAS e VAI, dentre eles destacam-se:

a-) Inflamação global das vias aéreas: RA e asma apresentam infiltrados celulares inflamatórios similares. As células do infiltrado inflamatório interagem (de modo endócrino ou autocrino) pela produção e liberação de citocinas, quimiocinas, e moléculas de adesão, fazendo da resposta inflamatória local, uma reação generalizada nas vias aéreas [40].

b-) Perda das funções nasais, com conseqüente respiração oral e redução da filtração, aquecimento e umidificação do ar inspirado, que são importantes mecanismos de proteção da VAI [40].

c-) Reflexo nasobrônquico.

A partir destas considerações, mesmo não apresentando sintomas, os pacientes com RA podem exibir evidências de processo inflamatório de VAI [40], é fundamental a avaliação das vias aéreas segundo o conceito, das vias aéreas integradas.

Embora a associação entre RA e asma tenha sido reconhecida há mais de um século, apenas na década de 1980 os benefícios da terapia nasal nas VAI foram relatados na literatura científica [40]. Em um estudo de revisão publicado em 2007 [44], diversos estudos clínicos foram citados demonstrando redução significativa da responsividade brônquica e sintomas de asma em pacientes asmáticos, utilizando apenas corticoide tópico nasal como tratamento para asma e/ou RA.

As evidências do benefício do tratamento tópico nasal nas VAI indicam a demanda da terapia com abordagem integrada de VAS e VAI. O protocolo de estudo aqui apresentado utilizou dois métodos de avaliação objetiva: a rinometria acústica e a espirometria. Estes métodos permitem mensurar simultaneamente as funções nasal e pulmonar frente ao estímulo nasal inespecífico e ao tratamento tópico nasal, possibilitando diagnóstico e tratamento integrados das VAS e VAI.

2. JUSTIFICATIVA

A avaliação do efeito das drogas utilizadas no tratamento da rinopatia reveste-se de importância para que possamos adequar, de acordo com a responsividade nasal, a melhor estratégia terapêutica no controle dos sintomas da RA. As propriedades anti-histamínicas e anti-inflamatórias do cloridrato de azelastina adicionadas ao potente efeito anti-inflamatório dos corticosteroides, podem ser benéficas por ampliar a possibilidade de controle dos sintomas, ao passo que proporcionam redução da dose e minimizam possíveis efeitos colaterais da medicação. Outro fator que justifica a necessidade de desenvolvimentos em alternativas terapêuticas para RA é a influência das vias aéreas superiores da no controle da asma.

3. HIPÓTESE

O efeito da associação de cloridrato de azelastina e budesonida é mais eficaz no controle clínico da rinite alérgica que as drogas isoladas, sobretudo na obstrução nasal. Além disso, o estímulo nasal inespecífico pode produzir repercussões na função pulmonar de pacientes com RA, e o tratamento tópico nasal pode afetar as VAI desses pacientes.

4. OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é analisar, objetiva e subjetivamente, o efeito das drogas intranasais cloridrato de azelastina e budesonida, isoladas e associadas, na obstrução nasal de pacientes com rinite alérgica.

Os objetivos específicos, considerando os efeitos das drogas, avaliar:

1. ação protetora das drogas na obstrução nasal induzida por teste de provocação nasal com histamina;
2. as diferenças entre os escores clínicos das drogas isoladas e associadas;
3. o efeito dos tratamentos tópicos nasais na função pulmonar de pacientes com RA frente o estímulo nasal inespecífico com histamina

5. MATERIAL E MÉTODOS

Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) - Conselho Nacional de Saúde/MS. O estudo teve início após a emissão do protocolo aprovado pelo Comitê de Ética nº 1063/2010. Antes da inclusão no estudo, todos os pacientes voluntários assinaram o TCLE (anexo 1, página 87) Os voluntários menores de 18 anos estavam acompanhados pelo responsável, para autorização e assinatura do TCLE.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo aleatorizado, cruzado, cego, composto por três tratamentos realizados em três períodos, para avaliação do efeito das três terapias propostas: cloridrato de azelastina, budesonida e associação de cloridrato de azelastina e budesonida (AZE/BUD).

Os pacientes foram aleatorizados por sorteio para receber um tratamento diferente durante cada um dos três períodos. Os tratamentos utilizaram sprays nasais (uma aplicação em cada narina) de cloridrato de azelastina 1mg/ml ou budesonida 50 mcg/mL ou ambas as drogas, duas vezes por dia. O período de tratamento foi de 30 dias consecutivos totalizando 60 doses (aplicação da medicação).

Todos os pacientes participaram dos três braços do estudo (utilizaram os três tratamentos), com intervalo de 7 dias entre os períodos de tratamento. Durante os intervalos de tratamento os pacientes utilizaram solução fisiológica 0.9%, em spray nasal, duas vezes ao dia (tabela 1, página 40).

Os pacientes foram submetidos ao protocolo de estudo antes e depois de cada período de tratamento (avaliação 1 a 6), conforme a figura 2, página 41) . O protocolo foi composto por: teste de provocação nasal com histamina para mimetizar os sintomas da rinite alérgica; rinometria acústica para avaliação das variações da permeabilidade nasal; escore clínico para análise de sintomas pós TPN; e espirometria para avaliação do efeito da histamina e dos tratamentos na função pulmonar. Os pacientes foram instruídos a não utilizar outra medicação durante o período de estudo.

Nenhum dos sujeitos do estudo utilizou corticoide ou anti-histamínicos (tópico ou sistêmico) em um período de, no mínimo, duas semanas antes do início do estudo.

Tabela 1. Esquema de períodos de tratamento e intervalo entre tratamentos, número de pacientes alocados por sequência de tratamento.

Tratamento 30 dias	Intervalo <i>7 dias</i>	Tratamento 30 dias	Intervalo <i>7 dias</i>	Tratamento 30 dias	Pacientes (<i>n</i>)
AZE		BUD		AZE/BUD	3
AZE		AZE/BUD		BUD	5
BUD		AZE		AZE/BUD	5
BUD		AZE/BUD		AZE	5
AZE/BUD		BUD		AZE	5
AZE/BUD		AZE		BUD	5

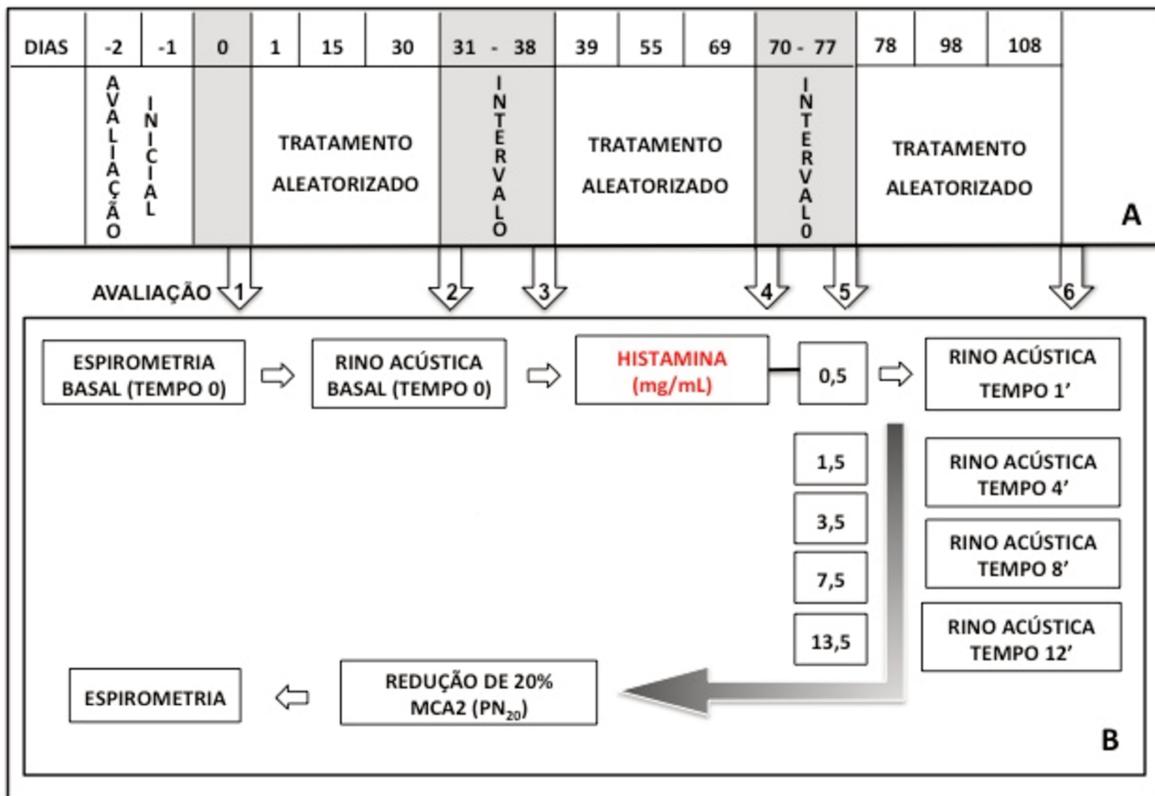


Figura 2. Desenho do estudo. (A) Avaliação inicial, períodos de tratamento e intervalo entre os tratamentos. (B) Protocolo de TPN e avaliações por rinometria acústica, espirometria e escore de sintomas.

Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi determinada com base nos resultados de um estudo piloto, a partir da média das diferenças de MCA2 ($0,38 \pm 0,17$), com um erro de 0,05 (bicaudal) e potência global ($1 - \beta$) de 80%. Vinte e oito pacientes randomizados por grupo de tratamento foram suficientes para 95% de intervalo de confiança.

População do Estudo

57 voluntários pacientes foram selecionados do Ambulatório de Imunologia do Hospital das Clínicas da Unicamp com história clínica de rinite. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação inicial, composta por: história clínica, exame físico (rinoscopia anterior e rinometria acústica) e teste epicutâneo para aeroalérgenos (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssius*, *Blomia tropicalis*, *Blatella germânica*, *Periplaneta americana*, gato, cão, e fungos - FDA Allergenic LTDA - Brazil)

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram: homens e mulheres na faixa etária entre 15 a 35 anos, com diagnóstico de rinite alérgica persistente (segundo os critérios estabelecidos pelo grupo ARIA [1]) e com capacidade para compreender e seguir os procedimentos do estudo e assinatura do TCLE.

Critérios de exclusão dos pacientes:

- Pacientes que estiverem utilizando corticosteróide inalatório (via oral).
- Pacientes com asma grave, doenças degenerativas, metabólicas, autoimunes, alterações anatômicas nasais com indicação de correção cirúrgica.
- Pacientes com hipersensibilidade às drogas em estudo (AZE ou BUD)
- Pacientes tabagistas

- Pacientes alcoólatras ou usuário de drogas
- Mulheres amamentando e/ou grávidas

Descrição das Drogas Utilizadas

A) Nome genérico: cloridrato de azelastina

Concentração: 1mg/mL

Nome fantasia: Rino-Lastin®

Fabricante: Aché Laboratórios Farmacêuticos SA

Forma farmacêutica: solução nasal – frasco nebulizador

B) Nome genérico: budesonida

Concentração: 50 mcg/mL

Nome fantasia: Busonid®

Fabricante: Aché Laboratórios Farmacêuticos SA

Forma farmacêutica: suspensão aquosa

Obtenção dos medicamentos

Medicamentos de um mesmo lote foram disponibilizados pela Scentryphar Pesquisa Clínica para utilização no presente estudo.

Identificação das drogas do estudo

Visando manter o estudo cego, o nome das drogas foi ocultado pelo pesquisador, para que, visualmente, não fosse identificável pelo voluntário dos braços do estudo. As

drogas contendo as soluções nasais foram rotulados com as letras A, B ou C da seguinte maneira:

Frasco A: cloridrato de azelastina

Frasco B: budesonida

Frascos C: C1 cloridrato de azelastina e C2 budesonida

Procedimentos do Estudo

Administração das drogas

O paciente foi treinado pelo pesquisador para utilização dos sprays nasais duas vezes ao dia, uma aplicação em cada narina de acordo com as orientações a seguir:

- remover a tampa protetora
- antes da primeira aplicação, pressionar a válvula várias vezes até obter um spray uniforme
- assoar o nariz em lenço descartável
- com a cabeça em posição neutra, aplicar o fármaco em cada narina
- não aspirar para garantir que o medicamento permaneça mais tempo no local de ação
- limpar o bico do frasco e recolocar a tampa protetora
- devolver o frasco da medicação ao pesquisador no final do tratamento.

Teste de Provocação Nasal com Histamina

A histamina (2 – [4-imidazolyl] ethylamine) (*Sigma-AldrichCorp. St. Louis, MO, EUA*) (sal) foi diluída em solução fisiológica estéril 0.9% de NaCl nas concentrações 0.5; 1.0; 2.0; 4.0 e 6.0 mg/mL. As soluções foram filtradas (*stericap 0.22 μ , Milipore Corporation, Billerica, MA, EUA*) e armazenadas em frascos de 30 mL para utilização no mesmo dia.

Os frascos foram armazenados em geladeira e retirados com uma hora de antecedência, para que a solução de histamina estivesse em temperatura ambiente no momento de sua utilização. Após rinometria acústica e espirometria basais a histamina (0.5 mg/mL/narina) foi aplicada via spray nasal, de acordo com o seguinte procedimento:

- Posicionar a cabeça do paciente para que fique na posição ereta, ocluir uma das narinas com o dedo indicador, introduzir o aplicador do frasco e aplicar uma borrifada da solução de histamina na narina oposta.
- Massagear levemente a narina onde foi aplicada a solução de histamina.
- Repetir o procedimento na outra narina.
- Registrar os sintomas apresentados pelo voluntário, conforme tabela 3, página 50.

A segunda dose de histamina seria aplicada apenas se o paciente não apresentasse obstrução nasal até 12 minutos após o primeiro estímulo. Nesse sentido, as doses de histamina necessárias para redução da permeabilidade nasal poderiam ser cumulativas de acordo com a resposta nasal ao estímulo (coluna central da tabela 2, página 48).

Rinometria Acústica - Avaliação da permeabilidade nasal

A avaliação rinométrica (*AcousticRhinometer - GM Instruments, Ashgrove, Kilwinning, Escócia, Reino Unido*) foi realizada pelo pesquisador no período da manhã, em sala com temperatura e umidade controladas, livre de ruídos após trinta minutos de ambientação do paciente. Quatro curvas de medidas rinométricas foram utilizadas para garantir a reprodutibilidade do teste.

O parâmetro utilizado foi a MCA2 total, ou seja, MCA2 direita + MCA2 esquerda, para exclusão de possíveis interferências do ciclo nasal. Todos os dados foram gerados pelo programa Naris (*GM Instruments*).

O procedimento foi realizado de acordo com as recomendações do “*Consensus report of Acoustic Rhinometry e Rhinomanometry (2005)*” [24], e consistiu dos seguintes passos:

1. Sentar o paciente na cadeira
2. Estabilizar a cabeça do paciente em posição neutra
3. Explicar o teste ao paciente
4. Posicionar o adaptador nasal inicialmente na narina direita do paciente. Utilizar vaselina na parte externa da narina caso haja dificuldade de posicionar adequadamente o adaptador nasal.
5. Solicitar interrupção momentânea da respiração (aproximadamente 4 segundos)
6. Repetir o procedimento na narina esquerda.

Ao término do período de ambientação, 5 mL de solução salina à temperatura de 37°C foram instilados em cada narina do paciente. Após 10 minutos, rinometria acústica (tempo 0) foi avaliada para registro dos parâmetros basais, seguida de aplicação de spray

nasal de histamina. Nos tempos de 1, 4, 8 e 12 minutos após a aplicação da histamina, foram realizadas novas rinometrias acústicas para avaliar a MCA2. Caso a obstrução nasal, caracterizada pela redução de 20% da MCA2 em relação à medida basal inicial, não fosse atingida com a primeira aplicação de histamina, o processo de aplicação da histamina, em concentrações crescentes, e rinometria seria repetido até atingir a obstrução. Portanto, MCA2 foi avaliado a partir do primeiro minuto e, possivelmente, até 64 minutos após o estímulo, de acordo com a resposta nasal individual (obstrução nasal), conforme tabela 2, página 48.

Escore PN₂₀

A redução de pelo menos 20% da permeabilidade nasal após o TPN em relação ao basal foi definida como parâmetro para caracterizar a obstrução nasal e interromper o TPN. Assim, consideramos resposta nasal ao estímulo a redução de pelo menos 20% da MCA2 (PN₂₀).

Os pacientes foram classificados por um escore de acordo com a resposta nasal individual ao estímulo inespecífico, considerando dose de histamina e tempo para ocorrência do PN₂₀, como mostra a coluna direita da tabela 2, página 48.

Escore PN ₂₀ = dose de histamina x tempo pós estímulo nasal
--

Tabela 2. Protocolo de TPN e avaliação rinométrica - Sequência de administração de histamina, concentração de histamina, dose de histamina administrada durante TPN (coluna central) e protocolo de avaliação rinométrica: “tempo após TPN” e escore PN₂₀.

ADMINISTRAÇÃO DE HISTAMINA	CONCENTRAÇÃO DE HISTAMINA (mg/mL)	DOSE DE HISTAMINA	RINOMETRIA: TEMPO APÓS TPN (MINUTOS)	ESCORE PN ₂₀
1 ^a	0.5	0.5	1	0.5
			4	2
			8	4
			12	6
2 ^a	1.0	1.5	14	21
			17	25.5
			21	31.5
			25	37.5
3 ^a	2.0	3.5	27	94.5
			30	105
			34	119
			38	133
4 ^a	4.0	7.5	40	300
			43	322.5
			47	352.5
			51	382.5
5 ^a	6.0	13.5	53	715.5
			56	756
			60	810
			64	864

Escore Clínico

A avaliação dos sintomas durante o teste de provocação nasal utilizou o escore descrito por Lebel e colaboradores [45], como indicado na tabela 3, página 50. Os voluntários foram instruídos pelo pesquisador a auto-avaliar sintomas como: quantidade e localização de rinorréia; prurido nasal, ocular, no ouvido ou palato; e sensação de obstrução nasal após o estímulo. O número de espirros foi contado pelo pesquisador e o total do escore de sintomas, com variação de 0 a 12, foi registrado para comparação pré e pós tratamento. De acordo com Lebel e cols. a positividade do teste foi definida por escore ≥ 2 .

Tabela 3. Escore clínico de avaliação baseado no estudo de Lebel e colaboradores [45].

ESPIRROS	3 a 4 espirros	01
	> 5 espirros	03
RINORRÉIA	anterior moderada	01
	posterior moderada	01
	anterior e posterior moderada	02
	anterior e posterior importante	03
OBSTRUÇÃO NASAL	dificuldade para inspirar	01
	uma narina bloqueada	02
	duas narinas bloqueadas	03
PRURIDO	nasal	01
	palatal ou auricular	01
	conjuntival	01
TOTAL		

Espirometria

A função pulmonar foi avaliada por espirometria (*Minispir*[®] - *MIR*; *Rome, Italy*) de acordo com as recomendações da “*American Thoracic Society*” e “*European Respiratory Society*”. Os parâmetros pulmonares analisados foram a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), o índice de Tiffenau (VEF1/CVF) e o fluxo expiratório forçado em 25% a 75% da curva expiratória (FEF_{25-75%}).

Os valores de referência previstos para cada indivíduo foram estabelecidos pela equação de *Knudson* [46]. A porcentagem dos valores previstos foi utilizada para avaliação das variações da função pulmonar após estímulo nasal (responsividade brônquica) e após o tratamento com sprays nasais. Foram registradas três curvas aceitáveis para cada espirometria realizada.

Procedimento:

- Posicionar o paciente sentado, com tronco e cabeça em posição neutra.
- Explicar o teste ao paciente e posicionar o clipe nasal.
- Solicitar que realize uma inspiração máxima seguida de expiração rápida, forte e prolongada, utilizando da máxima força possível.

Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão e analisados por teste *t-Student* para variáveis paramétricas e pelo teste de *Wilcoxon* para variáveis não paramétricas. Análise de variância (ANOVA), seguindo pelo teste *Turkey*, ou pelo teste de *Friedman* (dados não paramétricos) foram empregados para análise de diferença entre os grupos. A análise de correlação utilizou teste de *Spearman*.

A análise bicaudal e pareada foi utilizada nas comparações considerando como índices estatísticos significativos, diferenças com $p < 0,05$ com intervalo de confiança de 95%. Teste de normalidade *Shapiro-Wilk* foi empregado em todos os parâmetros avaliados. O programa computacional *Graph Pad Prism 5 (Inc., San Diego, CA, EUA)*, foi utilizado para análise estatística.

Os resultados de MCA2 foram expressos em cm^2 , e o VEF1 expresso em litros/segundo.

Formatação do Texto

Para formatação das citações e referências bibliográficas, empregou-se o programa computacional *EndNote X7 (Copyright© The Thompson Corporation. EUA)* em formato Vancouver, segundo as normas da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp.

6. RESULTADOS

Função Nasal

Dos 57 pacientes voluntários iniciais, onze foram excluídos do estudo por apresentarem teste epicutâneo negativo, sete foram excluídos por não adesão ao tratamento e outros onze foram excluídos por motivos particulares. A população de estudo consistiu de 28 pacientes (10 homens e 18 mulheres, com idade entre 18 e 32 anos – idade média de 25,39 anos). Os tratamentos foram bem tolerados pelos pacientes e o evento adverso mais comum relatado (73%) foi o gosto amargo após a aplicação da AZE.

Características basais da permeabilidade nasal: MCA2

A eficácia do intervalo entre os tratamentos foi testada pela comparação entre as MCA2 basais, ou seja, avaliação da permeabilidade nasal antes de cada período de tratamento (figura 1, página 25 , avaliação 1; 3; e 5). Não houve diferença significativa ($p=0,07$) das MCA2 basais entre os grupos. O teste de múltiplas comparações seguido pelo pós testes de *Tukey* também não mostrou diferença significativa entre as médias. Portanto, não há evidência de efeito de sequência entre os tratamentos, figura 3 página 55.

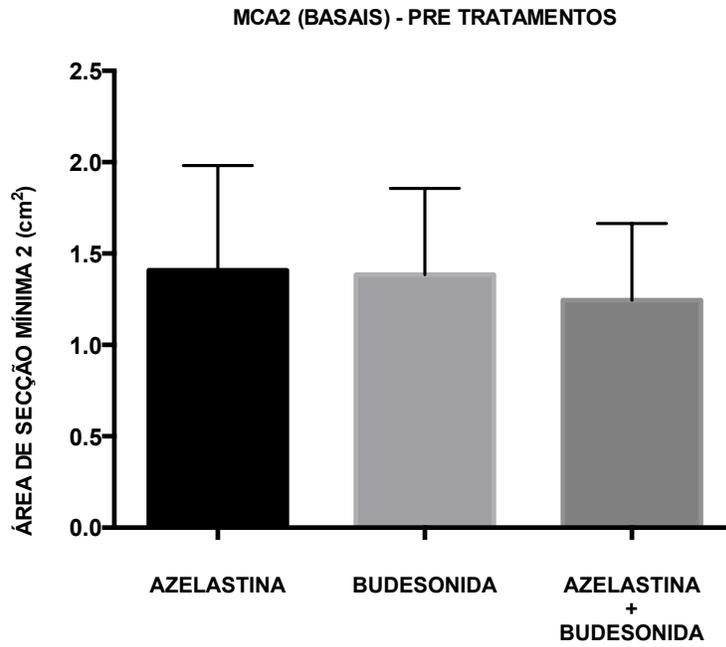


Figura 3. Gráfico representativo da MCA2 basal – A análise estatística não mostrou diferença significativa da MCA2 basal entre os grupos. Teste estatístico ANOVA (Tukey's).

Efeito do tratamento na permeabilidade nasal: MCA2 basal (tempo 0)

Valores de MCA2 basais (tempo 0), ou seja, antes do teste de provocação nasal, foram comparadas para avaliação do efeito do tratamento na permeabilidade nasal. O teste de *Wilcoxon* demonstrou que os pacientes tratados com apenas AZE apresentaram redução da permeabilidade nasal após o tratamento (pré-tratamento: $1,40 \pm 0,57$; pós-tratamento: $1,20 \pm 0,41$; $p=0,004$). O tratamento com BUD melhorou significativamente a permeabilidade nasal (pré: $1,38 \pm 0,47$; pós: $1,52 \pm 0,41$; $p=0,01$), assim como AZE/BUD, com aumento de 14,51% da MCA2 (pré: $1,24 \pm 0,42$; pós: $1,42 \pm 0,35$; $p=0,004$), figura 4 página 57.

Efeito do tratamento frente ao estímulo nasal inespecífico: MCA2 após TPN

As variações da permeabilidade nasal durante o TPN foram comparadas nos períodos pré e pós-tratamento. O teste de *Wilcoxon* demonstrou que após o tratamento com AZE a MCA2 foi 13,86% menor em relação ao período pré tratamento (pré: $1,01 \pm 0,42$; pós: $0,87 \pm 0,29$; $p=0,01$), indicando maior responsividade nasal após o tratamento. Contudo, tanto o tratamento com BUD (pré: $0,99 \pm 0,35$; pós: $1,10 \pm 0,26$; $p=0,006$) quanto com AZE/BUD (pré: $0,85 \pm 0,32$; pós: $1,02 \pm 0,27$; $p=0,002$) demonstraram reduzir a responsividade nasal à histamina (figura 5, página 58).

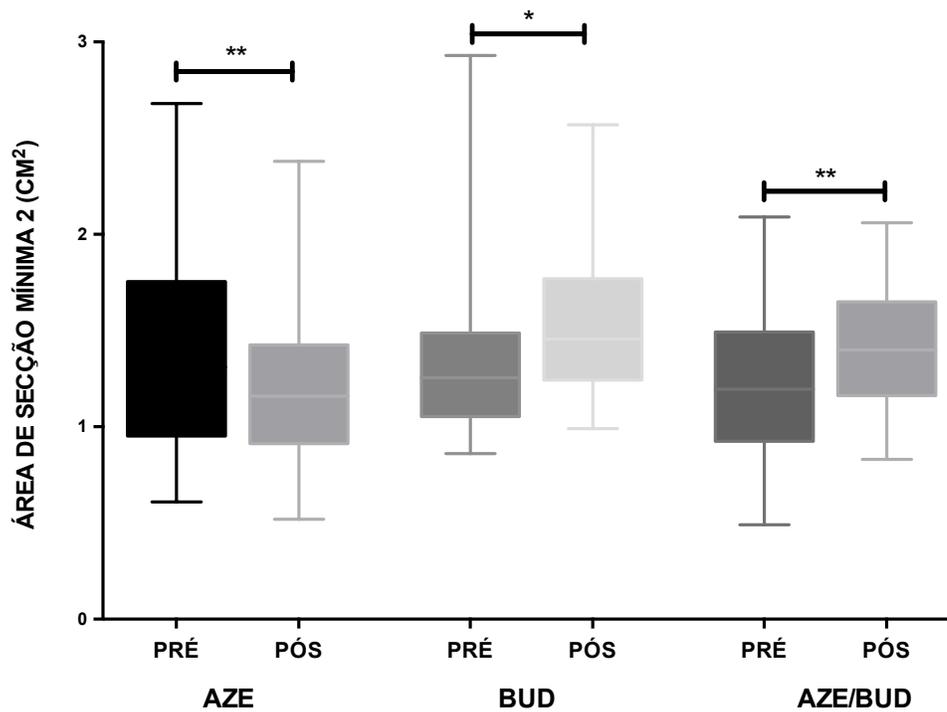


Figura 4. Gráfico representativo do efeito do tratamento na permeabilidade nasal. Teste estatístico *t-student* (*Wilcoxon*) demonstrou redução significativa da MCA2 após tratamento com AZE (** $p=0,004$), BUD (* $p=0,01$) e AZE/BUD (** $p=0,004$) produziram aumento significativo da MCA2 comparado ao basal, demonstrando a melhora da permeabilidade nasal.

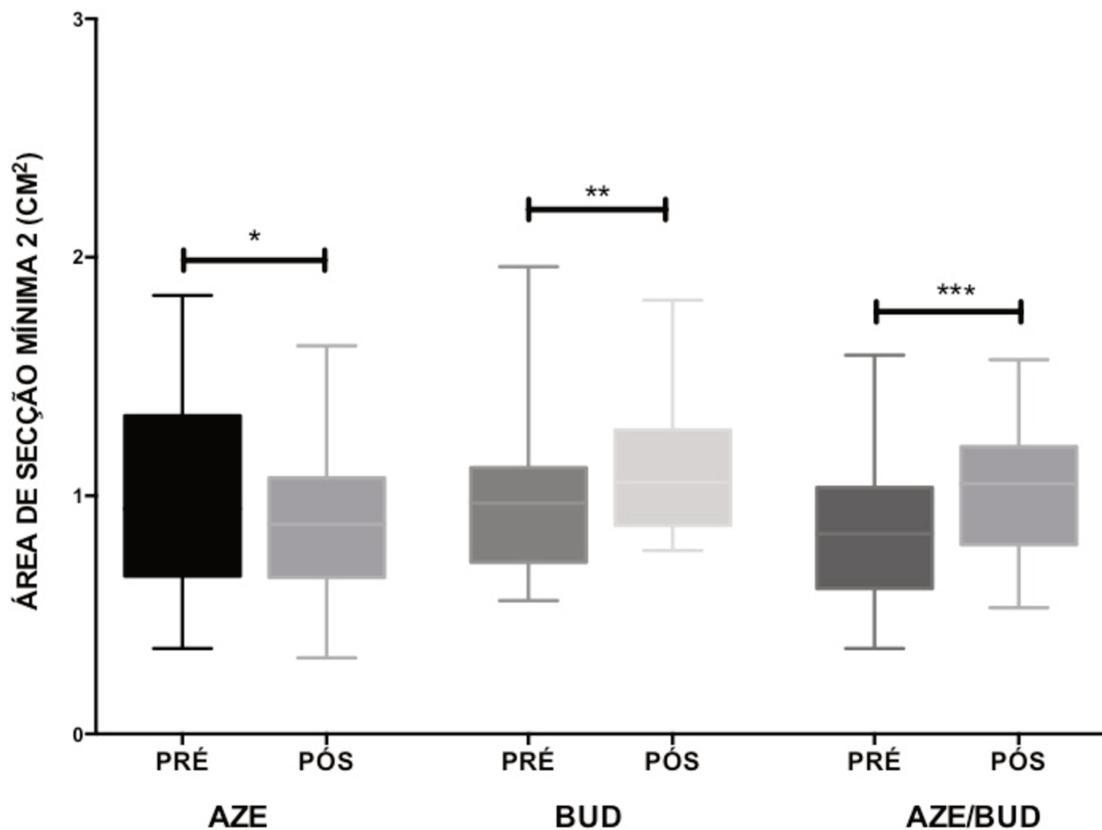


Figura 5. Gráfico representativo do efeito do tratamento na permeabilidade nasal frente ao estímulo inespecífico. Após tratamento com AZE (* $p=0,01$) observamos maior responsividade à histamina, demonstrada pela MCA2 menor após o tratamento BUD (** $p=0,006$) e AZE/BUD (** $p=0,002$) reduziram a responsividade nasal à histamina, demonstrada pela diminuição menos pronunciada da MCA2 pós TPN. Teste estatístico *t-student (Wilcoxon)*.

Escore PN₂₀ – Marcador da obstrução nasal

O escore PN₂₀ foi significativamente superior após AZE (pré: 8,42 ± 10,43; pós: 13,64 ± 17,21), BUD (pré: 4,50 ± 4,94; pós: 11,43 ± 9,96) e AZE/BUD (pré: 7,82 ± 6,16; pós: 20,71 ± 14,54), indicando um aumento significativo na relação “dose de histamina e tempo após administração de histamina” necessárias para ocorrência PN₂₀ pós tratamento. O teste de múltiplas comparações ANOVA demonstrou diferença significativa entre os três grupos pós tratamento. Não houve diferença entre AZE vs. BUD, mas houve diferença significativa entre AZE vs. AZE/BUD (*p<0,05), e BUD vs. AZE/BUD (**p<0,01), como mostra a figura 6, na página 60.

Escore Clínico - Efeito do tratamento nos sintomas frente ao estímulo nasal

Os três tratamentos foram eficazes na redução dos sintomas durante o estímulo nasal. O teste de *Wilcoxon* demonstrou diferenças significantes após AZE (pré: 5 ± 2,43; pós: 3,82 ± 2,79; p=0,004), BUD (pré: 5,85 ± 1,75; pós: 3,10, ± 1,77; p<0,0001) e AZE/BUD (pré: 5,78± 2,57; pós: 1,96 ± 1,34; p<0,0001), figura 7, página 61.

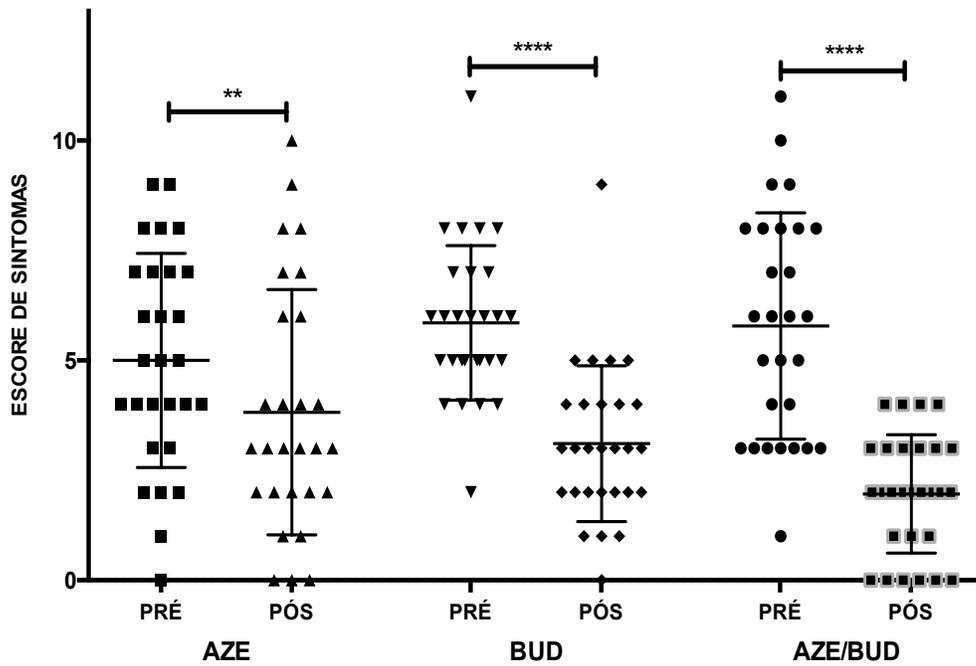


Figura 7. Gráfico representativo do efeito do tratamento no escore clínico. O teste de *Wilcoxon* demonstrou que as três terapias reduziram significativamente os sintomas frente ao estímulo nasal com histamina. BUD e AZE/BUD diminuíram a resposta ao TPN com maior significância estatística comparado ao tratamento com AZE isolada (AZE $p=0,004$; BUD e AZE/BUD $p<0,0001$).

Função pulmonar

O estímulo nasal não foi capaz de produzir alterações estatisticamente significativas nos parâmetros da função pulmonar avaliados por espirometria. Também não encontramos variações relevantes da função pulmonar após tratamento tópico nasal. Portanto, os resultados estão expressos no item 11. Anexos, na forma de tabelas para consulta.

Entretanto, observamos alterações significativas do VEF1 pós TPN em alguns pacientes. Esse subgrupo, composto por 12 indivíduos mostrou responsividade brônquica à histamina intranasal e benefícios na função pulmonar com uso da AZE, como indicam os resultados a seguir. Destacando que a discussão sobre as variações da função pulmonar apresentada no presente trabalho se refere aos resultados apenas desse subgrupo.

Efeito do TPN na Função Pulmonar

Doze pacientes apresentaram redução do VEF1 após estímulo nasal, com variação entre -1% e -4%, conforme ilustra a figura 8 na página 64. A avaliação desse subgrupo mostrou redução expressiva do VEF1 após o estímulo nasal (pré TPN: $106,3 \pm 11,91$; pós TPN: $104,3 \pm 11,47$; $p < 0,0001$), demonstrando responsividade brônquica ao estímulo inespecífico, como mostra a figura 9 (A), página 65. Além disso, observamos que a redução do VEF1 tem correlação positiva com escore PN₂₀ (dose x tempo pós histamina) (teste de *Spearman* $r=0,81$; $p=0,002$), figura 10, página 66 .

Efeito do tratamento tópico nasal no controle da HRB

Após terapia com AZE não houve redução do significativa VEF1 frente ao estímulo nasal, diferente do observado antes do tratamento. Após AZE o subgrupo não demonstrou alterações relevantes na função pulmonar frente ao estímulo nasal (pré: $105,30 \pm 10,90$; pós: $105,30 \pm 9,90$), demonstrando os benefícios da terapia intranasal, figura 9 (B), página 65.

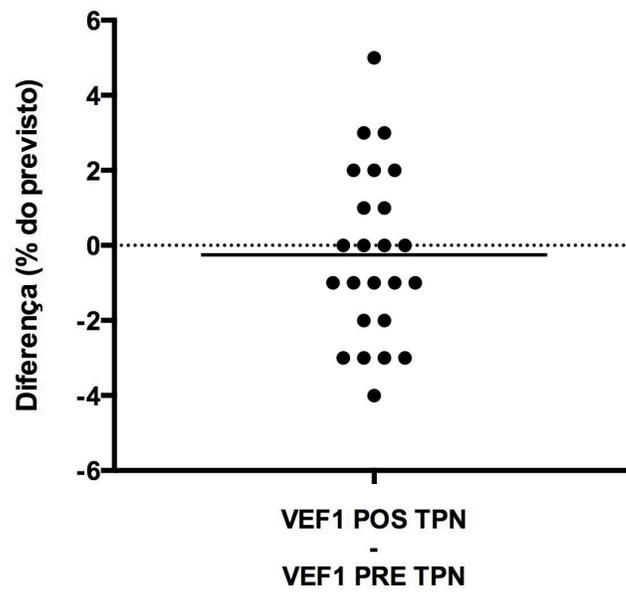


Figura 8. Gráfico representativo da variação da função pulmonar pós TPN com histamina.

Doze pacientes apresentaram redução do VEF1 (% do previsto) após estímulo nasal.

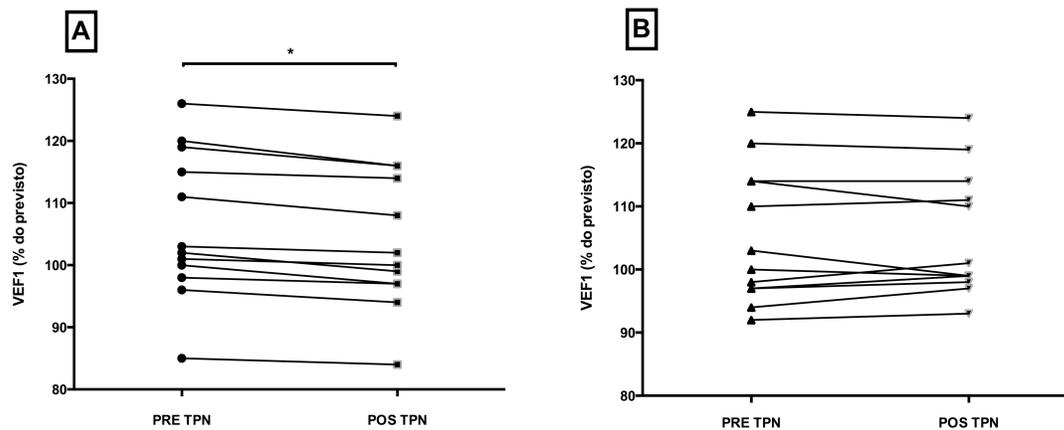


Figura 9. Gráfico representativo da variação da função pulmonar pós estímulo nasal. (A) Antes do tratamento: teste de *Wilcoxon* demonstrou redução significativa do VEF1 ($p < 0,0001$). (B) Após tratamento não houve alteração relevante do VEF1 frente ao estímulo nasal.

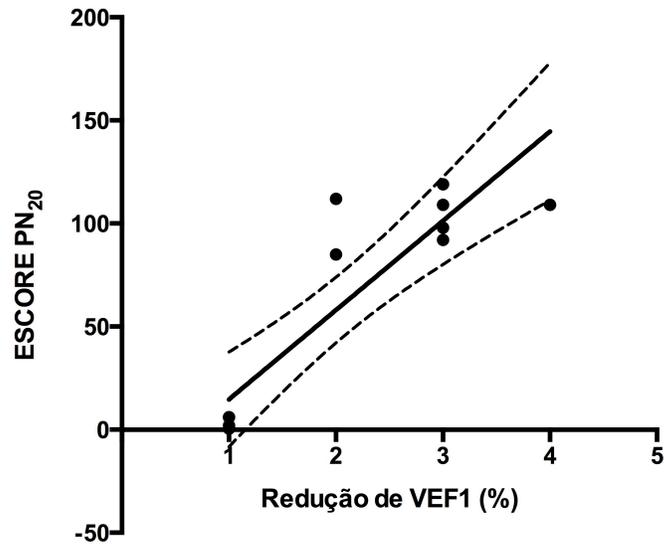


Figura 10. Gráfico representativo da correlação (teste de *Spearman*) positiva entre redução do VEF1 e escore PN₂₀ após TPN ($r=0,81$; $p=0,002$).

7. DISCUSSÃO

Os benefícios das terapias disponíveis para RA são bem documentados na literatura científica. Corticosteroides nasais e anti-histamínicos aliviam a maioria dos sintomas da RA, sendo que corticoides nasais atuam na melhora da obstrução nasal, enquanto anti-histamínicos são considerados menos eficazes na obstrução que em outros sintomas da RA [47].

Porém, o tratamento farmacológico da RA baseado nas diretrizes atuais, não é eficaz para todos os pacientes. Aproximadamente um terço deles apresenta sintomas mesmo sob tratamento, principalmente conjuntivite e obstrução nasal [3]. A obstrução nasal é um dos sintomas que trazem maior desconforto para o paciente com RA [1] e pode ser quantificada por rinometria acústica.

Neste estudo, empregamos um modelo de TPN com histamina para mimetizar as alterações da hipersensibilidade atópica, modificando o compartimento nasal temporariamente pelo estímulo inespecífico, visando investigar o efeito dos tratamentos na obstrução nasal e no controle dos sintomas frente ao estímulo, destacando o principal sintoma da RA: a obstrução nasal. As modificações do compartimento nasal induzidas pela histamina foram avaliadas objetivamente pela rinometria acústica, que fornece identificação das alterações das estruturas anatômicas da cavidade nasal imediatamente após o estímulo.

A avaliação rinométrica da MCA2 tempo 0, considerando os períodos pré e pós tratamento (antes do TPN), mostrou que a AZE não exerceu efeito sobre a obstrução nasal. Houve redução da MCA2 pós tratamento demonstrando, como descrito na literatura, a baixa eficácia da AZE na melhora da permeabilidade nasal [47]. Já os tratamentos com BUD e AZE/BUD, indicaram melhora significativa da MCA2. Contudo, AZE/BUD foi

mais eficaz na melhora da permeabilidade nasal, demonstrado pelo aumento significativo da MCA2 pós tratamento com as drogas associadas.

Na análise da MCA2 pós TPN observamos que, considerando o controle da obstrução nasal, AZE não reduziu a responsividade ao estímulo (comparado ao período pré tratamento). O tratamento com BUD tornou a obstrução nasal menos pronunciada frente ao estímulo nasal ($p=0,02$). Os mesmos resultados foram encontrados em um artigo de revisão publicado em 2008, que citou trinta e oito trabalhos que indicaram maior eficácia dos corticoides nasais no controle dos sintomas da RA comparada aos anti-histamínicos [47].

Contudo, a análise da MCA2 pós tratamento com AZE/BUD mostrou que a resposta nasal à histamina foi significativamente mais leve ($p=0,002$) que a observada após o tratamento com BUD. Esses resultados corroboram para a hipótese que a combinação das drogas AZE e BUD é mais eficaz no controle da obstrução nasal que as drogas isoladas, demonstrada pela redução da resposta nasal ao estímulo. Em um estudo multicêntrico, Carr e colaboradores [37] também observaram melhora clínica proporcionada pela associação de anti-histaminico e corticoide intranasais, administrado por um único dispositivo.

O protocolo do presente estudo, permitiu monitorar de forma objetiva, as alterações da permeabilidade nasal frente ao estímulo a partir do primeiro minuto pós aplicação de histamina até obstrução de 20%, que pode ser imperceptível ao paciente. Apesar de não existir consenso ou padronização da resposta nasal em TPN, redução de 20% da permeabilidade é descrito como resposta positiva e estudos relatam até 50% de obstrução nasal.

TPN pode induzir à respostas imediatas e/ou tardias, por isso a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica recomenda a monitorização da resposta nasal 5, 10, 20, 30,

45, 60 minutos após o estímulo [48]. Nossos dados foram analisados considerando a permeabilidade nasal do primeiro minuto e até 64 minutos após o TPN, de acordo com a resposta nasal ao estímulo. Esse modelo de estudo permitiu a caracterização do início da ação e também da manutenção do efeito das drogas na permeabilidade nasal sob estímulo. O escore PN_{20} foi usado para comparar as variáveis tempo e dose de histamina, necessários para ocorrência da obstrução nasal (PN_{20}) antes e após o tratamento. Essas variáveis são marcadores da permeabilidade nasal, importantes na investigação de drogas com diferentes inícios de ação são associadas.

Como mencionado anteriormente, a AZE tem início rápido de ação [31], enquanto BUD requer uso prolongado para atingir o pico de eficácia. O efeito da combinação das drogas aumentou significativamente o tempo e a dose de histamina necessários para ocorrência da obstrução nasal, com incremento de 20 % do escore PN_{20} .

Em 2012, o FDA aprovou uma nova formulação de AZE associada a fluticasona (spray nasal) para o tratamento da RA, que foi baseada nos resultados de um estudo aleatorizado, controlado, duplo-cego e multicêntrico [37]. Esse estudo demonstrou que o uso de AZE e fluticasona associadas apresenta maior eficácia que o tratamento com as drogas isoladas. Apesar do número de indivíduos avaliados ($n= 3398$), este estudo clínico utilizou apenas parâmetros subjetivos, como escore de sintomas e de qualidade de vida, na avaliação do efeitos dos tratamentos.

Embora os efeitos da associação de anti-histamínicos e corticoides intranasais tenham sido avaliados subjetivamente e relatados anteriormente na literatura científica [37, 38], não haviam, até então, estudos clínicos com avaliação objetiva desse efeito. Segundo André [49] e colaboradores, e Ng [50] e colaboradores a correlação entre avaliação objetiva

e percepção subjetiva da obstrução nasal pode ser inconsistente. A sensação subjetiva de obstrução nasal é produzida pela combinação de vários fatores e alterações particulares como estímulos dos receptores térmicos da mucosa nasal, congestão dos seios paranasais e função da tuba auditiva, enquanto a obstrução nasal é associada com o aumento da resistência nasal, diminuição da secção de área mínima, e volume da cavidade nasal [50]. A utilização de medidas objetivas é conveniente em estudos clínicos, onde é desejável a comparação de variáveis quantitativas.

No presente estudo, também utilizamos escores clínicos para avaliação subjetiva de sintomas nasais, oculares, no ouvido e no palato durante o TPN. Contudo, a utilização do escore foi associado a avaliação objetiva da resposta nasal empregando o TPN e estudo rinométrico. Assim, a partir da análise dos escores dos sintomas, observamos que todos os tratamentos utilizados foram capazes de reduzir os sintomas produzidos pelo TPN, sendo que BUD e AZE/BUD reduziram com maior significância estatística que AZE. A terapia combinada foi o tratamento mais eficaz no controle dos sintomas, com redução de 66,12% vs. 47% com BUD. Nossos resultados estão de acordo com as publicações recentes que estudaram a combinação de anti-histamínicos e corticoides nasais no tratamento da RA (avaliados por escore de sintomas clínicos ou escala visual) [37, 38].

Nosso estudo permitiu avaliar os benefícios da terapia combinada na prevenção da obstrução, com análise objetiva das alterações da permeabilidade nasal após o tratamento, demonstrando redução da responsividade nasal. A vantagem da terapia combinada provavelmente deriva de efeitos complementares de duas drogas com diferentes mecanismos de ação. Esses resultados demonstram que a associação de AZE e BUD

aumenta a latência da ocorrência da obstrução nasal frente ao estímulo inespecífico, de modo mais eficaz que o tratamento com as drogas isoladas.

Estudos farmacodinâmicos de AZE demonstraram que além dos efeitos anti-histamínicos ocasionados pelo antagonismo ao receptor H1, AZE apresenta propriedades anti-inflamatórias, tais como a libertação de histamina a partir de mastócitos e inibição de síntese e liberação de leucotrienos. Possivelmente, combinação de efeitos anti-histamínico e anti-inflamatório de AZE [32] com o efeito anti-inflamatório de corticosteróide proporciona uma maior eficácia no tratamento da AR.

Além disso, nossos resultados contribuem para proposição de um modelo alternativo de estudo farmacodinâmico, que possibilita utilizar um número reduzido de pacientes avaliados (quando comparados aos estudos clínicos atuais), reduzindo custos e viabilizando mais rapidamente novas opções terapêuticas.

A relação entre RA e asma e o conceito das vias aéreas integradas é bem estabelecido na literatura científica. O grupo ARIA relata uma visão geral do conhecimento atual sobre a relação e diretrizes para o tratamento da RA e asma [2].

Os mecanismos que explicam a relação das vias aéreas ainda não estão bem definidos, mas infere-se alguns postulados [39], como mencionado anteriormente. Por exemplo, a respiração oral em pacientes com obstrução nasal leva a redução da função de filtrar, umidificar e aquecer o ar provenientes da respiração nasal, aumentando a exposição das VAI à alérgenos [40]. Em indivíduos susceptíveis, essas alterações da função nasal podem levar a alterações inflamatórias e aumento da reatividade brônquica [41]. Isso demonstra a importância da avaliação das VAI em pacientes com RA identificando os indivíduos mais susceptíveis desenvolverem HRB.

No presente estudo, observamos que o estímulo nasal com histamina foi capaz de induzir variações da função pulmonar em alguns indivíduos, demonstrado pelas alterações do VEF1 pós TPN. Metade dos pacientes avaliados apresentaram redução de VEF1 após TPN. Considerando apenas esse subgrupo, observamos redução significativa da VEF1 pós TPN, ou seja, reatividade brônquica derivada do estímulo nasal. Além disso, houve correlação positiva entre a redução do VEF1 e o escore PN₂₀, a saber, quanto mais intenso o estímulo nasal, maior a redução da função pulmonar. Possivelmente, esse subgrupo é mais susceptível à influência nasal nas VAI, e necessita ser avaliado para presença de HRB.

Ressaltamos que as alterações da função pulmonar observadas nesse estudo, são derivadas de uma obstrução nasal leve, imperceptível para a maioria dos indivíduos (redução apenas 20% da permeabilidade nasal). Considerando que paciente com RA apresentam inflamação em VAI mesmo na ausência de sintomas [40], e a correlação positiva entre redução da função pulmonar e aumento do estímulo nasal demonstrada nesse estudo, possivelmente uma obstrução nasal mais intensa produziria maior reatividade brônquica, até mesmo com repercussão clínica.

Braunstahl e colaboradores [51] avaliaram a função pulmonar de indivíduos com RA (sem asma) após TPN com alérgeno e demonstrou queda expressiva do PFE. Togias e colaboradores [52], demonstrou que 25 a 30% dos pacientes avaliados apresentaram redução de VEF1 após TPN com alérgeno. Esses estudos [40, 41] demonstraram a influência da RA no trato respiratório, enfatizando a necessidade do diagnóstico integrado das doenças respiratórias alérgicas.

A piora da RA afeta negativamente o desenvolvimento/curso da asma [28]. Se a inflamação das VAS pode estimular o mesmo processo nas VAI, possivelmente o

tratamento da inflamação das VAS exerça mesmo efeito nas VAI. Considerando a ligação funcional das VAS e VAI espera-se que o tratamento da RA tenha efeito nas VAI. Esse efeito tem sido demonstrado em pacientes com RA e asma usando o antagonista do receptor-H1 (loratadina) associado ao antagonista do receptor de leucotrieno.

A melhora significativa da permeabilidade e responsividade nasal pós tratamento, demonstrada pela MCA2, escore PN₂₀ e escore clínico observado em nosso estudo, provavelmente afetou as VAI. Embora, a análise estatística da população geral não tenha apresentado diferença na função pulmonar após tratamento nasal, observamos indivíduos com benefícios nas VAI após o tratamento nasal. Em contraposição ao período pré tratamento, o subgrupo com HRB não apresentou redução significativa do VEF1 pós tratamento.

Esses resultados confirmam a necessidade do diagnóstico e terapia integradas das vias aéreas nos pacientes atópicos. Estudos sugerem que a prevenção ou tratamento precoce da RA pode evitar o desenvolvimento e diminuir a gravidade dos sintomas da asma. O presente estudo destaca a importância do conceito das vias aéreas integradas, a demanda para identificação dos indivíduos mais susceptíveis ao comprometimento pulmonar resultante de alterações das VAS e como otimizar o tratamento desses pacientes. Além disso, esse estudo demonstra que o TPN, avaliado por rinometria acústica associada à espirometria, fornece um aparato conveniente de investigação das vias aéreas integradas. Entretanto, protocolos de estudo padronizados são indispensáveis para melhor investigação das VAS e VAI.

8. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste trabalho podemos concluir que:

1. O efeito das drogas intranasais AZE e BUD associadas é mais eficaz no controle da obstrução nasal e responsividade à histamina que o tratamento com as drogas isoladas.
2. Os tratamentos intranasais AZE, BUD e AZE/BUD são eficazes na redução de sintomas nasais e extra-nasais frente ao TPN com histamina, sendo que a terapia combinada apresenta maior eficácia comparada às drogas isoladas.
3. O estímulo nasal inespecífico com histamina induz a alterações na função pulmonar de pacientes com RA.
4. Os pacientes com RA associada a HRB podem apresentar melhora da função pulmonar com uso de AZE tópico nasal.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho traz novas perspectivas considerando resposta nasal frente ao estímulo com histamina a partir da relação “tempo x dose de histamina” como parâmetro de avaliação da resposta nasal ao tratamento. Nossos resultados contribuem para proposição de um modelo alternativo de estudo farmacodinâmico, que possibilita utilizar um número reduzido de pacientes avaliados (quando comparados aos estudos clínicos atuais), reduzindo custos e viabilizando mais rapidamente novas opções terapêuticas.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang, Z.L., et al., *Assessment of nasal cycle by acoustic rhinometry and rhinomanometry*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. **128**(4): p. 510-6.
2. Bousquet, J., P. Van Cauwenberge, and N. Khaltaev, *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(5 Suppl): p. S147-334.
3. Bousquet, J., 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**: p. 8-160.
4. *Allergic rhinitis in childhood*. Allergy, 1999. **54 Suppl 55**: p. 7-34.
5. Raap, U., et al., *Modulation of neurotrophin and neurotrophin receptor expression in nasal mucosa after nasal allergen provocation in allergic rhinitis*. Allergy, 2008. **63**(4): p. 468-75.
6. Sanico, A.M., et al., *Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis*. Int Arch Allergy Immunol, 1999. **118**(2-4): p. 154-8.
7. Widdicombe, J., *Microvascular anatomy of the nose*. Allergy, 1997. **52**(40 Suppl): p. 7-11.
8. Horak, F., *Impact and modulation of nasal obstruction*. Allergy, 2002. **57 Suppl 75**: p. 25-8.
9. Borish, L., *Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(6): p. 1021-31.
10. Mullol, J., et al., *Comparison of human nasal mucosal secretion in vivo and in vitro*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **89**(2): p. 584-92.

11. Raphael, G.D., et al., *The pathophysiology of rhinitis. II. Assessment of the sources of protein in histamine-induced nasal secretions*. Am Rev Respir Dis, 1989. **139**(3): p. 791-800.
12. Lagier, B., et al., *Different modulation by histamine of IL-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) release according to the phenotype of human Th0, Th1 and Th2 clones*. Clin Exp Immunol, 1997. **108**(3): p. 545-51.
13. Bousquet, P.J., et al., *ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) classification of allergic rhinitis severity in clinical practice in France*. Int Arch Allergy Immunol, 2007. **143**(3): p. 163-9.
14. Van Hoecke, H., L. Vandebulcke, and P. Van Cauwenberge, *Histamine and leukotriene receptor antagonism in the treatment of allergic rhinitis: an update*. Drugs, 2007. **67**(18): p. 2717-26.
15. Ibiapina Cda, C., et al., *Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment*. J Bras Pneumol, 2008. **34**(4): p. 230-40.
16. Dykewicz, M.S., *7. Rhinitis and sinusitis*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(2 Suppl): p. S520-9.
17. Mittenzwey, H., E.G. Wustenberg, and W. Leupold, *Optical rhinometry: application on children and adolescents for nasal provocation tests*. Pediatr Allergy Immunol, 2007. **18**(5): p. 372-7.
18. Litvyakova, L.I. and J.N. Baraniuk, *Nasal provocation testing: a review*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2001. **86**(4): p. 355-64; quiz 364-5, 386.
19. Bonini, S., et al., *Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA(2)LEN consensus report*. Allergy, 2007. **62**(6): p. 683-94.

20. Cheung, E.J., et al., *Comparison of optical rhinometry to acoustic rhinometry using nasal provocation testing with Dermatophagoides farinae*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **143**(2): p. 290-3.
21. Klimek, L., et al., *Assessment of rhinological parameters for evaluating the effects of airborne irritants to the nasal epithelium*. Int Arch Occup Environ Health, 2002. **75**(5): p. 291-7.
22. Wang, D.Y., et al., *Acoustic rhinometry in nasal allergen challenge study: which dimensional measures are meaningful?* Clin Exp Allergy, 2004. **34**(7): p. 1093-8.
23. Fisher, E.W., V.J. Lund, and G.K. Scadding, *Acoustic rhinometry in rhinological practice: discussion paper*. J R Soc Med, 1994. **87**(7): p. 411-3.
24. Clement, P.A. and F. Gordts, *Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry*. Rhinology, 2005. **43**(3): p. 169-79.
25. Bousquet, J., et al., *Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN)*. Allergy, 2006. **61**(9): p. 1086-96.
26. Kim, C.H., et al., *Effect of hypo-, iso- and hypertonic saline irrigation on secretory mucins and morphology of cultured human nasal epithelial cells*. Acta Otolaryngol, 2005. **125**(12): p. 1296-300.
27. Rabago, D. and A. Zgierska, *Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions*. Am Fam Physician, 2009. **80**(10): p. 1117-9.
28. Brozek, J.L., et al., *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(3): p. 466-76.
29. Aaronson, D.W., *Side effects of rhinitis medications*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **101**(2 Pt 2): p. S379-82.

30. Leurs, R., M.K. Church, and M. Taglialatela, *H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects*. Clin Exp Allergy, 2002. **32**(4): p. 489-98.
31. Cingi, C., et al., *Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis*. Laryngoscope, 2010. **120**(9): p. 1718-23.
32. McNeely, W. and L.R. Wiseman, *Intranasal azelastine. A review of its efficacy in the management of allergic rhinitis*. Drugs, 1998. **56**(1): p. 91-114.
33. Saengpanich, S., et al., *Effects of intranasal azelastine on the response to nasal allergen challenge*. Laryngoscope, 2002. **112**(1): p. 47-52.
34. Boner, A.L., *Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(1 Suppl): p. S32-9.
35. Price, D., et al., *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis*. Prim Care Respir J, 2006. **15**(1): p. 58-70.
36. Mygind, N., et al., *Mode of action of intranasal corticosteroids*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(1 Suppl): p. S16-25.
37. Carr, W., et al., *A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(5): p. 1282-1289 e10.
38. Ratner, P.H., et al., *Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008. **100**(1): p. 74-81.

39. Braunstahl, G.J., *United airways concept: what does it teach us about systemic inflammation in airways disease?* Proc Am Thorac Soc, 2009. **6**(8): p. 652-4.
40. Braunstahl, G.J. and P.W. Hellings, *Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **14**(3): p. 176-82.
41. Braunstahl, G.J. and W. Fokkens, *Nasal involvement in allergic asthma.* Allergy, 2003. **58**(12): p. 1235-43.
42. Togias, A., *Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration.* J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(6): p. 1171-83; quiz 1184.
43. Pelikan, Z., *Asthmatic response induced by nasal challenge with allergen.* Int Arch Allergy Immunol, 2009. **148**(4): p. 330-8.
44. Cruz, A.A., et al., *Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN.* Allergy, 2007. **62** Suppl 84: p. 1-41.
45. Lebel, B., et al., *Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains.* J Allergy Clin Immunol, 1988. **82**(5 Pt 1): p. 869-77.
46. Knudson, R.J., et al., *Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging.* Am Rev Respir Dis, 1983. **127**(6): p. 725-34.
47. Navarro, A., et al., *Clinical use of oral antihistamines and intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis.* J Investig Allergol Clin Immunol, 2011. **21**(5): p. 363-9.

48. Moscato, G., et al., *EAACI position paper on occupational rhinitis*. Respir Res, 2009. **10**: p. 16.
49. Andre, R.F., et al., *Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence*. Clin Otolaryngol, 2009. **34**(6): p. 518-25.
50. Ng, T.Y., et al., *Objective measurements differ for perception of left and right nasal obstruction*. Auris Nasus Larynx, 2013. **40**(1): p. 81-4.
51. Braunstahl, G.J., et al., *Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(3): p. 469-76.
52. Togias, A.G., *Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(5 Suppl): p. S247-50.

11. ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“CLORIDRATO DE AZELASTINA E BUDESONIDA INTRANASAIS (ISOLADAS E ASSOCIADAS): EFEITO NA OBSTRUÇÃO NASAL E FUNÇÃO PULMONAR DE PACIENTES COM RINOPATIA ALÉRGICA”

Você está convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

Este estudo tem por objetivo avaliar a cavidade nasal (por coleta de material nasal, lavado nasal e rinometria acústica) para comparar três medicamentos para o tratamento da rinite alérgica.

Você receberá uma aspersão em cada narina de cada uma das três medicações, duas vezes ao dia, cada um em um período de tratamento diferente. A ordem que você tomará cada medicação obedecerá a um sorteio.

Este medicamento é indicado para o tratamento da rinite alérgica

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo será avaliada a sua condição de saúde. Será feito seu histórico clínico (se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento, etc.). Será realizado exame físico (rinoscopia anterior) e exames laboratoriais (teste cutâneo) com coleta de amostra de sangue (IgE).

Durante o estudo será realizados coleta de material nasal com escova, lavado nasal, teste de provocação nasal com histamina, rinometria acústica, aplicação do medicamento por sprays nasal.

RESPONSABILIDADES DO PACIENTE

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você esteja em boas condições de saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: a) não pode ser dependente de drogas ou álcool b) não ingerir bebidas com cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc.) nos dias de avaliação nasal; Caso você não siga uma ou mais regras citadas acima, você será retirado do estudo.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico: a) comparecer aos retornos no Ambulatório de Imunologia na data e horários informados; b) contatar o investigador clínico (Dr. Ricardo de Lima Zollner ou Natalia Eliza Zanellato Fabbri) em caso de qualquer ocorrência, dúvidas ou necessidade e antes de tomar qualquer decisão por conta própria; c) utilizar toda a medicação prevista.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

De acordo com a bula do medicamento, a administração nasal de budesonida e cloridrato de azelastina pode causar efeitos adversos como:

Gosto amargo na boca e boca seca. A administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo tem o objetivo avaliar o melhor tratamento para rinite alérgica. Espera-se melhora dos sintomas como espirros, coceira, obstrução nasal.

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Se você sofrer algum efeito indesejável em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento, sem qualquer custo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento em que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida em função: a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério

médico, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe de pesquisadores.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo. A Unicamp não identificará o paciente por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor (es) do Estudo, auditor (es), membros do Comitê de Ética e Pesquisa Clínica, ou autoridades dos órgãos governamentais envolvidos na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, no entanto, sem violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, você deverá procurar a unidade de saúde mais próxima da sua residência e após entrar em contato com um dos pesquisadores através do telefone (19) 3521-3709 para esclarecimentos e ajuda na conduta a ser tomada.

Após ler este documento, você obteve todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

Se você concorda com as condições do estudo, leia e assine o documento abaixo.

Eu, _____, _____ anos, RG _____, declaro que li cuidadosamente todo este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e que tive oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo e também sobre o Estudo. Recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do Estudo, sob responsabilidade dos médicos / Pesquisadores Ricardo de Lima Zollner e Natalia Eliza Zanellato Fabbri da Unicamp.

Ao assinar este Termo de Consentimento, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento, estou autorizando o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe e aos monitores, auditores, membros do Comitê de Ética em Pesquisa e membros de órgãos regulamentares envolvidos, nas condições descritas acima.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei a qualquer direito legal que eu tenha ao participar deste Estudo.

X

X

Nome do Voluntário

Data

Assinatura

Responsável pela obtenção do termo de Data

Assinatura

consentimento

Testemunha

Data

Assinatura

(Necessário somente se o voluntário não

souber ler)

Dr. Ricardo de Lima Zollner

Natalia Eliza Zanellato Fabbri

(19) 3521-3709

(19) 9719-9898

Anexo 2 – Parâmetros espirométricos pré e pós tratamento com AZE.

Paciente	CVF Pré AZE		VEF1 Pré AZE		VEF1/CVF Pré AZE		FEF25-75% Pré AZE		CVF Pós AZE		VEF1 Pós AZE		VEF1/CVF Pós AZE		FEF25-75% Pós AZE	
	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN
1	103	110	81	88	85	73	60	47	120	126	83	76	69	60	23	36
2	106	107	97	99	95	94	84	85	114	104	100	96	88	92	76	81
3	103	102	100	101	97	98	96	95	104	103	103	99	99	96	99	95
4	99	96	102	103	107	109	116	123	99	96	100	99	101	103	107	114
5	116	117	119	116	99	96	104	101	120	118	114	110	95	93	96	90
6	87	87	96	94	109	107	129	116	88	88	97	99	110	113	128	131
7	85	87	85	84	99	96	85	81	94	93	92	93	98	100	86	105
8	117	115	126	124	107	107	124	128	116	113	125	124	108	110	121	125
9	94	92	100	97	106	105	128	127	90	104	92	97	104	105	102	124
10	95	95	74	74	78	78	45	47	96	95	84	90	88	95	63	74
11	96	97	89	92	93	95	74	83	91	95	88	91	97	96	80	82
12	111	109	102	106	92	97	81	94	*	*	*	*	*	*	*	*
13	82	84	95	97	116	115	146	151	*	*	*	*	*	*	*	*
14	111	107	120	116	108	108	138	138	109	110	120	119	110	108	145	138
15	93	94	96	98	103	104	106	106	93	95	96	96	103	101	100	103
16	107	107	98	97	92	91	78	82	106	107	97	98	92	92	76	77
17	101	98	102	99	101	101	102	107	96	101	98	101	102	100	108	97
18	101	101	100	100	99	99	91	105	100	95	97	100	97	105	86	101
19	91	93	95	98	104	105	118	119	88	85	92	94	105	106	118	116
20	106	108	96	101	91	94	75	83	108	109	104	103	96	94	88	87
21	102	102	89	89	87	87	63	66	100	100	86	85	86	85	61	58
22	85	86	84	84	99	98	74	78	85	85	87	85	102	100	82	82
23	114	112	115	114	101	102	123	119	110	111	110	111	100	100	117	112
24	108	105	111	108	103	103	101	106	111	110	114	114	103	104	102	106
25	89	90	99	100	111	111	144	149	87	88	95	98	109	111	126	131
26	111	113	111	113	100	100	107	108	114	113	114	115	100	102	89	91
27	90	95	56	62	62	65	27	30	88	91	46	55	52	60	19	25
28	109	110	103	104	94	95	90	91	107	110	102	103	95	94	89	87

Anexo 3 – Parâmetros espirométricos pré e pós tratamento com BUD.

BUD Paciente	CVF Pré AZE		VEF1 Pré AZE		VEF1/CVF Pré AZE		FEF25-75% Pré AZE		CVF Pós AZE		VEF1 Pós AZE		VEF1/CVF Pós AZE		FEF25-75% Pós AZE	
	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN
1	134	121	86	92	64	76	35	53	117	122	91	82	78	67	53	31
2	119	105	97	96	82	91	66	83	105	102	95	95	90	95	76	89
3	101	103	99	100	98	97	94	86	100	101	99	99	99	98	97	96
4	99	99	103	102	104	103	113	115	*	*	*	*	*	*	*	*
5	117	115	113	112	97	97	100	96	120	116	114	111	95	96	101	95
6	*	*	*	*	*	*	*	*	87	87	95	93	109	107	119	122
7	94	91	93	90	99	99	86	88	85	88	77	86	91	98	58	84
8	*	*	*	*	*	*	*	*	110	105	120	116	109	110	123	128
9	96	95	102	100	92	91	132	121	95	92	96	92	101	100	89	87
10	94	96	86	88	93	93	64	67	96	95	87	88	91	93	63	70
11	99	97	94	93	94	94	80	84	95	95	90	90	90	95	80	80
12	105	100	85	81	80	79	54	54	103	104	92	96	89	92	66	77
13	117	115	126	124	107	107	124	128	86	85	99	95	115	112	161	151
14	91	87	101	98	122	113	162	160	113	108	124	121	110	112	147	146
15	*	*	*	*	*	*	*	*	94	95	97	98	103	103	106	107
16	106	107	95	96	90	90	73	77	106	105	97	93	92	89	81	72
17	98	98	100	100	102	102	102	104	101	98	102	100	101	102	105	106
18	101	101	98	100	97	99	89	92	103	101	101	102	98	101	100	103
19	91	91	95	96	104	105	112	119	91	89	96	92	105	103	123	110
20	108	109	102	103	94	94	85	89	109	111	103	107	94	96	87	95
21	101	102	90	90	89	88	67	68	100	99	88	88	88	89	64	64
22	80	82	85	86	106	105	81	84	84	84	85	85	101	101	78	83
23	110	115	101	114	92	99	109	113	113	111	114	111	101	100	118	118
24	109	107	112	109	103	102	101	115	111	108	109	109	98	101	92	98
25	85	89	95	99	112	111	153	144	88	89	97	96	110	108	136	133
26	118	116	119	117	101	101	113	114	117	116	119	123	102	106	112	118
27	105	98	79	68	75	69	46	38	104	104	69	71	66	68	33	37
28	110	107	108	102	98	95	100	90	110	113	104	106	95	94	93	90

Anexo 4 – Parâmetros espirométricos pré e pós tratamento com AZE/BUD.

AZE/BUD	CVF Pré AZE		VEF1 Pré AZE		VEF1/CVF Pré AZE		FEF25-75% Pré AZE		CVF Pós AZE		VEF1 Pós AZE		VEF1/CVF Pós AZE		FEF25-75% Pós AZE	
	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN	Pré TPN	Pós TPN
Paciente																
1	126	120	81	76	64	63	36	32	132	132	87	76	66	84	36	59
2	104	107	96	97	92	91	80	79	101	101	92	93	91	92	75	78
3	100	101	98	100	98	99	96	96	99	99	99	100	100	100	100	100
4	102	103	100	104	98	101	96	111	99	100	100	102	104	102	120	113
5	119	117	113	111	95	95	96	94	122	120	117	114	96	95	103	99
6	85	86	94	96	111	112	120	124	*	*	*	*	*	*	*	*
7	89	87	91	88	102	101	99	100	86	85	78	82	91	96	58	77
8	112	112	122	122	109	109	121	127	112	110	122	123	109	112	116	130
9	92	98	96	97	104	99	123	100	95	95	95	98	100	103	104	116
10	96	95	87	85	91	89	66	64	94	94	83	86	88	91	61	65
11	88	89	82	84	93	94	67	78	96	96	90	92	94	96	80	82
12	106	106	95	99	90	93	71	79	108	109	101	104	94	95	81	93
13	85	89	97	102	114	115	157	156	86	86	97	96	113	112	150	156
14	109	108	122	123	112	114	144	152	109	110	123	120	113	109	151	142
15	91	92	98	98	106	105	120	116	92	94	98	99	107	105	114	108
16	109	110	102	100	93	91	87	82	107	109	100	99	99	91	85	78
17	104	101	102	102	97	100	98	110	101	100	100	100	99	100	101	103
18	101	100	100	97	99	97	95	87	105	102	102	101	97	99	91	95
19	89	91	95	96	107	105	129	118	90	89	93	94	103	106	115	119
20	109	107	107	106	98	99	109	107	110	109	107	107	97	98	95	96
21	103	102	94	95	91	93	75	79	105	104	91	91	87	88	65	66
22	86	83	83	83	97	100	72	81	86	81	86	85	100	105	78	86
23	119	115	115	111	97	97	102	115	111	108	112	107	101	99	115	102
24	109	105	119	112	109	107	110	110	107	114	115	118	107	104	115	104
25	89	89	97	99	109	111	137	140	90	89	98	98	109	110	129	150
26	113	116	118	121	104	104	121	121	115	114	116	117	101	103	114	113
27	95	96	58	63	61	66	27	31	94	94	55	64	59	65	25	34
28	108	108	101	102	94	94	83	88	108	111	103	104	95	94	92	93