



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde



**ESTUDOS SOBRE COMORBIDADES DE VIAS AÉREAS
SUPERIORES EM ASSOCIAÇÃO À ASMA GRAVE**

Tássia Milenna Oliveira de Souza

Tese de Doutorado

Salvador (Bahia), 2024

Ficha catalográfica
Bibliotheca Gonçalo Moniz
Sistema Universitário de Bibliotecas
Universidade Federal da Bahia

Souza, Tássia Milenna Oliveira de.

S729 Estudos sobre comorbidades de vias aéreas superiores em associação à
Asma grave / Tássia Milenna Oliveira de Souza – 2024.

132 f.

Orientador: Prof. Dr.: Marcus M. Lessa.

Coorientador: Prof. Dr.: Álvaro A. Cruz.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde,
Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2024.

Inclui anexos.

1. Asma. 2. Sinusite. 3. Rinite Alérgica. I. Lessa, Marcus M. II. Universidade
Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU (2007): 616



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde



ESTUDOS SOBRE COMORBIDADES DE VIAS AÉREAS
SUPERIORES EM ASSOCIAÇÃO À ASMA GRAVE

TÁSSIA MILENNA OLIVEIRA DE SOUZA

Professor orientador: Marcus M. Lessa

Coorientador: Álvaro A. Cruz

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Doutora em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2024

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

. Álvaro A. Cruz, Doutor, Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

. Marcus Miranda Lessa, Doutor, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia e Professor Livre – docente da Universidade de São Paulo
Edson Bastos Freitas, Doutor, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

.Jamille Souza Fernandes, Doutora, Professora Adjunta da Universidade Federal do Oeste da Bahia

.Luane Marques Mello, Doutora, Professora Adjunta da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Membros Suplentes:

.Clara Mônica Figueiredo, Doutora, Professora Adjunta da Universidade Federal do Sul da Bahia



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico
40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil.
Tel.: 55 71 3283.5582 | Fax: 55 71 3283.5567
www.possauade.ufba.br | pos.saude@ufba.br



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DE TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE.

1 Ao vigésimo terceiro dia do mês de fevereiro de 2024, no horário das 14:00 horas, nas dependências do
2 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade
3 Federal da Bahia, de forma remota, pela plataforma ZOOM, deu-se início à sessão pública para arguição e
4 defesa da tese intitulada “Estudos sobre comorbidades de vias aéreas superiores em associação à asma
5 grave” apresentada pela pós-graduanda **Tássia Milenna Oliveira de Souza**. A Comissão Examinadora
6 aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, conforme o que
7 estabelecem o Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação da Universidade Federal da Bahia e o
8 Regimento do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, foi
9 composta por Prof. Dr. Marcus Miranda Lessa, Doutor em Otorrinolaringologia/USP, Professor Adjunto
10 IV/UFBA (Orientador/ Presidente); Prof. Dr. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho, Doutor em Medicina
11 e Saúde/UFBA, Professor Titular/ UFBA; Prof. Dr. Edson Bastos Freitas, Doutorado em Medicina/USP,
12 Professor Associado Nível IV/ UFBA; Profa. Dra. Luane Marques Mello, Doutora em Patologia/UFTM,
13 Professora Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP; Profa. Dra. Jamille Souza Fernandes, Doutora
14 em Imunologia/ UFBA, Professora/ UFOB e a Profa. Dra. Clara Monica Figueredo de Lima, Doutora em
15 Ciências da Saúde/ UFBA, Professora/ UFSB (Suplente). Após a apresentação da tese, a Comissão
16 Examinadora realizou a arguição que foi respondida **satisfatoriamente** pela doutoranda. A tese
17 apresentada foi considerada **aprovada**. E, para constar do processo de conclusão de curso e de colação de
18 grau¹, a Comissão Examinadora lavrou a presente Ata que é assinada por todos os seus membros. A
19 Comissão Examinadora aprova a tese:

20 (X) Com recomendações que devem ser incorporadas à versão final da tese.

21 () Sem recomendações de modificações da versão final.

22 Será dado prazo máximo de 60 (sessenta) dias para entrega da versão final de modo a ser concluído o
23 processo de outorga do título de doutor.

24 Assinaturas dos Membros da Banca Examinadora:

26 gov.br Documento assinado digitalmente
27 **MARCUS MIRANDA LESSA**
Data: 23/02/2024 17:14:07-0300
Verifique em <https://validar.ri.gov.br>

Marcus Miranda Lessa (Presidente/orien

gov.br Documento assinado digitalmente
28 **ÁLVARO AUGUSTO SOUZA DA CRUZ FILHO**
Data: 23/02/2024 17:32:20-0300
Verifique em <https://validar.ri.gov.br>

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

29 gov.br Documento assinado digitalmente
30 **EDSON BASTOS FREITAS**
Data: 24/02/2024 16:00:00-0300
Verifique em <https://validar.ri.gov.br>

Edson Bastos Freitas

gov.br Documento assinado digitalmente
31 **LUANE MARQUES DE MELLO**
Data: 23/02/2024 19:26:47-0300
Verifique em <https://validar.ri.gov.br>

Luane Marques Mello

32 gov.br Documento assinado digitalmente
33 **JAMILLE SOUZA FERNANDES**
Data: 23/02/2024 17:37:03-0300
Verifique em <https://validar.ri.gov.br>

Jamille Souza Fernandes

Clara Monica Figueredo de Lima (Suplente)

34 Ata Aprovada na Sessão do dia 23/02/2024

35
36
37
38
39
40
41 ¹ A emissão do diploma e do histórico escolar está condicionada à entrega, na Secretaria Acadêmica do
42 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, via e-mail, do PDF da versão final da tese, com
43 aprovação do orientador, dos metadados, e do cadastro da tese pelo discente no Repositório Institucional
44 da UFBA, no prazo máximo de 60 dias.

“Observe aquele que é bom no que faz – os bons profissionais são solicitados e admirados e não ficam à sombra de ninguém.” (Provérbios 22:29)

A Deus, família, amigos, colegas de profissão, pacientes e professores, muito obrigada!

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. CNPQ
2. Bolsa de estudos da Fundação FAPESB, Secretária de Educação da Bahia.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Marcus M. Lessa, orientador, pelas orientações acadêmicas e profissionais, bem como apoio e incentivo desde o início da Residência em Otorrinolaringologia, perspassando o mestrado e doutorado.

Ao Dr. Álvaro A. Cruz, coorientador, agradeço a orientação, direcionamento, e principalmente pelo acolhimento desde o mestrado.

À Associação ProAR, instituição em que o projeto foi planejado e desenvolvido, agradeço o incentivo constante à ciência baseada em evidências e à formação acadêmica de profissionais.

Ao Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Federal da Bahia, pelo apoio na implementação dos procedimentos do estudo, através da inserção de pacientes no ambulatório de Rinologia .

À equipe de pesquisadores/colaboradores do ProAR, que participaram intensamente na execução do estudo, trabalhando com dedicação e excelência: Ana Tereza Campos, Bianca Magalhães, Carolina Barbosa, Cinthia Santana, Débora Inácio, Edna Ferreira, Fernando Monteiro, Gabriela Pimentel, Givaneide Lima, Isabella Paixão, Laila Trindade, Marcella Campello e Valmar Bião.

À Profa Luane, pelo grande incentivo e acolhimento no ProAR durante seu período de pós-doutorado. Minha gratidão hoje e sempre .

À Dra. Gabriela Pimentel, pelo brilhantismo em coordenar a pesquisa, e também por sua amizade e disposição em sempre me ajudar.

À Marcella Campello, colega de profissão e amiga, pela parceria durante a realização de seu projeto de mestrado.

À equipe assistencial do ProAR (Programa para o Controle da Asma na Bahia), pelo apoio durante a assistência aos participantes do estudo.

À Dr^a. Carolina Cincurá, pelas contribuições, disponibilidade, apoio e incentivo.

À Dr^a. Cinthia Santana, pela coordenação das análises laboratoriais e de função pulmonar do estudo, além da colaboração nas produções científicas.

À administradora Ana Tereza Campos, pela administração dos recursos e da instituição durante a condução do projeto e afeto para com toda a equipe.

À Dr^a. Jamille Fernandes, pelas colaborações durante a pesquisa e produções científicas. E acima disso, pela amizade e pelo desbravamento acadêmico do Oeste da Bahia durante esta jornada.

À senhora Ana Cibele, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por toda a ajuda fornecida.

À banca examinadora, pelas ricas contribuições a este trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	11
RESUMO.....	13
SUMMARY.....	14
INTRODUÇÃO.....	15
Rinite alérgica e associação à asma.....	16
Rinossinusite crônica e associação à asma.....	16
OBJETIVOS.....	19
Objetivo principal.....	19
Objetivos secundários.....	19
MANUSCRITO 1.....	20
MANUSCRITO 2.....	50
MANUSCRITO 3.....	82
DISCUSSÃO.....	110
CONCLUSÃO.....	116
PROPOSTA DE ESTUDO FUTURO.....	117
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	118
OUTRAS PUBLICAÇÕES.....	122
ANEXO 1. PARECER DE APROVAÇÃO ÉTICA.....	123
(MANUSCRITO 2).....	123
ANEXO 2. PARECER DE APROVAÇÃO ÉTICA.....	124
(MANUSCRITO 3).....	124
ANEXO 3. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS DA AVALIAÇÃO OTORRINOLARINGOLÓGICA.....	130

ÍNDICE DE TABELAS

Manuscrito 1

Tabela 1 (parte A). Comorbidades de Via Aérea Superior relacionadas à Asma	47
Tabela 1 (parte B). Comorbidades de Via Aérea Superior relacionadas à Asma	48
Tabela 2. Impacto e Efeitos do Tratamento das Comorbidades de Via Aérea Superior na Asma	49

Manuscrito 2

Table 1. Characteristics of the study population	77
Table 2. Characteristics of aeroallergen sensitization by skin prick test (SPT)	78
Table 3. Characteristics of the sensitization	79
Table 4. Association of the sensitization profile with the presence of asthma in individuals with chronic rhinitis	80
Table 5. Association between the sensitization profile and asthma severity in individuals with chronic rhinitis	81

Manuscrito 3

Table 1. Clinical profile of individuals according to asthma severity and diagnosis of chronic rhinosinusitis	109
Table 2. Clinical Profile of CRS according Asthma Severity	110
Table 3. Clinical profile of asthmatic patients with CRSwNP	111

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPA	Chronic Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire – 6
ACT	Asthma Control Test
AERD	Aspirin Exacerbated Respiratory Disease
AERD	Aspirin Exacerbated Respiratory Disease
AINES	Antiinflamatórios Não-Esteroidais
AQLQ	Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida na Asma
AQLQ	Quality of Life in Asthma Questionnaire
AR	Allergic Rhinitis
ARIA	Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
COX – 1	Ciclooxigenase 1
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
CR	Chronic Rhinitis
CRA	Chronic Rhinitis Alone
CRMA	CR + Mild Asthma
CRMSA	CR + Moderate to Severe Asthma
CRS	Chronic Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps
CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps
DCV	Disfunção de Cordas Vocais
DREA	Doença Respiratória Exacerbada por Antiinflamatórios Não-Esteroidais
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
ENFUMOSA	European Multicenter Study of the Clinical Phenotype of Chronic Severe Asthma
EPOS	Position Paper Europeu sobre Rinossinusite e Pólipos Nasais
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
EUFORA	Fórum Europeu para Pesquisa e Educação em Alergia e Doenças de Vias Aéreas
FEF	Fluxo Expiratório Forçado
FESS	Cirurgia Endoscópica Endonasal
FEV1	Forced Expiratory Volume in One-Second
GERD	Gastro-Esophageal Reflux
GINA	Iniciativa Global contra a Asma
GINA	Global Initiative for Asthma
HUPES	Hospital Universitário Prof Edgard Santos
IgE	Imunoglobulina E
IMC	Índice de Massa Corporal

IU	Internacional Units
MA	Mild Asthma
MSA	Moderate to Severe Asthma
NERD	NSAID exacerbated respiratory disease
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OR	Odds Ratio
OSAHS	Obstructive Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome
Patch Test	Teste de Contato
Pre-BD	Pre-Bronchodilator
Prick Test	Teste de Sensibilização Cutânea
ProAR	Programa para o Controle da Asma
PRO-ORL	Programa de Atualização em Otorrinolaringologia
RSC	Rinossinusite Crônica
SAHOS	Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutivas do Sono
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SNOT-22	22-item Sino-Nasal Outcome Test
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
SPT	Skin Prick Test
SUS	Sistema Único de Saúde
Th2	T Cell Helper Type 2
UAC	Upper Airway Comorbidities
VAS	Vias Aéreas Superiores
VCD	Vocal Cord Dysfunction

RESUMO

Introdução: A asma grave é uma doença heterogênea complexa, que pode ser complicada por diversas comorbidades, principalmente as relacionadas às vias aéreas superiores, como a rinossinusite crônica e rinite alérgica, que desempenham um papel-chave no manejo desses pacientes, considerando o conceito de ‘via aérea unificada’. O objetivo deste estudo foi avaliar as comorbidades de vias aéreas superiores (VAS) em pacientes da coorte do ProAR e sua associação ao controle da asma. **Métodos:** Avaliação dos dados da primeira visita da coorte, entre os anos de 2013 e 2015, do perfil de sensibilização aeroalérgica; e avaliação de uma amostra de pacientes na segunda visita da coorte, entre março/2018 e fevereiro/2020, de comorbidades de VAS. Em ambos estudos foram realizadas avaliação clínica, laboratorial e exames complementares da asma. No estudo realizado entre 2018 e 2020 foi acrescentada a avaliação otorrinolaringológica, questionários para avaliação de RSC e outras comorbidades de VAS, além do exame de videonasofaringolaringoscopia. **Resultados:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura para identificar as principais comorbidades de VAS associadas à asma e seu controle, bem como a sistematização de uma avaliação otorrinolaringológica dessas comorbidades em pacientes asmáticos. As principais foram: Rinite Alérgica, RSC, DREA, DRGE, DCV e SAHOS; a sistematização foi exposta através de casos clínicos e questões de múltipla escolha. Os resultados do estudo da primeira visita da coorte envolveram 1066 participantes, com maior prevalência de sensibilização aeroalérgica nos indivíduos com asma, em comparação aqueles somente com rinite crônica (70,4% vs 47%, $p=0.000$), alta sensibilização a ácaros, baratas, pelo de animais, gramíneas e fungos na presença de asma, sendo esta também associada a polissensibilização, além de perfil de sensibilização diferente ao observado nos indivíduos somente com rinite crônica. No estudo referente à segunda visita da coorte, foram avaliados 428 pacientes com asma, 76.2% daqueles com asma leve apresentaram RSC, e 60.8% na asma moderada a grave. O diagnóstico de RSC, independente da gravidade da asma, foi associado a mau controle da asma (GINA e ACQ-6), exacerbação da asma e pior qualidade de vida em asma em mais de 50% desses pacientes; sintomas de DRGE e sonolência diurna também apresentaram alta prevalência na presença de RSC. Polipose nasal mostrou-se marcador de asma moderada a grave, e o diagnóstico de DREA foi exclusivo a esse grupo. **Conclusões:** As comorbidades de VAS são comuns em pacientes com asma, independentemente de sua gravidade. A sensibilização aeroalérgica difere da rinite crônica isolada em comparação à sua associação à asma, endossando a hipótese de a rinite alérgica apresentar um fenótipo diferente quando em associação à asma. A RSC também está comumente associada à asma, contribuindo para seu mau controle. A investigação e tratamento adequados das comorbidades de VAS em pacientes asmáticos está recomendada, principalmente naqueles em que há controle parcial ou não controle da asma, e uma avaliação sistematizada dessas comorbidades facilita a trajetória dos cuidados clínicos desses pacientes.

Palavras-chave: 1. Asma; 2. Controle de Asma; 3. Sensibilização Aeroalérgica; 4. Rinossinusite Crônica

SUMMARY

Introduction: Severe asthma is a complex heterogeneous disease that can be complicated by several comorbidities, especially those related to the upper airways, such as chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis, which play a key role in the management of these patients, considering the concept of a 'Unified Airway'. The aim of this study was to evaluate upper airway comorbidities (UAC) in patients in the ProAR cohort and their association with asthma control. **Methods:** The evaluation of the first visit of the cohort, between 2013 and 2015, of the aeroallergic sensitization profile; and evaluation of a sample of patients at the second visit of the cohort, between March 2018 and February 2020, of UAC. In both studies, clinical and laboratory evaluations and complementary asthma tests were performed. In the prospective study, otorhinolaryngological evaluation, questionnaires to evaluate CRS and other comorbidities of UA, in addition to nasopharyngolaryngoscopy video, were added. **Results:** A narrative review of the literature was conducted to identify the main asthma-related comorbidities of AV and their control, as well as to systematize an otorhinolaryngological evaluation of these comorbidities in asthmatic patients. The main ones were: Allergic Rhinitis, CRS, AERD, GERD, CVD and OSAHS; The systematization was presented through clinical cases and multiple-choice questions. The results of the first visit of the cohort involved 1066 participants, with a higher prevalence of aeroallergic sensitization in individuals with asthma, compared to those with chronic rhinitis alone (70.4% vs 47%, $p=0.000$), high sensitization to mites, cockroaches, animal dander, grasses and fungi in the presence of asthma, which is also associated with polysensitization, in addition to a sensitization profile different from that observed in individuals with chronic rhinitis alone. In the study referring to the second visit of the cohort, 428 patients with asthma were evaluated, 76.2% of those with mild asthma had CRS, and 60.8% with moderate to severe asthma. The diagnosis of CRS, regardless of asthma severity, was associated with poor asthma control (GINA and ACQ-6), asthma exacerbation and poorer asthma quality of life in more than 50% of these patients; GERD symptoms and daytime sleepiness were also highly prevalent in the presence of CRS. Nasal polyposis has been shown to be a marker of moderate to severe asthma, and the diagnosis of AERD was exclusive to this group. **Conclusions:** Comorbidities of UA are common in patients with asthma, regardless of their severity. Aeroallergic sensitization differs from chronic rhinitis alone in comparison with its association with asthma, endorsing the hypothesis that allergic rhinitis presents a different phenotype when associated with asthma. CRS is also commonly associated with asthma, contributing to its poor control. Adequate investigation and treatment of upper airways comorbidities in asthmatic patients is recommended, especially in those in whom there is partial or no asthma control, and a systematized evaluation of these comorbidities facilitates the clinical care trajectory of these patients.

Keywords: 1. Asthma; 2. Asthma control; 3. Aeroallergic Sensitization; 4. Chronic Rhinossinusitis

INTRODUÇÃO

A asma grave é uma doença heterogênea complexa, por vezes refratária ao tratamento padrão, além de ser complicada por diversas comorbidades e fatores de risco (Chung KF et al., 2014, GINA 2023). Tais condições estão comumente associadas a sintomas respiratórios, redução da qualidade de vida e menor controle da asma (Massoth L, Anderson C, McKinney A, 2019).

Entre as principais comorbidades associadas à asma grave, as relacionadas à via aérea superior desempenham papel-chave no manejo desses pacientes, considerando-se o conceito de “Via Aérea Única”, com ligação entre as vias aéreas inferior e superior, conforme demonstrado amplamente na literatura (Cruz AA, 2005; Wu TJ et al., 2015; EPOS 2020; GINA 2023).

Evidências epidemiológicas suportam que aproximadamente 80% dos indivíduos asmáticos apresentem doenças nasossinusais, como a rinosinusite crônica e a rinite crônica (Massoth L, Anderson C, McKinney A, 2019).

A rinite alérgica é uma das doenças mais prevalentes no mundo (Bousquet et al., 2020), e frequentemente persiste ao longo da vida (Bousquet et al., 2008), com estimativa de prevalência auto reportada em aproximadamente 2 a 25% das crianças, e 1 a 40% dos adultos (Asher et al., 2006; Katelaris et al., 2012).

A sensibilização alérgica a aeroalérgenos é comum entre os pacientes com asma grave (Moore WC et al., 2010), inclusive aqueles que tiveram início dos sintomas de asma grave ainda na infância (asma de início precoce) estão tipicamente associados a sensibilização alérgica (Moore WC et al., 2010).

A rinosinusite crônica (RSC) também é uma doença comum, que afeta mais de 10% da população global (Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK; 2022), sendo que a prevalência de asma nesses indivíduos é elevada, mais de 21% na RSC sem polipose nasal, e cerca de 45% na

RSC com polipose nasal (Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al.; 2012).

A associação entre comorbidades de vias aéreas superiores e a asma está evidenciada pelas recentes descobertas fisiopatológicas que demonstram que ambas desordens apresentam uma mesma condição inflamatória crônica da via aérea (uma via aérea – uma doença, como exposto nos documentos do EPOS e GINA), que englobam semelhanças fisiopatológicas, epidemiológicas e terapêuticas (Bousquet et al., 2008; Feng CH et al., 2012; Takemura M et al., 2016; Tomasen P et al., 2016; EPOS 2020; GINA 2023).

Rinite alérgica e associação à asma

A asma está frequentemente associada à rinite alérgica, e pacientes com diagnóstico de asma e rinite alérgica apresentam mais frequentemente exacerbações da asma, além de mais visitas a serviços de emergência (Valovirta E et al., 2006), assim como o controle dos sintomas nasais está diretamente associado ao controle da asma entre os pacientes com asma e sintomas nasais persistentes (Oka et al., 2017).

Dada sua alta prevalência, bem como a importância do diagnóstico de rinite e sua estrita relação com a asma, desde 2001 a iniciativa ARIA tem publicado documentos com a classificação e manejo da rinite, e essa classificação tem sido validada na prática clínica (ARIA 2022).

Sabe-se também que a rinite crônica isolada é diferente da rinite crônica associada à asma, e a hipótese é que representem dois fenótipos distintos. (Bousquet et al., 2023)

Rinossinusite crônica e associação à asma

Entre os pacientes asmáticos, a associação com RSC está estimada em até 45% (Fitzpatrick AM et al., 2010). A asma e a rinossinusite crônica coexistem, e uma tem impacto sobre a outra, e o manejo medicamentoso e cirúrgico da RSC em pacientes asmáticos pode resultar na melhora de ambas as condições, como melhor controle da asma, menor número de ataques de asma, de hospitalização e da necessidade de medicamentos de resgate (Vashishta et al., 2013). Além disso, existe uma associação direta entre a presença de sintomas moderados a graves de RSC,

além de polipose nasal, e associação frequente com pacientes asmáticos mais graves (Dursun AB et al., 2006; Fitzpatrick AM et al., 2010).

Em 2012 foi publicado o documento de posicionamento da Sociedade Europeia de Rinologia (EPOS 2012), e atualizado em 2020, estabelecendo os critérios diagnósticos de rinosinusites em crianças e adultos, bem como sua classificação temporal e etiológica, além de estabelecer o tratamento preconizado, apoiados pela medicina baseada em evidências. Há indícios que pacientes asmáticos e portadores de rinosinusite crônica apresentem mais entradas em serviços de emergências, e maior utilização dos serviços de saúde quando comparados aos pacientes somente com asma (Friere M, 2014). Também está claro na literatura que a presença de comorbidades em via aérea superior, como a rinosinusite crônica, é um fator de pior controle dos sintomas da asma (Denlinger LC et al., 2017), pressupondo-se uma correlação direta entre a inflamação nasossinusal e os sintomas pulmonares (Mullol & Langdon et al., 2016).

A Iniciativa Global pela Asma (GINA), que visa aumentar a conscientização sobre a asma, ressalta a importância da avaliação de comorbidades de vias aéreas superiores, como a Rinite Alérgica e a RSC na abordagem terapêutica da asma em todos os estágios de tratamento (GINA 2023).

Mais recentemente, o Fórum Europeu para Pesquisa e Educação em Alergia e Doenças de Vias Aéreas (EUFOREA), desenvolveu um guia com o novo algoritmo de tratamento para RSC, também levando em consideração sua frequente associação à asma (EUFOREA 2023), com o objetivo de agilizar o acesso ao diagnóstico e tratamento da RSC.

Apesar da ampla evidência em relação ao impacto das doenças nasossinusais sobre o controle da asma, e notoriamente da asma grave, ainda faltam avaliações abrangentes sobre a prevalência e características clínicas dessas comorbidades na realidade brasileira. Diante desse cenário, a presente tese teve como objetivo apresentar estudos que investigaram a prevalência das

principais comorbidades de vias aéreas superiores (Rinite Crônica e Rinossinusite Crônica) em pacientes de uma coorte de asma grave, bem como suas principais características clínicas e avaliar a associação com o controle da asma. Além disso, também tivemos como objetivo sistematizar uma avaliação otorrinolaringológica nos pacientes com asma, a fim de simplificar a trajetória do tratamento desses pacientes portadores de ambas comorbidades.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Verificar a ocorrência de comorbidades de vias aéreas superiores em uma coorte de pacientes com asma grave, e suas características clínicas e epidemiológicas.

Objetivos secundários

1. Descrever as principais comorbidades de vias aéreas superiores associadas à asma
2. Sistematizar uma investigação otorrinolaringológica em pacientes asmáticos
3. Em uma coorte de pacientes com asma grave:
 - a. Comparar o padrão de sensibilização aeroalérgica da rinite crônica na presença ou ausência de asma
 - b. Descrever a associação entre asma e rinosinusite crônica
 - c. Descrever as características clínicas da rinosinusite crônica e o controle da asma

MANUSCRITO 1

MANUSCRITO 1

Capítulo de Livro – Pro-ORL

Manifestações em via aérea superior relacionadas à asma

(Publicado em: 26/08/2020)

Manifestações em via aérea superior relacionadas à asma

Tássia Milenna Oliveira de Souza

Otorrinolaringologista

Professora Assistente da Universidade Federal do Oeste da Bahia – UFOB

Doutoranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia –

UFBA

Marcus Miranda Lessa

Otorrinolaringologista

Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia – UFBA

RESUMO

A asma coexiste com afecções de via aérea superior, como rinite alérgica, rinossinusite crônica, refluxo faringo-laríngeo, disfunção de cordas vocais e apneia obstrutiva do sono, patologias frequentes na rotina do otorrinolaringologista. Essas comorbidades impactam o controle e o tratamento da asma, sendo necessária a investigação sistematizada de cada uma delas, para que seja instituída a terapêutica adequada, melhorando o desfecho da asma, reduzindo sintomas, visitas a serviços de emergência e hospitalizações. Nesse contexto, a avaliação otorrinolaringológica contribui para o melhor manejo desses pacientes, principalmente naqueles considerados como asma de difícil tratamento e que ainda não apresentam diagnóstico de afecções de via aérea superior estabelecido.

Palavras- chave: Via aérea unificada, Comorbidades, Asma de difícil tratamento.

INTRODUÇÃO

Vias aéreas superior e inferior apresentam similaridades anatômicas e funcionais, que vão além da condução do ar para os pulmões. Já está bem estabelecido o conceito de “vias aéreas unificadas”, que correlaciona manifestações em via aérea superior e a asma, com diferentes apresentações fenotípicas, tanto alérgicas quanto não alérgicas¹.

A asma coexiste com afecções de via aérea superior, como rinite alérgica, rinossinusite crônica, refluxo faringo-laríngeo, disfunção de cordas vocais e apneia obstrutiva do sono, patologias frequentes na rotina do otorrinolaringologista, e que impactam de forma significativa o tratamento e o controle da asma, comprometendo a qualidade de vida desses pacientes².

Portanto, é necessária a investigação sistematizada dessas comorbidades, principalmente nos casos de asma de difícil tratamento, para que seja instituída a terapêutica adequada, melhorando o desfecho da asma, reduzindo sintomas, visitas a serviços de emergência e hospitalizações, e o otorrinolaringologista é peça chave nesse contexto.

OBJETIVOS

Através da leitura deste capítulo, o leitor será capaz de:

- Identificar as principais comorbidades de vias aéreas superiores associadas à asma
- Conhecer o impacto delas sobre a falta de controle e exacerbação da asma
- Sistematizar, do ponto de vista otorrinolaringológico, a investigação dessas comorbidades em pacientes com asma

RINITE ALÉRGICA

É uma comorbidade frequentemente associada à asma. Em estudo brasileiro recente, realizado no ProAR – Salvador/BA com adultos asmáticos, a rinite alérgica esteve presente em mais de 60% da população, em uma coorte de 452 pacientes com asma leve moderada e 473 com asma grave³.

Pacientes com rinite alérgica e asma apresentam mais exacerbações de asma e visitas a emergências⁴. Entretanto, a gravidade dos sintomas nasossinusais está intimamente associada ao status de controle da asma entre aqueles com sintomas nasais persistentes. Em particular, a persistência e gravidade da rinite alérgica e o uso de corticosteroide nasal estão associados ao nível de controle da asma nos pacientes asmáticos portadores de rinite alérgica⁵.

Belhassen et al.⁶ observaram um claro aumento da utilização de recursos médicos e dos custos associados com a gravidade da rinite e o controle da asma. Por outro lado, tem sido demonstrado que o tratamento da rinite alérgica aumenta o controle da asma e reduz a utilização dos recursos de saúde⁵.

Além de ser uma comorbidade, a rinite alérgica é considerada um fator de risco relevante e independente para o desenvolvimento de asma, frequentemente precedendo a hiper-reatividade brônquica⁷.

Ao se considerar a relação entre a gravidade e a duração dos sintomas da rinite alérgica e o controle da asma, no mesmo estudo realizado no ProAR – Salvador/BA³, houve associação entre os parâmetros de gravidade e duração dos sintomas de rinite alérgica, com predominância de sintomas leves e intermitentes nos pacientes controlados e parcialmente controlados da asma.

Ressalta-se que não é somente a presença de rinite alérgica que está associada à falta de controle da asma, mas a gravidade da doença de via aérea superior, que se associa à falta de controle da doença de via aérea inferior.

Nesse mesmo estudo³, asma grave não-controlada está associada a rinite alérgica moderada a grave e persistente. Pacientes com asma e rinite alérgica moderada a grave apresentaram pior qualidade de vida aferida pelo questionário AQLQ em comparação aos pacientes com asma e rinite alérgica leve, independentemente da gravidade da asma definida pelos critérios GINA.

RINOSSINUSITE CRÔNICA (COM OU SEM POLIPOSE NASAL)

É uma condição inflamatória heterogênea da mucosa nasossinusal, classificada em dois grandes grupos, conforme a presença ou não de polipose nasal, com ou sem inflamação por eosinófilos, com uma alta prevalência entre asmáticos, ainda maior na asma grave, atingindo cerca de 45% desses pacientes⁸.

Estudos mostram que pacientes asmáticos e portadores de rinossinusite crônica tem mais entradas em serviços de emergências, e maior utilização dos serviços de saúde quando comparados aos pacientes somente com asma⁹. Também está claro que a presença de comorbidades em via aérea, como a rinossinusite crônica, é um fator de pior controle dos sintomas da asma, pressupondo-se uma correlação direta entre a inflamação nasossinusal e os sintomas pulmonares¹⁰.

É sabido que a RSC com polipose nasal é um marcador de asma grave por si própria¹¹, havendo correlação entre os níveis de inflamação em via aérea inferior e superior. Entre os pacientes

asmáticos, a presença de RSC é preditora de mais sintomas, exacerbações frequentes e pior qualidade de vida. Em pacientes com asma de difícil tratamento, a presença de RSC aumenta o risco de exacerbações frequentes¹¹.

Alguns estudos^{12,13,14} tem demonstrado a melhora no controle da asma após tratamento clínico e cirúrgico da rinosinusite crônica, com melhora da obstrução do fluxo de ar após polipectomia, melhora da qualidade de vida e menos visitas clínicas devido à asma.

HIPERSENSIBILIDADE A AINES (DOENÇA RESPIRATÓRIA EXACERBADA POR AINES)

É o principal fenótipo clínico de hipersensibilização a drogas anti-inflamatórias, que afeta 0.3 a 5% da população geral, e 7.2% dos pacientes com asma, e 8.7% dos pacientes com RSC com polipose nasal, além de 14% dos indivíduos com asma grave¹⁵. Esse fenótipo inclui a presença de asma associada a polipose nasal, com exacerbação dos sintomas associada a ingestão de inibidores da ciclooxigenase (COX)-1, como a aspirina e anti-inflamatórios não-estereoidais. Acomete mais mulheres sem história de familiar de DREA¹⁶.

Os sintomas da DREA geralmente têm como manifestação inicial um quadro de rinite, com discreta inflamação da mucosa nasossinusal, que progride para inflamação hiperplásica eosinofílica, caracterizada por rinosinusite crônica com polipose nasal. Os sintomas da asma surgem aproximadamente 2 anos após o quadro inicial, e a intolerância a aspirina/AINES aparece depois, em aproximadamente 4 anos¹⁷.

Na avaliação tomográfica dos pacientes com DREA, é encontrada uma pansinusite, com

opacificação completa ou quase completa dos seios paranasais¹⁶. A presença de polipose nasal não é necessária para o diagnóstico da doença, porém sua presença aumenta a morbidade do quadro. A asma, quando encontrada na DREA, é grave e de difícil controle, assim como a rinossinusite crônica¹⁵.

O diagnóstico tem como padrão-ouro o teste de provocação oral com aspirina, que deve ser realizado em ambiente preparado para reações graves, e está indicado para pacientes com quadro clínico sugestivo de DREA, ou que não saibam referir piora com uso de AINES. Ainda não existem testes *in vitro* para confirmação diagnóstica¹⁸.

A dessensibilização à aspirina está indicada para o tratamento, pois é uma doença progressiva, mesmo sem exposição aos AINES, que acarreta uso de altas doses de corticosteroide inalatório/sistêmico e nasal, além de polipose recorrente¹⁹. O tratamento melhora os sintomas da asma e da rinossinusite crônica, além de reduzir a frequência de revisões cirúrgicas endonasais²⁰.

REFLUXO FARINGO-LARÍNGEO (DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO)

Trata-se de uma manifestação extra-esofágica da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), com acometimento do esfíncter esofágico superior. Pacientes com esse quadro frequentemente não apresentam manifestações clássicas da DRGE, como a pirose, porém notadamente relatam sintomas respiratórios, especialmente tosse, causados por diferentes mecanismos, como (micro)aspiração ou mediação vagal. Essa relação neurogênica é devida à inervação traqueobrônquica e esofágica apresentarem mesma origem embrionária, com inervação

autônômica pelo nervo vago²¹.

A DRGE é descrita como uma das principais morbidades associadas à asma (1.6 vezes mais frequente em asmáticos que em não-asmáticos), presente em 40 a 80% dos pacientes com asma²², e taxa de frequência entre 43.6% e 66.8% em indivíduos com asma de difícil tratamento²³. Quando realizada mensuração objetiva por meio de Phmetria, a prevalência foi de 62 a 72% em asmáticos²⁴. É mais prevalente em paciente com asma grave em comparação a asma leve-moderada²⁵.

Essa maior prevalência de sintomas na asma deve-se justamente pelo aumento da resposta vagal, ocasionando bronco-constricção e hiperresponsividade bronquial relatada a estimulação direta ou indireta pelo ácido gástrico. O aumento da pressão intratorácica na asma e a ação de alguns medicamentos nos esfíncteres esofagianos podem predispor ao agravo do quadro de refluxo. Entretanto, a resposta ao tratamento específico da DRGE é variável, e a melhora da asma é mais observada entre pacientes com sintomas noturnos²¹. É aconselhável a investigação de outras possibilidades terapêuticas quando o uso de inibidores de bomba de próton não é efetivo no alívio dos sintomas²⁵.

DISFUNÇÃO DE CORDAS VOCAIS

É definida por episódios de adução involuntária paradoxal das pregas vocais durante a inspiração, que resulta em obstrução extratorácica das vias aéreas²⁶.

Pode mimetizar ou coexistir com a asma, sendo mais prevalente entre indivíduos asmáticos em comparação a não asmáticos, 19% e 5%, respectivamente, e aproximadamente 50% dos casos

de disfunção de cordas vocais ocorrem em pacientes com asma. Sua prevalência pode chegar a 40% em pacientes com asma de difícil controle ²⁷, e associada a menor qualidade de vida. Geralmente é uma comorbidade diagnosticada incorretamente como asma, que leva a opções inadequadas de tratamento, com uso inapropriado de medicamentos para melhorar a resposta de um suposto quadro de asma “não responsiva”²⁷.

Os sintomas mais comuns são: dispneia, sibilos, estridor e tosse, frequentemente rouquidão e desconforto em orofaringe. Também podem apresentar hipoxemia durante os ataques, desencadeados principalmente por exercícios físicos, irritação de via aérea e estresse emocional, fatores semelhantes que também desencadeiam ataques de asma ²⁶.

A exata fisiopatologia dessa comorbidade permanece desconhecida. Teorias propostas sugerem uma disfunção laríngea hipercinética, com origem no sistema nervoso central ²⁶. É classificada em disfunção primária (75%), quando é piscossomática, e secundária (25%), quando associada a outras desordens, subdivididas em síndrome da laringe irritada e desordem neurológica²⁶.

O diagnóstico pode ser difícil de confirmar devido ao exame físico e espirometria estarem normais entre os episódios²⁷. O Índice de Pittsburg²⁸ é um questionário simples com 11 itens e bom valor preditivo para o diagnóstico de DCV (ponto de corte ≥ 4), e a distingue da asma. Pacientes com pobre controle da asma, frequentes exacerbações e visitas a emergência, e mínima resposta aos corticosteroides, devem ser investigados para DCV, bem como deve ser incluída no diagnóstico diferencial de asma²⁷.

O padrão-ouro para o diagnóstico é a demonstração do movimento paradoxal das pregas vocais causados pela adução dos dois terços anteriores das pregas durante o ataque. A espirometria

apresenta um baixo valor preditivo para o diagnóstico de DCV, e caso o exame seja normal, é necessário realizar outros testes para diagnosticar asma ²⁷.

O tratamento é baseado em medidas farmacológicas e não farmacológicas, como exercícios específicos, orientados por fonoaudiólogos e ou fisioterapeutas, bem como suporte psicoterápico, benéfica em parte dos pacientes. Ademais, em pacientes com asma de difícil tratamento e DCV, a injeção de toxina botulínica em musculatura laríngea reduz a DCV e melhora o controle da asma. Além disso, inalação de solução de ipratrópio reduz os a DCV induzida por exercícios, em alguns casos²⁷.

SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

É caracterizada por episódios repetidos de obstrução de via aérea superior durante o sono, ocasionando períodos de apneia ou redução significativa do fluxo de ar (hipopneia), levando à alteração da ventilação alveolar, hipoxemia ou aumento de PaCO₂ e trauma por vibração da mucosa, culminando com processo inflamatório em vias aéreas superiores e inferiores. A inflamação em vias aéreas superiores é caracterizada por neutrofilia e mediadores pro-inflamatórios e resposta tipo 1²⁹.

Uma revisão sistemática recente demonstrou prevalência variável da ocorrência concomitante de asma e SAOS³⁰, entre 8 a 52% nos estudos com associação entre as duas morbidades. Entretanto, em pacientes com asma grave, a prevalência observada foi bem maior, entre 50 e 95%. Também está demonstrado na literatura que a prevalência de SAOS é mais elevada em pacientes com asma em relação a não asmáticos, 19% versus 9.6%, e esses pacientes asmáticos com SAHOS apresentam mais exarcebações³¹. Apresentam também hipoxemia noturna mais

grave, desenvolvimento de outras doenças e óbito³¹.

Teoricamente, outras comorbidades associadas à asma, como obesidade, rinite e rinossinusite crônica com polipose nasal, bem como miopatia de via aérea superior induzida pela uso de corticosteroides orais e inalatórios, são fatores que podem ligar a asma à apneia obstrutiva do sono³².

A SAHOS na asma está associada com neutrofilia em escarro e níveis elevados de fração exalada de óxido nítrico³³. A gravidade da SAHOS está diretamente associada a redução do volume pulmonar, e associada com a variação noturna da função pulmonar, fenômeno já conhecido na asma. Também tem associação com o declínio acelerado da função pulmonar na asma. Por sua vez, a asma pode contribuir para a fragmentação da arquitetura do sono e hipoxemia noturna profunda³⁴.

Estudos com polissonografia para avaliação de SAHOS em população com asma ainda são escassos na literatura, porém a investigação de sintomas avaliáveis, como presença de ronco em 17.9% desses pacientes, enquanto 39.5% dos asmáticos apresentam alto risco para apneia obstrutiva do sono, de acordo com o questionário de Berlim³⁵.

Entre pacientes com asma de difícil tratamento, apneia obstrutiva do sono foi considerada associada a 38.9% deles, de acordo com questionário de Berlim ou polissonografia prévia. Entre pacientes com asma grave que realizaram polissonografia, a apneia obstrutiva do sono foi encontrada em mais de 80% dos indivíduos³⁶.

Enquanto o diagnóstico de SAHOS em pacientes asmáticos não difere em relação à população

em geral, porém seu tratamento tem aspectos especiais na asma. O CPAP, que é considerado a terapia padrão-ouro para SAHOS grave pode piorar a responsividade brônquica, possivelmente pelo ressecamento da mucosa de via aérea, o que é contornado com umidificação aquecida associada ao aparelho³⁷. Estudos recentes demonstram melhora do controle da asma, da qualidade de vida e da função pulmonar após início de CPAP em pacientes asmáticos com SAHOS moderada a grave³⁸.

As opções de tratamento estão relacionadas à gravidade da SAHOS e baseada nos sintomas, e incluem desde perda de peso, mudanças de hábitos de vida, higiene do sono, uso de aparelhos intraorais em casos leves a moderados, e uso de dispositivos de pressão positiva (ex.: CPAP) ou procedimentos cirúrgicos em casos moderados a graves. Também é possível intervenção farmacológica em casos específicos³⁹.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Paciente do sexo feminino, 25 anos, acompanhada por RSC com polipose nasal há 4 anos, já submetida a 2 polipectomias. Relata que há 2 anos tem apresentado dispneia e sibilos, em acompanhamento com pneumologista, e diagnóstico de asma grave de difícil controle. Há 1 mês deu entrada em serviço de emergência com exacerbação da asma, associada a rinorreia, irritação conjuntival, rubor facial e urticária após ingestão de AINES. Nega quadros prévios semelhantes, ou alergia medicamentosa.

Diante da principal impressão diagnóstica do quadro apresentado, responda:

1. Qual o exame padrão-ouro para confirmar a impressão diagnóstica?

2. Qual a melhor conduta a ser adotada nesse caso, visando o controle da asma e da polipose nasal?

Item 1

Resposta: Teste de provocação oral com aspirina

Item 2

Resposta: Realizar dessensibilização a AINES

Caso clínico 2

Paciente do sexo masculino, 57 anos, com diagnóstico de asma leve a moderada. Há 1 ano apresenta maior dificuldade para controle dos sintomas da asma, associado a ganho de peso. Os sintomas são piores à noite, associados a tosse seca. Também relata glóbus faríngeo e pigarro, raramente pirose. Nega outras comorbidades ou alergias medicamentosas. Nega tabagismo.

De acordo com o caso exposto:

3. Quais exames podem auxiliar na elucidação diagnóstica?

4. Quais as principais medidas a serem tomadas, que contribuem para o controle da asma?

Item 3

Resposta: Videolaringoscopia, Endoscopia Digestiva Alta e Phmetria

Item 4

Resposta: Medidas dietéticas, Inibidores de Bomba de Próton, Pró-cinéticos

Caso clínico 3

Paciente do sexo feminino, 30 anos de idade, refere quadro de asma há 5 anos, com diversas idas a serviço de emergência por crises de falta de ar e disfonia, sem controle adequado da asma mesmo com uso de broncodilatador de longa duração associado a corticosteroide inalatório em altas doses. Refere que as crises ocorrem em períodos de estresse emocional. Nega história familiar de asma. Apresenta *prick test* negativo para aeroalérgenos habituais, além de espirometria normal em período intercrises. Nega alergia a AINES. Nega tabagismo.

À partir do que foi visto neste capítulo, e das informações do caso clínico, responda as questões à seguir:

5. Quais exames podem auxiliar no diagnóstico da paciente?
6. Qual instrumento poderia ser aplicado para auxiliar no diagnóstico diferencial do quadro?
7. Qual seria o principal diagnóstico diferencial de asma para este caso? Qual o exame considerado padrão-ouro? Quais seriam os achados desse exame que confirmariam esse diagnóstico diferencial?

Item 5

Resposta: Videolaringoscopia, Broncoprovação com Metacolina

Item 6

Resposta: Questionário de Pittsburg

Item 7

Resposta: O principal diagnóstico diferencial de asma nesse caso é a disfunção de cordas vocais.

O exame considerado padrão-ouro é a laringoscopia, evidenciando a adução dos 2/3 anteriores de pregas vocais durante a inspiração.

Caso clínico 4

Paciente do sexo feminino, 52 anos, com diagnóstico de asma grave parcialmente controlada. Refere apresentar sonolência durante o dia, e sono disfuncional. Há 3 anos apresenta piora dos roncos noturnos. Apresenta IMC de 32 kg/m², além de ser hipertensa. Na Escala de Sonolência de Epworth teve pontuação 18/24, e no Questionário de Berlim, apresentou 4 categorias positivas.

8. Após avaliação adequada com polissonografia de noite inteira, quais tipos de medidas podem ser adotadas com impacto no controle da asma?

Item 8

Resposta: De acordo com as características clínicas (obesidade e hipertensão), além de pontuação aumentada na Escala de Sonolência de Epworth e no Questionário de Berlim, espera-se encontrar apneia grave no exame de polissonografia, sendo indicado o uso de CPAP.

QUESTÕES DE MÚLTIPLA ESCOLHA

QUESTÃO 1

Assinale verdadeiro (V) ou falso (F) para cada uma das alternativas, em relação à asma, rinite alérgica e hiper-reatividade brônquica:

() A hiper-reatividade brônquica é um fenômeno exclusivo da asma, manifestação de doença

respiratória

- () A hiper-reatividade brônquica é mais frequente em indivíduos com alergia sazonal em comparação aos pacientes com rinite persistente
- () O FEF25-75% encontra-se diminuído em muitos pacientes com rinite alérgica, sem diagnóstico estabelecido de asma, e por isso tem sido proposto como um marcador precoce de comprometimento brônquico nesses pacientes
- () São fatores de risco para o desenvolvimento de asma: rinite na infância, *Prick test* positivo para aeroalérgenos habituais e função pulmonar alterada na espirometria

RESPOSTA: FFVV

Comentários: A hiper-reatividade brônquica não é um fenômeno exclusivo da asma, também é encontrada em outras situações, porém sua expressão clínica não está clara. Por sua vez, a hiper-reatividade brônquica é mais frequente em pacientes com quadros de rinite persistente, e não entre os pacientes com quadro sazonal.

QUESTÃO 2

Em relação aos aspectos gerais da asma e rinite alérgica, assinale a alternativa incorreta:

- a. Em pacientes idosos, a positividade dos testes cutâneos e o nível de IgE apresentam, em média, os mesmos resultados daqueles presentes na asma em pacientes jovens
- b. A concomitância de asma e rinite alérgica traz impacto sobre o controle da asma, notoriamente os quadros de rinite alérgica com sintomas moderados a graves, e persistentes
- c. A gravidade da rinite alérgica tem associação direta com custos no tratamento da asma, bem como em seu controle
- d. O não controle da rinite alérgica está associado a pior controle da asma, mais exacerbações

e visitas mais frequentes a serviços de emergência

RESPOSTA: A

Comentário: Em pacientes idosos, a positividade dos testes cutâneos é menor quando comparados aos testes realizados em pacientes jovens, devido ao aumento da anergia da resposta imunológica com o avançar da idade

QUESTÃO 3

Quais os principais exames complementares utilizados para estabelecer o diagnóstico de rinite alérgica? Assinale a alternativa correta:

I – Dosagem de IgE sérico total

II – Dosagem sérica de IgE específica para aeroalérgenos

III – Prick test cutâneo para aeroalérgenos

IV – Patch test para aeroalérgenos

- a. I, II, III
- b. II, III
- c. I, III
- d. I, II, III, IV

RESPOSTA: B

Comentários: A dosagem de IgE sérico total não caracteriza o diagnóstico de rinite alérgica, mais sim a investigação específica através da dosagem de IgE sérico específicos dos principais aeroalérgenos ambientais. Também é realizado o Prick test, com a mesma finalidade, porém

avaliando a hipersensibilidade cutânea imediata aos aeroalérgenos testados. O Patch test não é utilizado para diagnóstico de rinite alérgica, mas sim para o diagnóstico de dermatites de contato.

QUESTÃO 4

Em relação aos aspectos da Rinossinusite crônica na asma, julgue os itens a seguir, em verdadeiro (V) ou falso (F):

- a. () A presença de pólipos nasais em pacientes asmáticos, é, por si só, um marcador de asma grave
- b. () O diagnóstico de Rinossinusite crônica em casos de asma não é capaz de piorar os sintomas da asma, a não ser que haja presença de pólipos nasais e sensibilidade a AINES
- c. () É necessária a investigação de comorbidades de vias aéreas superiores em pacientes considerados com asma de difícil tratamento
- d. () Somente o tratamento cirúrgico da RSC é capaz de melhorar o controle da asma em pacientes asmáticos com diagnóstico de RSC

RESPOSTA: VFVF

Comentário: O diagnóstico de Rinossinusite crônica nos pacientes com asma, por si só, é preditora de mais exacerbações. Casos associados a polipose nasal são por si só indicadores de asma grave, a e sensibilização a AINES representa o fenótipo mais severo de RSC nos pacientes asmáticos. O tratamento cirúrgico da RSC tem demonstrado melhora no controle da asma, porém não é a única alternativa terapêutica.

QUESTÃO 5

Considerando o impacto da RSC nos pacientes com asma, marque a alternativa incorreta:

- a. A RSC é mais prevalente em pacientes com asma grave
- b. A RSC pode caracterizar asma de difícil tratamento, sem aumentar o risco de exacerbações
- c. Há evidências para o uso de imunobiológicos em pacientes com asma e Rinossinusite crônica, notoriamente inibidores de interleucina-5
- d. A cirurgia endoscópica endonasal para remoção de pólipos nasais, contribui para melhora da de parâmetros espirométricos

RESPOSTA: B

Comentário: A RSC aumenta o risco de exacerbações frequentes de asma. A polipectomia reflete em melhora da função pulmonar, reduzindo a obstrução do fluxo de ar, evidenciado por melhoras no padrão da espirometria.

QUESTÃO 6

Em relação aos aspectos clínicos da Doença Respiratória Exacerbada por AINES (DREA) e sua associação com a asma, assinale a alternativa correta:

- a. Nos pacientes com DREA, a asma caracteristicamente se desenvolve anos antes da rinossinusite crônica
- b. Quando encontrada na DREA, a asma, assim como a Rinossinusite, é grave e de difícil controle
- c. Os achados tomográficos em seios paranasais relacionados à DREA são discretos,

especialmente quando não há polipose associada

- d. Quando presente na DREA, a polipose nasal pode requerer diversas intervenções cirúrgicas endonasais ao longo da vida

RESPOSTA: B

Comentário: Na DREA, a asma caracteristicamente se desenvolve de 1 a 3 anos após a Rinossinusite, podendo surgir ainda mais tarde. A tomografia computadorizada de seios paranasais em indivíduos com DREA apresentam tipicamente pansinusite, e são umas das piores imagens observadas na doença sinusal crônica.

QUESTÃO 7

Em relação à patogênese da DREA e seu tratamento, assinale a alternativa incorreta:

- a. A patogênese da DREA está relacionada à desregulação da síntese dos eicosanóides
- b. De forma geral, a fisiopatologia da DREA envolve uma inflamação eosinofílica da mucosa respiratória, com ativação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios
- c. O teste padrão ouro para o diagnóstico é o teste de provocação oral, porém é possível a realização de testes *in vitro* para confirmação do diagnóstico
- d. Após a confirmação do diagnóstico, está indicada a dessensibilização à aspirina para o tratamento, visando a melhora dos sintomas da asma e da Rinossinusite

RESPOSTA: C

Comentário: Ainda não foram desenvolvidos testes *in vitro* capazes de realizar o diagnóstico

de DREA. Portanto, é necessária a realização do teste de broncoprovocação oral, em ambiente devidamente preparado, além de equipe treinada, para caso haja intercorrências severas.

QUESTÃO 8

Em relação à disfunção de cordas vocais, e sua associação com a asma, julgue os itens em verdadeiro (V) ou falso (F):

- a. () A disfunção de cordas vocais é caracterizada pela abdução das cordas vocais durante o ciclo respiratório
- b. () O movimento paradoxal das pregas vocais ocorre principalmente durante a inspiração, e origina uma obstrução variável ao fluxo aéreo
- c. () Na disfunção de cordas vocais, ao realizar-se a espirometria, não há melhora da função pulmonar após o uso de broncodilatadores
- d. () O diagnóstico definitivo de disfunção de cordas vocais requer visualização direta das cordas vocais nos períodos de crise, por meio do exame de laringoscopia

RESPOSTA: FVVV

Comentário: A disfunção de cordas vocais, também designada de doença com movimento paradoxal das cordas vocais, é caracterizada pela adução anormal das cordas vocais durante o ciclo respiratório, predominantemente durante a inspiração.

QUESTÃO 9

Em relação ao Refluxo Faringo-laríngeo (DRGE) e a asma, assinale a alternativa incorreta:

- a. A DRGE é mais prevalente em pacientes com asma em comparação a indivíduos sem asma
- b. A resposta ao tratamento específico de DRGE tem efeito direto no controle da asma
- c. A melhora dos sintomas de refluxo em pacientes com asma é mais observada nos sintomas noturnos
- d. A estimulação ácida é capaz de desencadear a hiper-reatividade brônquica por estimulação vagal

RESPOSTA: B

Comentário: O efeito do tratamento da DRGE sobre a asma é indireto, e é melhor observado em pacientes asmáticos com sintomas noturnos de refluxo.

QUESTÃO 10

Em relação à Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em pacientes com asma, assinale a alternativa correta:

- a. A prevalência de SAOS em pacientes com asma é superior nos que apresentam asma grave, podendo chegar a 95% dos casos
- b. A presença de SAOS em pacientes com asma não deve ser tratada com uso de CPAP, tendo em vista o maior risco de hiper-responsividade brônquica
- c. Procedimentos cirúrgicos em pacientes com asma e SAOS estão contraindicados, optando-se pelo tratamento medicamentoso, e eventualmente o uso de CPAP
- d. A SAOS não apresenta influência na exacerbação das crises de asma nos portadores das

duas comorbidades

RESPOSTA: A

Comentário: A prevalência de SAOS é maior entre asmáticos em comparação a não asmáticos, e ainda mais prevalente em asmáticos graves. Pacientes que apresentam concomitantemente asma e SAOS, apresentam mais exacerbação da asma. As opções de tratamento são baseadas nos sintomas e na gravidade da SAOS, incluindo desde intervenções educacionais, com prevenção de fatores de risco, até exercícios de reabilitação orofaríngea, CPAP, terapia medicamentosa e intervenções cirúrgicas.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de comorbidades em via aérea superior é muito importante no manejo da asma, devido à alta prevalência, similaridades anatômicas e funcionais dessas doenças, além da ampla e bem descrita associação com pior desfecho em pacientes asmáticos.

Para alcançar o controle com o mínimo de medicação possível, e proporcionar melhor qualidade de vida a esses pacientes, é necessário atentar-se às comorbidades frequentemente associadas à asma.

Assim, destacamos o papel do otorrinolaringologista nesse manejo, principalmente em pacientes considerados como asma de difícil tratamento, no tocante à avaliação sistematizada das afecções de via aérea superior, bem como na conduta desses casos.

REFERÊNCIAS

1. Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, et al. Recent developments in United airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 171–177.
2. Tiotiu A, Plavec D, Novaka S, Mihaicuta S, Novakova P, Labor M, et al. current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180056
3. Souza TMO. Rinite alérgica e controle da asma grave: um estudo transversal [dissertação]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2018.
4. Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6: 3.
5. Huang CC, Chang PH, Wu PW, Wang CH, Fu CH, Huang CC, et al. Impact of nasal symptoms on the evaluation of asthma control. *Medicine*, Baltimore 2017; 96: 6147.
6. Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, et al. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. *Allergy* 2017; 72: 948-58.
7. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet Lond Engl* 2008; 372: 1049–1057.
8. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(4):315-323
9. Koga T, Oshita Y, Kamimura T, Koga H, Aizawa H. Characterisation of patients with frequent exacerbation of asthma. *Respiratory Medicine* 2006;**100**(2):273-278
10. Ek A, Middelveld RJ, Bertilsson H, Bjerg A, Ekerljung L, Malinovschi A, et al. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA(2)LEN survey. *Allergy* 2013;**68**(10):1314-1321
11. Wu D, Bleier BS, Li L, et al. Clinical phenotypes of nasal polyps and comorbid asthma based

- on cluster analysis of disease history. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1297–1305.
12. Chen FH, Zuo KJ, Guo YB, Li ZP, Xu G, Xu R, et al. Long-term results of endoscopic sinus surgery-oriented treatment for chronic rhinosinusitis with asthma. *Laryngoscope* 2014;**124**(1):24-28.
 13. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 2003;113(10):1703-1706.
 14. Al Badaai Y, Valdes CJ, Samaha M. Outcomes and cost benefits of functional endoscopic sinus surgery in severely asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Laryngology & Otology* 2014;128(6):512-517.
 15. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:676-81.
 16. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:407-13.
 17. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: current topics and trends. *Respir Med* 2018; 135: 62–75.
 18. Woessner, KM. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:2.
 19. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(2):172-4.
 20. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, Markmann S, Leunig A, Gamarra F, et al. Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(2):571-8.

21. Amarasiri DL, Pathmeswaran A, de Silva HJ, Ranasinha CD. Response of the airways and autonomic nervous system to acid perfusion of the esophagus in patients with asthma: a laboratory study. *BMC Pulmonary Medicine* 2013;13:33.
22. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109(2):316-322.
23. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2000;162(1):34-39
24. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999;115(3):654-659.
25. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):405-413.
26. Pinto LHE, Aun MV, Cukier-Blaj S, et al. Vocal cord dysfunction diagnosis may be improved by a screening check list. *Allergol Int* 2016; 65: 180–185.
27. Balkissoon R, Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 595–605.
28. Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, Petrov AA. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(1):65-69.
29. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;122(4):1162-1167.
30. S.E. Davies, A. Bishopp, S. Wharton, A.M. Turner, A.H. Mansur. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review, *J. Asthma* 2018; 0903: 1–12.
31. Y. Wang, K. Liu, K. Hu, J. Yang, Z. Li, M. Nie, Y. Dong, H. Huang, J. Chen, Impact of

- obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations, *Sleep Med* 2016; 26: 1–5.
32. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 71–78.
 33. Bikov A, Hull JH, Kunos L. Exhaled breath analysis, a simple tool to study the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2016; 27: 1–8.
 34. Wang T-Y, Lo Y-L, Lin S-M, et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV1 decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 55.
 35. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Dabscheck E, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology* 2016;21(8):1384-1390
 36. Julien JY, Martin JG, Ernst P, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 371–376.
 37. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, et al. Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J* 2011; 37: 587–594.
 38. Lacedonia D, Salerno FG, Carpagnano GE, et al. Effect of CPAP-therapy on bronchial and nasal inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Rhinology* 2011; 49: 232–237.
 39. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy* 2017; 72: 802–812.

Tabela 1 (parte A): Comorbidades de Via Aérea Superior relacionadas à Asma

Comorbidade	Prevalência na asma	Identificação	Principais condutas
Rinite alérgica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 80% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Critérios ARIA 2008: <ul style="list-style-type: none"> ○ Espirros, prurido nasal, rinorreia hialina (coriza), obstrução nasal em báscula ▪ Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (Prick Test) a aeroalérgenos ▪ IgE sérica específica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Controle ambiental ▪ Antihistamínicos orais ou tópicos ▪ Corticosteróides tópicos nasais ▪ Antileucotrienos ▪ Imunoterapia alérgica-específica
Rinossinusite crônica (Eventualmente com polipose nasal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 22-42% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Critérios EPOS 2012: <ul style="list-style-type: none"> ○ Obstrução nasal e/ou rinorreia anterior ou posterior ○ Dor facial ○ Hiposmia ou anosmia ○ Tosse (em crianças) ▪ Endoscopia nasal ▪ TC de seios paranasais 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Irrigação nasal com solução salina (0.9% ou 3%) ▪ Corticosteroides tópicos nasais ▪ Antileucotrienos ▪ Antibióticos ▪ Corticosteroides orais ▪ Cirurgia endoscópica endonasal funcional ▪ Imunobiológicos*
Doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7.2% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coexistência de asma e polipose nasal e exacerbação dos sintomas com uso de anti-inflamatórios não esteroidais ▪ Teste de broncoprovocação oral ou nasal com AINES (em laboratório com suporte para ressuscitação) ▪ Outros testes ainda em validação (ex: Fração exalada de NO após ingestão de aspirina etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evitar aspirina e inibidores COX-1 ▪ Dessensibilização a aspirina ▪ Dieta pobre em salicilatos ▪ Antileucotrienos ▪ Cirurgia endoscópica endonasal funcional ▪ Imunobiológicos*

Tabela 1 (parte B): Comorbidades de Via Aérea Superior relacionadas à Asma

Comorbidade	Prevalência na asma	Identificação	Principais condutas
Refluxo faringo-laríngeo (Manifestação extra-esofágica da Doença do Refluxo Gastroesofágico – DRGE)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 62-72% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tosse seca persistente, pirose, glóbus faríngeo, pigarro, regurgitação ▪ Questionário de DRGE ▪ Videolaringoscopia ▪ Endoscopia Digestiva Alta (avaliar associação com H. pilory) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mudanças de hábitos de vida e dieta ▪ Inibidor de bomba de próton (dose dobrada) ▪ Procinéticos ▪ Bloqueadores antihistamínicos- H2 ▪ Antibióticos se associação com H. pilory (encaminhar ao Gastroenterologista)
Disfunção de cordas vocais	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 19% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dispneia associada a estridor laríngeo durante inspiração ▪ Questionário Pittsburgh de Disfunção de Cordas Vocais ▪ Videolaringoscopia ▪ Espirometria com pico de fluxo inspiratório ▪ Broncoprovocação com metacolina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reabilitação orofaríngea <ul style="list-style-type: none"> ○ Exercícios de fono e fisioterapia ▪ Suporte emocional <ul style="list-style-type: none"> ○ Piscoterapia ▪ Aplicação de toxina botulínica em musculatura laríngea
Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20-40% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Roncos habituais, sonolência diurna excessiva ▪ Questionário de Berlim ▪ Escala de Sonolência de Epworth ▪ Polissonografia de noite inteira 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mudanças de hábitos de vida e perda de peso ▪ Evitar consumo de álcool e uso de sedativos ▪ Aparelhos intraorais (SAOS leve/moderada) <ul style="list-style-type: none"> ○ Referenciar ao dentista especialista em sono ▪ Uso de CPAP (SAOS moderada/grave) ▪ Intervenção cirúrgica <ul style="list-style-type: none"> ○ Uvulopalatofaringoplastia ○ Cirurgia ortognática

Tabela 2: Impacto e Efeitos do Tratamento das comorbidades de Via Aérea Superior na Asma

Comorbidades	Impacto na Asma	Efeitos do Tratamento na Asma
Rinite Alérgica	↑ Sintomas ↓ Qualidade de vida	Imunoterapia e corticosteroides nasais melhoram os sintomas
Rinossinusite crônica (com ou sem polipose nasal)	↑ Sintomas ↑ Exacerbações ↓ Qualidade de Vida	Cirurgia e tratamento medicamentoso melhoram os sintomas
Doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA)	↑ Sintomas ↑ Exacerbações	Dessensibilização a aspirina melhora os sintomas e o controle da asma
Refluxo faringolaríngeo (DRGE)	↑ Sintomas ↓ Qualidade de Vida	Sobretudo sem efeitos diretos na asma
Disfunção de cordas vocais	Mais prevalente em asma de difícil tratamento ↓ Qualidade de Vida	Aplicação de toxina botulínica melhora os sintomas em pacientes com asma de difícil tratamento
Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)	↑ Sintomas ↓ Qualidade de Vida	CPAP melhora os sintomas e a qualidade de vida

MANUSCRITO 2**MANUSCRITO 2****Artigo Original****Aeroallergen sensitization patterns among patients with chronic rhinitis with or without concomitant asthma**

(Publicado)

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, Volume 90, Issue 2, Março-Abril 2024

Reference: *BJORL_101351*<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.101351>

Aeroallergen sensitization patterns among patients with chronic rhinitis with or without concomitant asthma

“Aeroallergen sensitization patterns in chronic rhinitis and asthma”

Tássia Milenna Oliveira de Souza¹, Jamille Souza Fernandes², Cinthia Vila Nova Santana³,
Marcus Miranda Lessa¹, Álvaro A. Cruz¹

¹Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil;

²Federal University of Western of Bahia, Barreiras, Bahia, Brazil;

³ Bahiana Medicine School and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil

ORCID AUTHORS:

Tássia Milenna Oliveira de Souza - <https://orcid.org/0000-0002-8802-5637>

Jamille Souza Fernandes – <https://orcid.org/0000-0003-1169-0724>

Cinthia Vila Nova Santana – <https://orcid.org/0000-0002-4019-4693>

Marcus Miranda Lessa – <https://orcid.org/0000-0002-5003-0828>

Álvaro A. Cruz – <https://orcid.org/0000-0002-7403-3871>

Corresponding author: Msc Tássia Milenna Oliveira de Souza

Telephone number: +55 (71) 992772328

Email address: tassiamilenna@gmail.com

Acknowledgment: We thank the research team of ProAR, the patients involved, the Postgraduate Program in Health Sciences - UFBA and also Department of Otorhinolaryngology – University Hospital – UFBA.

Funding: This work was supported by Capes and CNPQ [PRONEX – grant number PNX0018/2009 of FAPESB].

This study was approved by the Research Ethics Committee of Maternidade Climério de Oliveira, Federal University of Bahia (License Number: CONEP n 15782, CEP 095/2009, 095/2012, 032/2014). All participants recruited and who agreed to participate in the study, accepted and signed the informed consent form.

Abstract

Objectives: The aim of this study was to explore the differences in the pattern of allergen sensitization in CR individuals without or with asthma, according to asthma severity.

Methods: A total of 1066 adults were evaluated. Asthma and chronic/allergic rhinitis were identified by specialists, questionnaires and skin-prick test. The phenotypic characterization was available from skin-prick test to an aeroallergens extended panel, total IgE and pulmonary function. Using questionnaires and clinical evaluation, participants were classified into the groups: chronic rhinitis alone (CRA) and chronic rhinitis + asthma, the latter subdivided into CR + mild asthma (CRMA) and CR + moderate to severe asthma (CRMSA). Aeroallergen sensitization was defined by a positive prick test to one or more allergens associated with nasal symptoms and/or asthma. The association between CR and asthma was evaluated by multivariable logistic regression. The evidence of effect modification of pattern of sensitization in CR on the association with asthma severity and outcomes was examined by introducing interaction terms in the logistic regression models adjusting for confounders.

Results: Frequency of sensitization to aeroallergens was higher in association with asthma in comparison to CRA [CRMA 70.4%; CRMSA 65.0%; CRA 47.0% ($p=0.000$)]. Similarly, the presence of asthma was associated to aeroallergen multiple sensitization (51.5%) (OR=2.10, 95% CI:1.27 to 3.50). Additionally, the sensitization to mites, cockroaches, animal epithelium, grasses and molds, were higher in asthma (56.8%, 24.3%, 12%, 7.13% and 10.3%, respectively). Sensitization to *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* and dog epithelium was exclusive in asthma groups. A concomitant asthma diagnosis was directly associated with a positive allergen sensitization at least one allergen (62.7%, OR= 2.45, 95%CI = 1.80 – 3.34) and polysensitization (51.5%, OR= 2.10, 95%CI = 1.27 – 3.50).

Conclusion: Asthma is associated with multiple allergen sensitization among patients with CR. Some unique profiles of aeroallergen sensitization were observed in patients with CR and

asthma. Nevertheless, no difference was found in the sensitization in relation to asthma severity, which suggest atopy is not the main underlying mechanism for asthma severity among patients with CR.

Keywords: allergic sensitization; chronic rhinitis; asthma; severe asthma; indoor allergens.

Level of Evidence: Level 3

INTRODUCTION

Chronic rhinitis (CR) is defined as an inflammatory condition that results in chronic dysfunction of the nasal mucosa,¹ which can be found in over 80% of patients with asthma.² Allergic rhinitis is the most common type of CR, some 10% to 40% of patients with allergic rhinitis are diagnosed with asthma³ and allergic sensitization is a major risk factor for the development of asthma, both in adults and children.⁴

The association between atopy and asthma appears to be specific to sensitization to aeroallergens, and inhalable allergens have a greater clinical relevance, both in rhinitis and asthma. In Brazil, those originating from dust mites, cockroaches, fungi, animal epithelia and pollens are the most relevant.⁵

Recently, several studies have demonstrated the importance of allergic sensitization in childhood, as a high-risk predictor for the development of persistent asthma.⁶

Allergic rhinitis is a relevant and independent risk factor for asthma development, often preceding bronchial hyperreactivity⁷ and asthma⁸. Although there are several studies demonstrating aeroallergen sensitization is associated with the risk of asthma,^{9,10} it is still unclear whether there is an association between sensitization and severity of asthma.

The aim of this study was to explore the differences in the pattern of allergen sensitization measured through Skin Prick Test (SPT) in CR individuals without or with asthma, according to its severity. To the best of our knowledge, there has been no publication exploring this subject in the literature yet. The results of this study may clarify whether there is a specific sensitization profile in individuals with CR according to the presence of asthma and its severity.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

This study is a sectional analysis nested in a cohort, performed according to standardised operating procedures,¹¹ that was carried out from 2013 to 2015. The classification of individuals with mild asthma was based on current concepts of severity by a doctor's interview,¹² and classification to severe asthma was based on the presence of any of the following criteria: (I) report of daily symptoms, (II) frequent exacerbations or nocturnal symptoms, (III) limitation in their physical activities, (IV) reduced lung function (FEV1 or Peak Expiratory Flow $\leq 60\%$) or FEV1 or Peak Expiratory Flow variability $> 30\%$. All individuals with moderate to severe asthma were being treated with a combination of medium or high doses of inhaled corticosteroids. Patients with severe asthma were followed for at least six months.

Recruitment criteria of Individuals without asthma and with mild asthma, and exclusion criteria of the cohort are well described in a recent publication of ours.¹¹

A total of 1066 subjects were included and classified into the groups chronic rhinitis (CR) alone (CRA, n = 212) and chronic rhinitis and concomitant asthma (n = 854). Individuals with CR and concomitant asthma were subdivided into CR + mild asthma (CRMA, n = 408) and CR + moderate to severe asthma (CRMSA, n = 446).

This study was approved by the Research Ethics Committee of XXXXXXXX (License Number: XXXXXXXX). All participants recruited and who agreed to participate in the study, accepted and signed the informed consent form.

Chronic Rhinitis diagnosis and atopy status

The diagnosis of CR was established through clinical evaluation by a specialist physician, with clinical history and physical examination compatible with the disease. The criteria used for the etiological definition and severity of allergic rhinitis in patients with asthma and individuals without asthma in the present study were those established by ARIA 2008,¹³ in which the presence of symptoms such as sneezing, runny nose, nasal / ocular itching, as well as the intensity of symptoms and their duration are considered.

All patients included in the study were diagnosed with chronic rhinitis, and underwent the Skin Prick Test for allergy with an extended panel, comprising the aeroallergens considered relevant in the Northeast of Brazil: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, cat epithelium, dog epithelium, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana*, *Paspalum notatum* and *Cynodon dactolon* (Immunotech Biopharm Ltd, Rio de Janeiro, Brazil). The SPT was performed as described in Bousquet et al. 2012 by pricking the skin of the forearm,¹⁴ with a lancet through a drop of an allergen extract. The test reading occurred 15 minutes after the puncture, being considered positive when the papules had a mean diameter greater than 3 mm, after subtracting the diameter of the negative control. Those patients who presented positive SPT to at least one aeroallergen, and with a clinical history compatible with symptoms of CR associated to aeroallergens exposure were diagnosed to have allergic rhinitis (AR), and classified as a subgroup of CR.

Statistical Analysis

The statistical software of Statistical Product and Service Solutions (SPSS) version 26.0 (Armonk, NY: IBM Corp) and GraphPad Prism version 8.4 (GraphPad Software, SanDiego) were used to perform the statistical analysis. The distribution of variables was examined by the Kolmogorov–Smirnov test. Comparisons of continuous variables between 2 or more groups were performed using nonparametric methods, such as Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis test, respectively. Furthermore, the Chi-square test was used to analyze categorical variables and the correlation between each variable and the SPT result. Clinical variables of interest were managed by logistical regression analysis. In addition, the results are expressed in median (first and third quartiles). All statistical tests were two-tailed, and the values of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Study population characteristics

Table 1 shows the general characteristics of the sample. The median age was higher in the CRMSA group compared to CR alone (CRA) or with mild asthma (CRMA) ($p < 0.001$). The female sex was more frequent in all groups, mainly in CRA (90.1%). Family income was lower in the CRMSA group compared to the other groups and a greater median of the number of siblings was observed in this group compared to CRMA, but the same of CRA. In addition, the CRMSA group had a higher frequency of subjects with a Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{Kg/m}^2$. Regarding pulmonary function parameters, the pre-bronchodilator FEV1 % predicted was lower in the CRMSA group compared to the other groups. We did not observe a significant difference in relation to the age of onset of the disease between the groups with asthma. The level of serum IgE was higher in both groups with asthma (CRMA and CRMSA) compared to the group without asthma (CRA), just as the level of IgE was higher in individuals with CRMSA than in subjects with CRMA. Asthma control was measured by the Asthma Control Questionnaire (ACQ-6). Patients with CRMA had better control compared to patients with CRMSA ($p < 0.001$). The highest frequency of AR was found in the CRMA group. As for the classification of AR, according to ARIA, CR with concomitant asthma had a higher frequency of moderate to severe and persistent rhinitis, compared to the group with only CR ($p < 0.001$).

(Table 1)

Aeroallergen sensitization profile in chronic rhinitis individuals with or without asthma

The frequency of positive SPT for different aeroallergens among patients with CR with or without asthma is shown in Table 2. The groups with CR and concomitant asthma (CRMA and CRMSA) had a higher frequency of positive tests for at least one aeroallergen compared to the CRA group. This increase was slightly accentuated for the CRMA group. Similarly, we observed that the positivity of most aeroallergens was higher in the CRMA and CRMSA groups, and the frequency of this positivity was also slightly higher in the CRMA group. However, of the 14 aeroallergens in the extended panel, 3 infrequently positive allergens did not show any significant difference between the groups: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* and *Cynodon dactylon*. No positivity was observed to any of 3 aeroallergens (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* and dog epithelium) in the CRA group. (Table 2)

In order to better understand the profile of sensitization to aeroallergens between the groups, we divided them into 5 categories: mites, cockroaches, grasses, molds and epithelia of animals. We observed that the frequency of positivity to multiple aeroallergens, as well as to the established groups (mites, cockroaches, grasses, molds and epithelia of animals) was higher among individuals with CR and asthma, mainly in the CRMA group, in relation to CRA group (Table 3).

In addition, we performed an association analysis to find out whether the presence of a profile of sensitization or sensitization to multiple aeroallergens could influence asthma severity, shown in Tables 4 and 5. We observed that, in general, aeroallergen sensitization increases the risk for the outcome chronic rhinitis and asthma. An individual is two times more likely to have asthma if he has sensitization to any aeroallergen, regardless the type and number (Table 4). However, this chance increases if sensitization is to cockroaches (OR = 2.91), and it is even higher if sensitization is to grasses or animal epithelium (OR = 3.99). These results were maintained when the adjusted analysis was performed for female gender, age, number of

siblings and family income (Table 4).

We also assessed whether these sensitizations may be associated with asthma severity, and we noted that, individuals who have sensitized to more than 2 aeroallergens or sensitized to mites were less likely to have the severe form disease. Thus, apparently, aeroallergen sensitization among asthmatic subjects with CR was inversely associated with severe asthma, but the association did not have remain in the adjusted analysis (Table 5).

DISCUSSION

In this study we assessed the profile of sensitization to aeroallergens through SPT in individuals with chronic rhinitis, with or without asthma, as well as the main clinical characteristics associated with asthma severity. Our data show a lower frequency aeroallergen sensitization in individuals with chronic rhinitis, with a positive association for polysensitization in the presence of asthma, even after adjusting for potential confounders. Regarding the severity of asthma, no significant difference was found considering the profile of aeroallergens.

In recent years, there has been increased interest in the study of the association between asthma and rhinitis, since both illnesses present similar pathophysiological mechanisms, involving nasal and bronchial dysfunction,¹⁰ but to consider them as a single disease may be an oversimplification.

We observed that the majority of patients with chronic rhinitis and concomitant asthma are sensitized to aeroallergens (Table 4), similar to that previously described by other studies, in which more than 70% of patients are sensitized to more than one aeroallergen, both in the adult and pediatric population.¹⁵⁻¹⁸ We found a more frequent polysensitization in patients with CR and concomitant asthma, as well as Sirox et al., who assessed the profile of sensitization by serum specific IgE, and found high frequency of polysensitization in adults and adolescents with rhinitis and asthma.¹⁹ These results are consistent with other studies that evaluated the profile of allergic sensitization, including patients with severe asthma.^{20, 21} Nevertheless, no association was found between polysensitization and asthma severity in our sample. Similarly, Ponte et al., showed that positive SPT was not a predictor of asthma control neither of worse prognosis in adults with asthma.²²

In our study we observed that the presence of more persistent and more severe symptoms of allergic rhinitis occurred among individuals with chronic rhinitis associated with asthma compared to those with chronic rhinitis alone (Table 1). This corroborates with Bousquet et al.,

that showed in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) update that the persistence of allergic disease is most often associated with various comorbidities, in addition to aeroallergen polysensitization.¹³ It is worth to note that polysensitization, and not only aeroallergen sensitization, was associated with the presence of asthma in our study. Similarly, Burte et al., showed that individuals with allergic rhinitis having a high rate of polysensitization had a higher chance of presenting other manifestation of atopy, such as allergic conjunctivitis and atopic asthma.¹⁸

To explain the interaction between upper and lower airways, particularly the relationship between allergic rhinitis and asthma, several mechanisms have been proposed.²³ Among these mechanisms, a crucial role of upper airway disease inducing and maintaining lower airway disease was demonstrated by the presence of thickening of the basement membrane of the epithelium, a typical marker of remodeling of the lower airway, not only in patients with asthma, but also in atopic patients without asthma and patients with allergic rhinitis.²⁴

The impact of the presence and severity upper airway disease on asthma severity and poor control is evident.^{22,25,26} Regarding asthma severity and/or control and allergic rhinitis, a trial conducted by Bousquet et al., found that the presence of self-reported allergic rhinitis in patients with asthma resulted in a higher rate of asthma attacks in comparison to patients with asthma without concomitant allergic rhinitis.²⁷ In addition, patients with concomitant allergic rhinitis and asthma have more asthma attacks and emergency visits.^{22,28} Furthermore, nasosinus symptoms severity is also closely associated with asthma control status (e.g., ACT score, FEV1 and acute exacerbations) among patients with asthma and persistent nasal symptoms.^{22,29,30}

Regarding phenotypic characteristics of asthma, it is known that late onset asthma is less associated with atopy, has a worse prognosis, besides poor responsiveness to treatment, as compared to individuals with childhood-initiated asthma.³¹ The age of onset asthma symptoms is considered early when it started less than 12 years old,³² and our population had a median

less than this age (7 years old for CRMA and 10 for CRMSA; Table 1). This type of patient tends to have a strong association between allergen exposure and asthma symptoms,³³ and between upper and lower airway symptoms.^{34,35} Both asthma and allergic diseases such as rhinitis, are commonly developed in childhood, and studies of birth cohorts have been shown that allergic sensitization in childhood represents a risk factor for the development of both diseases,³⁶ and children delivered by cesarean section with parental history of asthma had an increased risk of chronic rhinitis and allergic rhinitis.³⁷ The polysensitization phenotype associated with early onset asthma starts in the first years of life, and seems to persist throughout life.³⁸

Another way to assess the presence of allergy is by dosage of serum levels of total IgE, values above 160 IU/mL are considered suggestive of allergy.¹² We noticed that these levels were significantly higher in the groups with concomitant rhinitis and asthma (Table 1), consistent with what was demonstrated in the study of Burte et al.³⁹ The authors observed a higher level of total serum IgE in the allergic rhinitis and asthma groups, compared to groups without asthma or rhinitis, or with non-allergic rhinitis only,³⁹ indicating a greater tendency to allergic phenotype in these individuals. This phenotype of allergic rhinitis and asthma is associated with eosinophilia, high levels of serum IgE and cytokine of the Th2 profile.⁴⁰

Additionally, we found that the prevalence and severity of allergic rhinitis was significantly higher in the groups with concomitant rhinitis and asthma (Table 1). Orlandi et al. have also suggested that asthma is more common in patients with persistent moderate-severe rhinitis, compared to those with mild rhinitis.³ It had already been previously reported by Ponte et al., that found in a population with severe asthma, moderate to severe rhinitis is a stronger predictor for greater severity of asthma.²²

In relation to asthma control, our findings re-reinforce the data from study of Ponte et al., in which it showed concomitant rhinitis in asthma, impacts both on asthma control, when it's

moderate to severe rhinitis, and increasing the risk to emergency room visits for acute asthma, regardless of the severity of the rhinitis.²² Additionally, our results are similar to a recent study conducted with Chinese adults with asthma, which reported a higher prevalence of poor asthma control among those with nasal diseases.⁴¹

In the present study we also evaluated the profile of sensitization to mites, cockroaches, grasses, mold and epithelia of animals. As for the profile of sensitization to mites (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis*), we found a high frequency of sensitization in all patients with chronic rhinitis with concomitant asthma, mainly in the CRMA group (Table 3). Several studies have pointed out that the sensitization to mites is clearly identified as a risk factor for asthma, as well as for its severity. Virot et al. evaluated the correlation between symptoms of patients with allergic rhinitis and/or asthma and sensitization to household aeroallergens, and found that sensitization to mites was associated with severe asthma.²¹ But in our study we didn't observe a similar finding (Table 4 and Table 5). We found that presence of polysensitization or sensitization to mites, as well as sensitization to any of the allergens evaluated were associated with increased chances of concomitant asthma. Kovac et al., reported high levels of serum specific IgE for *D. pteronyssinus* in children with severe asthma.⁴² Likewise, Sylvestre et al. observed a positive correlation between dust mite sensitization and asthma severity.⁴³

Regarding the sensitization profile of other household allergens, we investigated two species of cockroaches (*Blattella germanica* and *Periplaneta americana*), sensitization to dog and cat epithelium. Sensitization to cockroach allergens has been identified as one of the strongest risk factors for the development of asthma in low-income urban populations, such as the population of our study.⁴⁴ Sensitization to dog epithelium was found only in individuals with asthma in the present study. This result is consistent with the report by Uriarte and Sastre, which found sensitization to dogs in the group with allergic rhinitis and asthma and that sensitization to two

or more dog allergens was associated with severe asthma.⁴⁵ There are still few relevant clinical studies with molecular assessment of sensitization to aeroallergens in animals such as dogs and cats, and studies that evaluated this type of allergy derived from animals in children, showed a significant association between the severity of rhinitis and asthma.^{46,47}

As for sensitization to grasses, our data showed an increase in risk for the development of asthma in patients with chronic rhinitis of approximately four times. Grasses are recognized as one of the most common seasonal aeroallergens found in the environment, and in recent studies, such as Ahmed et al.,⁴⁸ grasses sensitization among individuals with asthma and rhinitis was 39.2%, much higher than that found in our study, that was approximately 7%.⁴⁸ This can be explained by the fact that the study by Ahmed et al was carried out in a subtropical region (Canada), in which there are well-defined climatic seasons, with a pollination period, unlike what occurs in Brazil, especially in the northeast region, where our study was performed, in which we have basically two annual seasons, with high temperatures in the most part of the time, and grass pollen allergy has not been reported as clinically relevant problem.

Molds also represents an important group of indoor aeroallergens associated with respiratory allergy.⁴⁹ In our study the sensitization to molds was greater in individuals with rhinitis and asthma, representing an increase of approximately two times in the chance of the asthma outcome (Table 4). It has already been described that fungal allergy has a direct association with the asthma severity, and that long-term fungal infections are associated with poor asthma control, in addition to complications such as bronchiectasis and chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).⁵⁰ None of the four groups of our present study presented any case of ABPA, however.

In the present study we assessed the most frequent molds found in respiratory allergic conditions - *Cladosporium* sp, *Aspergillus* sp, *Alternaria* sp and *Penicillium notatum*. Our fungal sensitization rate (Table 3) was similar to those described in the literature, between 7%

to 20%, but lower than that described in the group associated with severe asthma, that was between 35% to 75%.^{50, 51} This percentage discrepancy may be due to the tropical climatic conditions of Northeastern Brazil, which is a type of climate with a higher prevalence of sensitization to mites,⁵² as well as for the different methodologies used in each study (immediate hypersensitivity skin test in this study versus specific serum IgE measurements for molds in the study by O'Driscoll et al.).⁵¹ Interestingly, it was shown that sensitization to *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternata* were found only among subjects with asthma in our sample, which agrees with previous studies in the literature.⁵³⁻⁵⁵

Finally, we demonstrated an increased chance of presenting asthma among individuals with chronic rhinitis who had polysensitization and some specific type of aeroallergen sensitization, corroborating the understanding that allergic rhinitis is a relevant and independent risk factor for the development of asthma,⁵⁶ reinforcing that lower airway obstruction should be evaluated in patients with chronic rhinitis.⁸

Our study is limited by being observational, cross-sectional, which does not allow inferring causality, in addition to being subject to bias. However, a sample of the patients in this first study underwent an otorhinolaryngological evaluation, to differentiate it from other possible upper airway comorbidities, mainly chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis, which symptoms may overlap with those of chronic rhinitis, for a better correlation of the impact of upper airway pathologies in asthma.

Conclusion

The relevance of this study is highlighted, consisting of one of the largest samples of patients with severe asthma in the country, in addition to the unprecedented investigation of the profile of sensitization to aeroallergens through immediate skin hypersensitivity test in adult patients with asthma and individuals without asthma in northeast region of Brazil. In this way, this study

can inform clinical care personalized decisions.

In summary, our findings reiterate that aeroallergen sensitization is relevant to asthma. Among patients with chronic rhinitis, sensitization to aeroallergens in general, to aeroallergens of different categories and polysensitization is associated with a higher odds of having asthma in a low-income tropical setting in Brazil.

Level of Evidence: Level 3

REFERENCES

1. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(19 Suppl):1-34.
2. Navarro A, Valero A, Julia B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(4):233–238.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. Mar 2021;11(3):213-739.
4. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):431-7.
5. Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. Nov 2 2017;84(1):3-14.
6. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet*. 2008;372(9643):1100-6.
7. Ciprandi G, Cirillo I, Klersy C. Lower airways may also be affected in asymptomatic patients with recent onset of allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2010;120(7):1288-91.
8. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
9. Cruz AA. The ‘united airways’ require an holistic approach to management. *Allergy*. 2005;60:871-874.
10. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Ponzio MF, Cruz AA. Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. Aug 2017;47(8):988-

997.

11. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, et al. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity and socioeconomic status. *Respir Med.* 2020;161:105817.
12. Lima-Matos A, Ponte EV, de Jesus JPV, Almeida PCA, Lima VB, Kwon N, Riley J, Mello LM, Cruz AA. Eosinophilic asthma, according to a blood eosinophil criterion, is associated with disease severity and lack of control among underprivileged urban Brazilians. *Respir Med.* 2018;145:95–100.
13. 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.* Apr 2008;63 Suppl 86:8-160.
14. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67:18–24.
15. Bousquet J, Anto JM, Bachert C et al. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens. A GA2LEN project. *Allergy.* 2006;61:671–80.
16. Ciprandi G, Cirillo I. Monosensitization and polysensitization in allergic rhinitis. *Eur J Intern Med.* Dec 2011;22(6):e75-9.
17. de Bot CMA, Roder E, Pols DHJ € et al. Sensitisation patterns and association with age, gender, and clinical symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a cross-sectional study. *Prim Care Respir J.* 2013;22:155–60.
18. Burte E, Bousquet J, Varraso R, et al. Characterization of Rhinitis According to the Asthma Status in Adults Using an Unsupervised Approach in the EGEA Study. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136191.
19. Siroux V, Ballardini N, Soler M, Lupinek C, Boudier A, Pin I, et al. The asthma-rhinitis

- multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. *Allergy*. 2018;73(7):1447-58.
20. Keet CA, Matsui EC, McCormack MC, Peng RD. Urban residence, neighborhood poverty, race/ethnicity, and asthma morbidity among children on Medicaid. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):822-7.
21. Virost E, Godet J, Khayath N, Ott M, Dazy A, de Blay F. Cluster analysis of indoor environmental factors associated with symptoms of mite allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(3):280-3.
22. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, Naspitz C, Cruz AA. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*. 2008;63(5):564-9.
23. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93-100.
24. Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):43-9.
25. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(2):336-41.
26. Phillips KM, Hoehle LP, Bergmark RW, Campbell AP, Caradonna DS, Gray ST, et al. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids. *Rhinology*. 2017;55(3):211-7.
27. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):723-7.
28. Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients

- with asthma. *BMC Pulm Med.* Nov 30 2006;6 Suppl 1(Suppl 1):S3.
29. Huang CC, Chang PH, Wu PW, et al. Impact of nasal symptoms on the evaluation of asthma control. *Medicine (Baltimore).* Feb 2017;96(8):e6147.
30. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, Ponte EV, Souza-Machado A et al.; ProAR Study Group; U-BIOPRED Study Groups. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity and socioeconomic status. *Respir Med.* 2020;161:105817.
31. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev.* 2013;22:44–52.
32. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:315–323.
33. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1030-41.
34. Wu TJ, Chen BY, Lee YL, Hsiue TR, Wu CF, Guo YL. Different Severity and Severity Predictors in Early-Onset and Late-Onset Asthma: A Taiwanese Population-Based Study. *Respiration.* 2015;90(5):384-92.
35. de Magalhães Simões S, da Cunha SS, Cruz AA, Dias KC, Alcântara-Neves NM et al. A community study of factors related to poorly controlled asthma among Brazilian urban children. *PLoS One.* 2012;7(5):e37050.
36. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1535-46.
37. Brandão HV, Vieira GO, de Oliveira Vieira T, Camargos PA, de Souza Teles CA,

- Guimarães AC, Cruz AA, Cruz CMS. Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: a cross-sectional study nested in a birth cohort. *BMC Pediatr.* 2016;27:16-57.
38. Siroux V, Ballardini N, Soler M, Lupinek C, Boudier A, Pin I, et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. *Allergy.* 2018;73(7):1447-58.
39. Burte E, Bousquet J, Siroux V, Just J, Jacquemin B, Nadif R. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(4):520-9.
40. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy.* 2017;72(2):207-20.
41. Lin J, Gao J, Lai K, et al. The characteristic of asthma control among nasal diseases population: Results from a cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191543.
42. Kovac K, Dodig S, Tjesic-Drinkovic D, Raos M. Correlation between asthma severity and serum IgE in asthmatic children sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Arch Med Res.* 2007;38(1):99-105.
43. Sylvestre L, Jegu J, Metz-Favre C, Barnig C, Qi S, de Blay F. Component-Based Allergen-Microarray: Der p 2 and Der f 2 Dust Mite Sensitization Is More Common in Patients With Severe Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):141-3.
44. Togias A, Fenton MJ, Gergen PJ, Rotrosen D, Fauci AS. Asthma in the inner city: the perspective of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):540-544.
45. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy.* 2016;71(7):1066-8.
46. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, Mattsson L, Borres MP, Ronmark E. A population-based

- study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):557-63.
47. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, Borres MP, Onell A, Hedlin G, et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma. *Allergy.* 2012;67(5):661-9.
48. Ahmed H, Ospina MB, Sideri K, Vliagoftis H. Retrospective analysis of aeroallergen's sensitization patterns in Edmonton, Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:6.
49. Baxi SN, Phipatanakul W. The role of allergen exposure and avoidance in asthma. *Adolesc Med State Art Rev.* Apr 2010;21(1):57-71,viii-ix.
50. Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:14.
51. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med.* 2005;5:4.
52. M Sánchez-Borges, E Fernández-Caldas, A Capriles-Hulett, F Caballero-Fonseca. Mite hypersensitivity in patients with rhinitis and rhinosinusitis living in a tropical environment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(2):120-6.
53. Burte E, Bousquet J, Siroux V, Just J, Jacquemin B, Nadif R. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(4):520-9.
54. Tanaka A, Fujiwara A, Uchida Y, et al. Evaluation of the association between sensitization to common inhalant fungi and poor asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Aug 2016;117(2):163-168e1.
55. Kolodziejczyk K, Bozek A. Clinical Distinctness of Allergic Rhinitis in Patients with Allergy to Molds. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3171594.
56. Tosca MA, Silvestri M, Solari N, Rossi GA, Ciprandi G. Inflammation Markers and FEF25-

75: A Relevant Link in Children With Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(1):84-5.

TABLE 1. Characteristics of the study population

	CRA (n=212)	CRMA (n=408)	CRMSA (n=446)	P
Age (years)^{d,e}	44 (33 - 42)	35 (26 - 46)	51 (42 - 61)	<0.001^{a,b,c}
Female sex n (%)^f	191 (90.1)	318 (77.9)	364 (81.6)	0.001
Family income (reais) ^{d,e}	1000 (700 – 1600)	1000 (788 – 1800)	800 (678.5 – 1389)	<0.0001^{a,b,c}
Number of siblings ^{d,e}	6 (3 – 8)	4 (2 – 7)	6 (4 – 10)	<0.0001^{a,b,c}
BMI ≥ 30Kg m² n (%)^f	55 (16.6)	101 (30.4)	176 (53.0)	0.001
Age of asthma onset (y)^{d,e}	NA	7 (1.25 – 20.00)	10 (2.00 – 25.00)	0.129 ^b
Total IgE (IU/mL)^{d,e}	165.6 (45.31 – 390.0)	207.9 (80.75 – 519.9)	331.6 (145.4 – 505.5)	<0.001^{a,b,c}
Pre-BD FEV₁ (%)^{d,e}	86.14 (77.99-95.37)	83.00 (72.18 – 91.56)	63.35 (52.10 – 74.49)	<0.001^{a,b}
ACQ-6≤1.5 n (%)^f	NA	359 (88.0)	305 (68.4)	<0.001
Allergic Rhinitis** n (%)^f	87 (47.0)	264 (70.4)	262 (65.0)	0.000
Moderate-severe AR n (%)^f	78 (36.8)	227 (55.6)	191 (42.8)	<0.001
Persistent AR n (%)^f	46 (21.7)	167 (40.9)	133 (29.8)	<0.001

ACQ-6, Asthma Control Questionnaire, ACQ-6 ≤ 1.5 controlled asthma; AR, allergic rhinitis; BMI, Body Mass Index; CRA, chronic rhinitis alone; CRMA, chronic rhinitis + mild asthma; CRMSA, chronic rhinitis + moderate to severe asthma; NA, not applicable; Pre-BD FEV₁, pre-bronchodilator forced expiratory volume in one-second; a CRMSA vs CRA

TABLE 2. Characteristics of aeroallergen sensitization by skin prick test (SPT)

	CRA (n=212)	CRMA (n=400)	CRMSA (n=441)	P
Invalid SPT n (%)	27 (12.7)	25 (6.3)	38 (8.6)	<0.001
Positive to at least one n (%)	87 (41)	264 (66)	263 (59.4)	<0.001
<i>Aspergillus flavus</i> n (%)	5 (2.4)	16 (4.0)	11 (2.5)	0.362
<i>Aspergillus fumigatus</i> n (%)	3 (1.4)	19 (4.8)	8 (1.8)	0.014
<i>Aspergillus niger</i> n (%)	3 (1.4)	14 (3.5)	9 (2.0)	0.214
<i>Alternaria alternata</i> n (%)	0 (0.0)	13 (3.5)	14 (3.2)	0.027
<i>Cladosporium herbarum</i> n (%)	0 (0.0)	12 (3.0)	7 (1.6)	0.027
<i>Dermatophagoides farinae</i> n (%)	55 (25.9)	192 (48.0)	175 (39.7)	<0.001
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> n (%)	49 (23.1)	189 (47.3)	162 (36.7)	<0.001
<i>Blomia tropicalis</i> n (%)	37 (17.5)	182 (45.5)	152 (34.5)	<0.001
<i>Cat Epithelium</i> n (%)	7 (3.3)	41 (10.3)	30 (6.8)	0.006
<i>Dog Epithelium</i> n (%)	0 (0.0)	26 (6.5)	20 (4.5)	<0.001
<i>Blatella germânica</i> n (%)	16(7.5)	86 (21.5)	70 (15.9)	<0.001
<i>Periplaneta americana</i> n (%)	12 (5.7)	83 (20.8)	66 (15.0)	<0.001
<i>Paspalum notatum</i> n (%)	3 (1.4)	28 (7.0)	20 (4.5)	0.009
<i>Cynodon dactylon</i> n (%)	1 (0.5)	13 (3.3)	13 (2.9)	0.094

CRA, chronic rhinitis alone; CRMA, chronic rhinitis + mild asthma; CRMSA, chronic rhinitis + moderate to severe asthma; NA, not applicable; SPT, skin prick test. Chi-square Test.

TABLE 3. Characteristics of the sensitization

	CRA (n=212)	CRMA (n=400)	CRMSA (n=441)	P
Multiple sensitization* n (%)	59 (27.8)	226 (56.5)	207 (46.9)	<0.001
Sensitization to mites n (%)	74 (34.9)	246 (61.5)	232 (52.6)	<0.001
Sensitization to cockroaches n (%)	21 (9.9)	107 (26.8)	97 (22.0)	<0.001
Sensitization to grasses n (%)	4 (1.9)	31 (7.8)	29 (6.6)	0.013
Sensitization to molds n (%)	9 (4.2)	40 (9.8)	37 (8.3)	<0.001
Sensitization to animal epithelia n (%)	7 (3.3)	57 (14.2)	44 (10.0)	<0.001

CRA, chronic rhinitis alone; CRMA, chronic rhinitis + mild asthma; CRMSA, chronic rhinitis + moderate to severe asthma; SPT, skin prick test; Chi-square Test. *Multiple Sensitization ≥ 2 aeroallergens

TABLE 4: Association of the sensitization profile with the presence of asthma in individuals

	CRA (n= 212)	CRMA+ CRMSA (n=841)	Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio Adjusted (95% CI)
Sensitization at least one allergen n (%)	86 (40.6)	527 (62.7)	2.45 (1.80 – 3.34)	2.39 (1.73 – 3.29)
Multiple sensitization* n (%)	59 (27.8)	433 (51.5)	2.10 (1.27 – 3.50)	1.69 (1.41 – 2.01)
Sensitization to mites n (%)	74 (34.9)	478 (56.8)	2.45 (1.79 – 3.36)	2.49 (1.79 – 3.47)
Sensitization to cockroaches n (%)	21 (9.9)	204 (24.3)	2.91 (1.80 – 4.69)	2.72 (1.67 – 4.43)
Sensitization to grasses n (%)	4 (1.9)	60 (7.13)	3.99 (1.43 - 11.11)	3.84 (1.36 – 10.81)
Sensitization to molds n (%)	9 (4.2)	87 (10.34)	2.55 (1.26 – 5.17)	2.59 (1.27 – 5.27)
Sensitization to animal epithelia n (%)	7 (3.3)	101 (12.0)	3.99 (1.83 – 8.73)	3.66 (1.67 – 8.11)

with chronic rhinitis

CRA, chronic rhinitis alone; CRMA, chronic rhinitis + mild asthma; CRMSA, chronic rhinitis + moderate to severe asthma;

*Multiple sensitization ≥ 2 aeroallergens

Adjusted to female gender, age, number of siblings and family outcome and calculated by binomial model.

TABLE 5. Association between the sensitization profile and asthma severity in individuals with chronic rhinitis

	CRMA (n=400)	CRMSA (n=441)	<i>Odds Ratio</i> (95% CI)	<i>Odds Adjusted</i> (95% CI)	<i>Ratio</i> (95% CI)
Sensitization to ≥ 1 allergen n (%)	264/400 (66.0)	263 (59.6)	0.76 (0.57 – 1.00)	1.27 (0.90 – 1.80)	
Multiple sensitization* n (%)	226/264 (85.6)	207 (78.7)	0.62 (0.39 – 0.97)	1.11 (0.93 – 1.34)	
Sensitization to mites n (%)	246 (61.5)	232 (52.6)	0.69 (0.58 – 0.91)	1.15 (0.82 – 1.63)	
Sensitization to cockroaches n (%)	107 (26.8)	97 (22.0)	0.77 (0.56 – 1.05)	1.07 (0.73 – 1.58)	
Sensitization to grasses n (%)	31 (7.8)	29 (6.6)	0.83 (0.49 – 1.41)	0.94 (0.48 – 1.80)	
Sensitization to molds n (%)	50 (12.3)	37 (8.3)	0.64 (0.41 – 1.01)	0.69 (0.40 – 1.19)	
Sensitization to animal epithelia n (%)	57 (14.2)	44 (10.0)	0.66 (0.43 – 1.01)	0.80 (0.48 – 1.34)	

CRMA, chronic rhinitis + mild asthma; CRMSA, chronic rhinitis + moderate to severe asthma; *Multiple sensitization ≥ 2 aeroallergens

Adjusted to female gender, age, number of siblings and family outcome and calculated by binomial model.

MANUSCRITO 3

**MANUSCRITO 3
Original Article**

**Chronic Rhinosinusitis in Association to Asthma – a cross-sectional study from a
Brazilian Severe Asthma Cohort**

(No prelo)

Chronic Rhinosinusitis in Association to Asthma – a cross-sectional study from a Brazilian Severe Asthma Cohort

“Chronic Rhinosinusitis and Asthma – cross-sectional study”

Tássia Milenna Oliveira de Souza¹, Marcella Campello Novaes¹, Carolina Cincurá Barreto¹, Jamille Souza Fernandes², Cinthia Vila Nova Santana³, Álvaro A. Cruz¹, Marcus Miranda Lessa¹

¹Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil;

²Federal University of Western of Bahia, Barreiras, Bahia, Brazil;

³ Bahiana Medicine School and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil

ORCID AUTHORS:

Tássia Milenna Oliveira de Souza - <https://orcid.org/0000-0002-8802-5637>

Marcella Campello Novaes - <https://orcid.org/0000-0003-2495-8726>

Carolina Cincurá Barreto - <https://orcid.org/0000-0002-5264-6642>

Jamille Souza Fernandes – <https://orcid.org/0000-0003-1169-0724>

Cinthia Vila Nova Santana – <https://orcid.org/0000-0002-4019-4693>

Álvaro A. Cruz – <https://orcid.org/0000-0002-7403-3871>

Marcus Miranda Lessa – <https://orcid.org/0000-0002-5003-0828>

Corresponding author: Msc Tássia Milenna Oliveira de Souza

Telephone number: +55 (71) 992772328

Email address: tassiamilenna@gmail.com

Acknowledgment: We thank the research team of ProAR, the patients involved, the Postgraduate Program in Health Sciences - UFBA and also Department of Otorhinolaryngology

– University Hospital – UFBA.

Funding: This work was supported by Capes and CNPQ [PRONEX – grant number PNX0018/2009 of FAPESB].

This study was approved by the Research Ethics Committee of Maternidade Climério de Oliveira, Federal University of Bahia (License Number: CONEP n 15782, CEP 095/2009, 095/2012, 032/2014) as part of the research project titled “Factors associated with treatment response in severe asthma: Genotype, Phenotype and Environment” submitted and approved by the local ethics committee (Resolution No. 099/2009; amendment 2,383,699). All participants recruited and who agreed to participate in the study, accepted and signed the informed consent form.

ABSTRACT

Objective: To evaluate CRS prevalence in asthma and compare their clinical characteristics according asthma severity.

Methods: This cross-sectional study enrolled 428 asthmatic patients from an Asthma Cohort, 206 with mild asthma (MA), and 222 with moderate to severe asthma (MSA). EPOS criteria's for CRS, age, sex, asthma onset, serum total immunoglobulin E, aeroallergens sensitization, asthma control (GINA and ACQ-6), asthma exacerbation, 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22), quality of life in asthma questionnaire (AQLQ), GERD comorbidity and EPWORTH score were evaluated.

Results: A total of 157 (76,2%) patients with MA had CRS, in particular 2 (1,3%) had CRSwNP. At MSA group, it's were 135(60,8%) and 20 (15%), respectively. Regardless severity of asthma, in presence of CRS, there were: high sensitization to aeroallergens (64,8% MA; 61,7% MSA), serum IgE level (229 in MA; 248 in MSA), and SNOT-22 score (49 in MA; 43 in MSA). Most of half of the patients presented uncontrolled asthma (GINA and ACQ-6), asthma exacerbation (53,4% MA; 83,3% MSA), worse quality of life in asthma (50% MA; 58,2% MSA), GERD symptoms (52,2% MA; 70,1% MSA) and daytime sleepiness (52,2% MA; 48,1% MSA). CRSwNP was shown to be a marker of moderate to severe asthma (15% MSA; 1,3% MA), and NERD diagnosis was exclusive to MSA with CRSwNP (4,5%).

Conclusion: This study reiterates that CRS is a frequent asthma comorbidity and affects more than half patients, regardless of its severity, and resonates in asthma control and exacerbation. It's important to Otolaryngologists understand asthma and its relationships with CRS in order to provide comprehensive care to these patients, through proper diagnosis and management, considering its evident impact on asthma status.

Key words: Asthma, Chronic Rhinossinusitis, severe asthma, nasal polyposis, sinonasal

diseases

Level of Evidence: Level 4

INTRODUCTION

Asthma, especially moderate to severe asthma, is a complex heterogeneous disease, complicated by several comorbidities, especially those of the upper airway, such as chronic rhinosinusitis, which play a key role in the management of these patients, considering the concept of “Unified Airway”,^{1, 2,3} given the anatomic, epidemiologic and pathophysiologic connections between the upper and lower airways, as exposed in EPOS^{4,5} and GINA.^{6,7} In addition, both diseases present the same chronic inflammatory condition of the airway, which encompass pathophysiological, epidemiological and therapeutic similarities.^{3,4,5}

Asthma is affecting more than 300 million people worldwide; this number could increase to 400 million by 2025.⁸ At the same time as CRS is a common and prevalent disease imposing a significant health problem that is known to affect up to 10.9% of the global population,⁹ and although their association and effects on asthma have been recognized for a long time, CRS often remains un-diagnosed, and thus under-estimated, and consequently under or mistreated,¹⁰ especially in asthmatic patients.

CRS increases the patient’s risk of exacerbations even if they have few asthma symptoms, and it is associated with a more severe asthma course, especially in patients with nasal polyps.^{11,12} Recently was demonstrated that CRS is associated with increased risk of asthma exacerbations,¹³ in addition to presenting substantial burden and effect of quality of life in individuals, their relatives, as well as society and health economics.¹⁰

Considering this scenario and scarcity of data regarding the reality of Brazil in relation to data describing association between asthma and CRS, we conducted this study to evaluate the prevalence of chronic rhinosinusitis in asthmatic patients, as well as its main clinical and phenotypic characteristics, according to the EPOS 2020 classification,^{4,5} comparing their clinical characteristics between the groups with mild or moderate to severe asthma, from an Asthma Cohort.^{2,14}

MATERIALS AND METHODS

Study Population

This cross-sectional study was part of a severe asthma cohort research project from a metropolitan region of Northeast Brazil. Patients were recruited and evaluated between March 2018 and February 2020.

Patients inclusion criteria's were: age ≥ 18 years, both sex, with asthma, that have participated in the case-control study conducted between 2013 and 2015; and patients with severe moderate asthma (MSA) have been enrolled in the asthma control program for at least three years. Patients were excluded: pregnant women, patients with impaired comprehension and verbal communication; who were participating or had participated in a clinical trial 6 months prior to the visit; patients who had lost follow-up in the asthma control program in the last semester prior to the visit (for participants with MSA).

The study size was arrived considering the approximate prevalence of 40% for CRS criteria in patients with asthma,^{22,23} sampling error of 5%, confidence interval of 95%, and acceptable loss of 10%. It was submitted and approved by the local ethics committee (Resolution No. XXXXX; amendment XXXXX). Each patient agreed to participate in the study by signing an informed consent form.

Asthma diagnosis, classification and control

The diagnosis and classification of asthma were validated by physicians (pulmonologists), respecting the diagnostic criteria of GINA 2014.⁶ Questionnaires were applied to assess Asthma Control (GINA and ACQ-6) and Quality of Life in Asthma (AQLQ).^{15,16,17}

Asthma exacerbations was defined by requiring systemic use of corticosteroids, emergency care, hospitalizations, intubation or intensive care in the last 12 months. In addition, sinonasal symptom questionnaires (SNOT-22 Questionnaire)¹⁶ and questionnaire for risk assessment of

Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome (Epworth Sleepiness Scale) were applied.¹⁸

Chronic Rhinosinusitis criteria's, classification and control

It was performed an otorhinolaryngology evaluation to diagnostic CRS by the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, ⁴ revised in 2020.⁵ Clinical definition of the type of CRS and its classification were performed according to EPOS^{4,5}.

Other clinical features of CRS, such as control and severity, were also evaluated. The presence of criteria for NERD was evaluated in asthmatic patients with CRS with nasal polyposis who self-reported allergy to NSAIDs during anamnesis.

Aeroallergens Sensitization

The presence of total and specific IgE for *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*, dog and cat epithelium and others relevant local allergens were also investigated by IMUNNOCAP (cut-off ≥ 0.70) or by Skin Prick Test (SPT).

Otolaryngology Evaluation and Sinonasal Endoscopy

In all patients enrolled was performed Sinonasal Endoscopy (Flexible Fibroscope, 3.2mm, Machida) and Lund Kennedy staging for sinonasal polyposis¹⁹, that is a method of quantifying disease severity, and evaluates the presence of polyps, edema, and secretion, with scores from 0 to 2 for each item, with the final score being the total sum.

Computed Tomography of the paranasal sinuses, according to Lund and Mackay staging²⁰ occurred in cases where it was indicated.

Of the total cohort population, only individuals submitted to otorhinolaryngological evaluation and sinonasal endoscopy were included in the present study. Such procedures were performed by 2 otorhinolaryngologists, separately.

Statistical Analysis

Patients were divided in four groups: mild asthma (MA) with or without CRS; moderate to severe asthma (MSA) with or without CRS. The main quantitative variables were related to the epidemiological characteristics of the population such as age, reference values of laboratory tests and score of the questionnaires, and the Kruskal-Wallis non-parametric Test of Analysis of Variance was analyzed. The qualitative variables were evaluated in their proportions, in independent groups, using Fisher's Exact Test or Pearson's Chi-Square Test.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used. A $p < 0.05$ was considered statistically significant for all analyses.

RESULTS

Asthma Status and CRS Diagnosis

A total of 206 individuals with mild asthma (MA), and 222 with moderate to severe asthma (MSA) were evaluated. All patients agreed to the performance of sinonasal endoscopy.

The presence of criteria for CRS was found in most patients with asthma, in 157 (76,2%) individuals in the MA group, and in 135 (60,8%) in the MSA group. The main characteristics of the sample are described in **Table 1**. The median age was lower among individuals with CRS in comparison to them without CRS. The majority of the sample was female, regardless of the diagnosis of CRS. Regarding the age of asthma onset, in the MA group, patients with early asthma onset was more frequent in the presence of CRS (87; 64,4%), and in MSA among individuals without CRS (39; 48,8%). Sensitization to aeroallergens was more frequent among individuals with CRS criteria in both asthma groups, as well as the median serum IgE.

The SNOT-22 questionnaire score was also higher in patients with CRS, regardless of asthma severity. Both the prevalence of uncontrolled asthma (GINA and ACQ-6), asthma exacerbations and quality of life affected by asthma were higher among individuals with CRS in both asthma groups. The same was observed in relation to daytime sleepiness measured by the EPWORTH Questionnaire (**Table 1**). The presence of aeroallergenic sensitization and daytime sleepiness were significant among the patients with asthma and CRS we evaluated in both groups

Asthmatic patients with CRS presented higher prevalence of gastro-esophageal reflux (GERD) in comparison to them without CRS (52,2% MA and 70,1% MSA).

CRS characteristics in Asthma Severity

Regarding the characteristics of CRS (**Table 2**), in the comparison of asthma groups we found a higher prevalence of nasal polyposis among individuals with MSA (14,8% versus 1,3% in MA). The criterias diagnosis of NERD was exclusive to the group of MSA (6; 4,5%).

In both asthma groups, most patients had CRS of moderate or severe severity, as well as partially or uncontrolled CRS. Most also had quality of life compromised by CSR (**Table 2**).

Asthmatic patients diagnosed with CRS similarly presented: moderate or severe CRS, partially controlled or uncontrolled CRS, and impaired quality of life due to CRS.

CRS with Nasal Polyposis in Asthma Severity

Next, we evaluated the characteristics of patients with nasal polyposis according to asthma severity (**Table 3**).

We observed that asthmatic patients with nasal polyposis presented similar clinical characteristics, regardless of severity, such as: female gender, uncontrolled asthma, impaired quality of life, sensitization to aeroallergens and use of systemic corticosteroids in the last year to control asthma.

All patients evaluated with MA and CRSwNP had early onset of asthma (before 12 years of age), and approximately half of the group with MSA.

In both groups was notably the high prevalence of sensitization to aeroallergens, more than half of all our patients, and highest in patients with asthma and CRS (64,8% MA vs. 61,7% MSA), especially among those with nasal polyposis (100% MA vs. 68,8% MSA).

The majority of patient have been used systemic corticosteroids for asthma in the last year in the most individuals with nasal polyposis (50% in MA and 56,3% in MSA).

Sinonasal Endoscopy in Asthma Patients

Finally, we describe the evaluation of sinonasal endoscopy through the Lund-Kennedy Score, which evaluated the presence of nasal polyp, nasal mucosal edema, and presence of secretion in nasal cavities. Each item was assigned scores between 0 and 2, according to polyp extension, degree of edema, and quality of secretion. The highest scores were found in association with

CRS, but with the same median among the asthma groups. The presence of polyps, edema and secretion were also more prevalent in the presence of CRS, regardless of asthma severity.

DISCUSSION

CRS is very common in asthma, regardless of severity, affecting most of the individuals in our study, with higher prevalence compared to the prevalence of the world (10.9%) and the Brazilian population (5%).^{9, 21} It was higher than commonly described, that is around 6% in the general asthma population, and up to 44% in severe asthma.^{22,23}

Most of the patients were female gender, consistent with the higher proportion of female patients already well-documented aspects of asthmatic populations,²⁴ like a median of age of all patients.²⁴

About the heterogeneity of asthma, and the proposal of phenotyping by clusters,²⁵ in the of late-onset asthmatics had higher frequency of sinusitis, more severe sinus disease radiographically, and higher rates of sinus surgery.²⁶ Its supports the observation that this phenotype of asthma is often more severe than early-onset asthma.^{27,28}

Uncontrolled asthma and asthma exacerbation were more frequent in CRS association, regardless of asthma severity. GINA guidelines⁶ recommended that physicians should check the treatment of comorbid conditions before treatment escalation, an important recommendation still present in the GINA 2021 guideline.²⁹

In relation to the MSA with CRS group presented a higher occurrence of exacerbations and prevalence of asthma with poor control compared to the other groups. We reinforce that CRS increases the patient's chances of exacerbations even if they have few asthma symptoms, and it is associated with a more severe asthma course, especially in patients with nasal polyps,¹¹ and CRS is associated with increased chances of asthma exacerbations.¹³

Quality of life impairment in asthma (AQLQ) was also more prevalent in presence of CRS, and this can be justified by the increased airflow limitation, reduced symptom control, increased risk of exacerbation, reduced quality of life, due to the inflammatory effects of the association of both comorbidities.³⁰ CRS being considered a negative predictor of quality of life, observed

in the GA(2)LEN study, which evaluated 605 asthmatic individuals with and without CRS, with lower scores in the questionnaire about quality of life in asthma in subjects having both asthma and CRS in comparison to asthma only.³¹

The prevalence of GERD was higher in asthma groups associated to CRS. In general, these symptoms are present between 46 and 63% in patients with severe asthma, compared to 21% in mild-to-moderate disease.³² GERD is associated with poor symptom control and represents a risk factor for severe asthma exacerbations. GERD elicits bronchoconstriction via vagus-mediated reflex, neural enhancement of bronchial reactivity, and microaspiration of small amounts of gastric reflux.³³ Asthma medications may induce or worsen GERD, thus creating a potential vicious circle.³⁴ It's important to remember that, GERD should be investigated in every asthmatic patient with a history of retrosternal pyrosis and in patients with poorly controlled asthma with prevalent nocturnal component.³⁵

About aeroallergenic sensitization and daytime sleepiness were significantly elevated in asthma associated to CRS. Allergic airway diseases, obstructive sleep apnea, and psychopathologic conditions have also been reported to worsen asthma pathophysiology and decrease responsiveness to treatment.^{36,37} In addition, there is also an association of these factors with increased asthma symptoms and risk of exacerbation, reduced quality of life.^{38,39}

Regarding CRS phenotypes, an important consideration should be made, since nasal polyposis has a great influence on asthma status, in addition to being a known marker of severe asthma,²² this association was found in our study too, in which the highest prevalence of CRS with nasal polyposis was in the MSA group, as well as the presence of NERD was exclusive to this group. But this prevalence was lower than too described in the literature, around to 44.6% in severe asthma.³²

The presence of CRS with and without nasal polyps (CRSwNP and CRSsNP, respectively) are conditions that can be associated with both allergic and nonallergic mechanisms, and both

CRSwNP and CRSsNP may trigger the risk of NSAID exacerbated respiratory disease (NERD) in patients with late onset asthma. ⁴⁰⁻⁴²

Salicylate/NSAID intolerance was detected in the cohort Program only in MSA patients, and it was lower than had been reported in other studies that registered this range between 39% to 8.2%. ^{43,27} Probable it is at least of possible hypersensitivity had been auto reported for each patient, in their medical history, and not be carried out specific diagnostic tests.

About prevalence of CRS in MSA, in a previous study conducted in the Asthma Control Program, in the first evaluation of the cohort, Soares Nascimento-Sampaio et al, evaluated a total of 64 individuals with severe asthma, that founded a very high frequency of CRS (86%), and 18 participants (all with MSA) had nasal polyps.¹⁴ In those study, only patients with MSA were evaluated, and subdivided according to asthma control or not. We found a very similar number of individuals with nasal polyposis in the MSA group (n=20), even though we evaluated a larger sample of MSA patients in this study (n=222).

The aeroallergen sensitization was highest in patients with asthma and CRS. It is much higher compared with the general population, and even to subsets of asthmatic populations examined in earlier studies, such as the study by Csoma Z et al, ⁴³ which evaluated 520 patients with severe asthma in Hungary, finding 56.6% prevalence of allergy.

Our results were similar to the severe asthma consortia, as the rate of allergy confirmed by skin-prick testing was 58% in the ENFUMOSA, 71% in the SARP studies.^{22,44} In the British Registry, this rate was 59.2% in severe asthmatics.⁴⁵

The prevalence of CRS with nasal polyps (CRSwNP) in patients with asthma may vary according to the disease severity. In fact, CRSwNP and MSA are more frequently associated, indicate an association of up to 67% of patients with nasal polyposis having asthma. ^{46,47} In our population, we found a smallest association of CRSwNP in MSA group, compared to several studies, but this is variable across country regions. ^{48,49}

Its CRSwNP tends to be associated with adult early-onset asthma (onset 18-39 years of age) or adult late-onset asthma (onset after 40 years of age) and is not usually linked with childhood asthma.⁵⁰ We emphasize that our sample of patients with CRSwNP was small, with only 2 individuals in the MA group, which makes it difficult to extrapolate this data. Despite this, our data are in line with the literature that CRSwNP is more commonly associated with severe asthma than mild asthma, suggesting this presence is a risk factor for asthma severity.⁵⁰

A clear relationship exists between control of upper airway disease and control of lower airway disease in patients with CRSwNP and asthma. The optimal diagnostic approach today includes endotyping both the asthma and CRSwNP.^{51,52} As described earlier, many patients with severe asthma have comorbid CRSwNP, and the growing consensus is that the later should also be treated to optimize and improve asthma control.^{53,54,55}

We found that the diagnosis of CRS in asthmatic individuals, in addition to being common, represents a higher prevalence of uncontrolled asthma⁶ and worse asthma control,¹⁵ indicating that nasal diseases can have a significant negative impact on its control.^{14,15}

According to our data and the results of Hungarian and Japanese studies,^{43, 46} CRS was associated with uncontrolled asthma with severe asthma group, and also in the mild asthma group in our population. Therefore, we agree with the hypothesis raised by Cszoma et al., that CRS might increase asthma severity by impairing the controllability of asthma.⁴³

The GINA guidelines recommend assessing comorbidities before treatment modification if asthma control worsens,⁵⁶ and the results of our study endorse this recommendation, considering the high prevalence of uncontrolled asthma in patients with CRS observed.

The most important strength of our study is the large sample size and the diversity of patients enrolled. To the best of our knowledge, this study represents the largest cross-sectional study from an Severe Asthma cohort of submitted to otorhinolaryngological evaluation for investigation of CRS criteria^{4,5} in Brazil. However, our results must be interpreted in the

context of the limitations of a cross sectional study.

It's emphasizing the importance of otorhinolaryngological evaluation regarding the presence of CRS according to EPOS criteria in asthmatic patients, especially in MSA and who have poor asthma control and frequent exacerbations even performing the appropriate therapy according to GINA criteria,⁵⁷ as recently proposed by the EUFOREA guideline⁵⁸. And we also want to highlight the use of newly available options for CRS and Asthma care, such as mHealth apps, can modify this scenario. ^{59,60}

CONCLUSIONS

Finally, this study indicated that the presence of CRS instead its control or severity had a strongest relationship with worse asthma control and exacerbations especially in MSA patients. CRS is one of the most prevalent nasosinusal diseases in asthma, known to interfere with its control, and otorhinolaryngological evaluation should be considered routinely in these patients.

REFERENCES

1. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. United airways disease: therapeutic aspects. *Thorax*. 2000; 55 Suppl 2(Suppl 2):S26-S27. doi:10.1136/thorax.55.suppl_2.s26
2. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, et al. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity and socioeconomic status. *Respir Med*. 2020; 161:105817. doi:10.1016/j.rmed.2019.105817
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J*. 2018 Jul 27; 52(1):] [published correction appears in *Eur Respir J*. 2022 Jun 9; 59(6):]. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):343-373. doi:10.1183/09031936.00202013
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;23:3-298.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. Published 2020 Feb 20. doi:10.4193/Rhin20.600
6. GINA (Global Initiative for Asthma) Global strategy for asthma management and prevention. 2015. <http://www.ginasthma.org>
7. Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449-1456.e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1324
8. Partridge MR. Examining the unmet need in adults with severe asthma. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 104, 67–72. doi: 10.1183/09059180.00010402
9. Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis:

Prevalence and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(6):1395-1403. doi:10.1016/j.jaip.2022.01.016

10. Hellings PW. SWOT Analysis of Chronic Rhinosinusitis Care Anno 2022. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(6):1468-1471. doi:10.1016/j.jaip.2022.01.039

11. Bel E, ten Brinke A. A rational approach to the management of severe refractory asthma. *Treat Respir Med.* 2005;4(6):365-379. doi:10.2165/00151829-200504060-00002

12. Ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):621-626. doi:10.1067/mai.2002.122458

13. Grossman NL, et al. Exacerbation-prone asthma in the context of race and ancestry in Asthma Clinical Research Network trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1524–33

14. Nascimento-Sampaio FS, Leite Mdos S, Leopold DA, et al. Influence of upper airway abnormalities on the control of severe asthma: a cross-sectional study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(5):371-379. doi:10.1002/alr.21501

15. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):756-763. doi:10.1590/s1806-37132008001000002

16. Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VM, Cursino MM, Mendes Neto JA, Gregório LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(5):663-669. doi:10.1590/s1808-86942011000500021

17. Silva LMC, Silva LCC. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. *Revista da AMRIGS.* 2007; 51 (1): 31-37.

18. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540

19. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3 Pt 2):S35-S40. doi: 10.1016/S0194-59989770005-6
20. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-184.
21. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology.* 2012; 50(2):129-138. doi:10.4193/Rhino11.256
22. Radhakrishna N, Tay TR, Hore-Lacy F, Hoy R, Dabscheck E, Hew M. Profile of difficult to treat asthma patients referred for systematic assessment. *Respir Med.* 2016; 117:166-173. doi:10.1016/j.rmed.2016.06.012
23. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J.* 2011; 38(1):42-49. doi:10.1183/09031936.00140310
24. Veenendaal M, Westerik JAM, van den Bemt L, Kocks JWH, Bischoff EW, Schermer TR. Age- and sex-specific prevalence of chronic comorbidity in adult patients with asthma: A real-life study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019; 29(1):14. Published 2019 Apr 29. doi: 10.1038/s41533-019-0127-9
25. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(4):315-323. doi:10.1164/rccm.200906-0896OC
26. John Staniorski C, Price CPE, Weibman AR, et al. Asthma onset pattern and patient outcomes in a chronic rhinosinusitis population. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8(4):495-503. doi:10.1002/alr.22064
27. van Bragt JJMH, Adcock IM, Bel EHD, et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J.* 2020; 55(1):1901163. Published 2020 Jan 9. doi:10.1183/13993003.01163-2019
28. Amelink M, de Nijs SB, Berger M, et al. Non-atopic males with adult onset asthma are at risk of persistent airflow limitation. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(5):769-774.

doi:10.1111/j.1365-2222.2012.03977.x

29. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205(1):17-35. doi:10.1164/rccm.202109-2205PP
30. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Apr 1;197(7):971]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(3):302-313. doi:10.1164/rccm.201602-0419OC
31. Ek A, Middelveld RJ, Bertilsson H, et al. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA (2) LEN survey. *Allergy.* 2013; 68(10):1314-1321. doi:10.1111/all.12222
32. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort [published correction appears in *Eur Respir J.* 2017 Jun 22;49(6):]. *Eur Respir J.* 2015; 46(5):1308-1321. doi:10.1183/13993003.00779-2015
33. Liang B, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control. *Dis Esophagus.* 2013; 26(8):794-798. doi:10.1111/j.1442-2050.2012.01399.x
34. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2016;71(4):339-346. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207630
35. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole [published correction appears in *Chest* 2001 Aug; 120(2):691]. *Chest.* 1999; 116(5):1257-1264. doi:10.1378/chest.116.5.1257

36. Kaplan A, Szeffler SJ, Halpin DMG. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020; 30(1):36. Published 2020 Aug 20. doi: 10.1038/s41533-020-00194-9
37. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J.* 2009; 33(4):897-906. doi:10.1183/09031936.00121308
38. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma.* 2003; 40(8):865-871. doi: 10.1081/jas-120023577
39. Teodorescu M, Broytman O, Curran-Everett D, et al. Obstructive Sleep Apnea Risk, Asthma Burden, and Lower Airway Inflammation in Adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3(4):566-75.e1. doi:10.1016/j.jaip.2015.04.002
40. Stevens WW, Peters AT, Suh L, et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immun Inflamm Dis.* 2015; 3(1):14-22. doi:10.1002/iid3.46
41. Won HK, Kim YC, Kang MG, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120(4):389-394. doi:10.1016/j.anai.2018.02.005
42. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J. Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(6):441. doi: 10.1007/s11882-014-0441-9
43. Csoma Z, Gál Z, Gézsi A, Herjavec I, Szalai C. Prevalence and characterization of severe asthma in Hungary. *Sci Rep.* 2020; 10(1):9274. Published 2020 Jun 9. doi: 10.1038/s41598-020-66445-4
44. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe

- Asthma. *Eur Respir J*. 2003; 22(3):470-477. doi:10.1183/09031936.03.00261903
45. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(2):405-413. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.639
46. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicenter registry. *Thorax*. 2010; 65(9):787-794. doi:10.1136/thx.2010.137414
47. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci (Basel)*. 2019; 7(4):53. Published 2019 Mar 27. doi:10.3390/medsci7040053
48. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(3):1133-1141. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.063
49. Ramaswamy US, Patel VA, Lee SE. Managing chronic rhinosinusitis in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2021; 27(1):23-28. doi:10.1097/MCP.0000000000000741
50. Castagnoli R, Licari A, Brambilla I, Tosca M, Ciprandi G, Marseglia GL. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2020; 14(12):1197-1205. doi:10.1080/17476348.2020.1812388
51. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, Julia B, Mullol J. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57):P3448.
52. Kim DW, Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017; 9(4):299-306. doi:10.4168/aair.2017.9.4.299

53. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47(2):161-175. doi:10.1111/cea.12880
54. Schlosser RJ, Smith TL, Mace J, Soler ZM. Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2017; 72(3):483-491. doi:10.1111/all.13048
55. Phillips KM, Bergmark RW, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Chronic rhinosinusitis exacerbations are differentially associated with lost productivity based on asthma status. *Rhinology*. 2018; 56(4):323-329. doi:10.4193/Rhin18.033
56. Phillips KM, Hoehle LP, Bergmark RW, et al. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids. *Rhinology*. 2017; 55(3):211-217. doi:10.4193/Rhin17.029
57. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2021. <https://www.ginasthma.org/reports>
58. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72(9):1297-1305. doi:10.1111/all.13162
59. Sousa-Pinto B, Jácome C, Pereira AM, et al. Development and validation of an electronic daily control score for asthma (e-DASTHMA): a real-world direct patient data study. *Lancet Digit Health*. 2023; 5(4):e227-e238. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00020-1
60. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56(3):209-215. doi:10.4193/Rhin17.253

Table 1. Clinical profile of individuals according to asthma severity and diagnosis of chronic rhinosinusitis

Variables	MAsCRS N= 49 (23,8%)	MAwCRS N=157 (76,2%)	MSAsCRS N=87 (39,2%)	MSAwCRS N=135 (60,8%)
Age (years)¥	52,0	40,0	62,0	55,0
Female	37(75,5)	128(81,5)	68(78,2)	116(85,9)
Early Asthma Onset (n=385)£	25(58,1)	87(64,4)	39(48,8)	55(43,3)
Sensitization to aeroallergens (n=387)£	25 (51,0)	92 (64,8)	42 (55,3)	74 (61,7)
Total IgE serum	184,0	229,0	200,0	248,0
SNOT-22 score	16,0	49,0	14,0	43,0
Uncontrolled Asthma- GINA (n=424)£	20(40,8)	76(49,0)	29(33,7)	78(58,2)
Asthma Exacerbations (n=284)£	7(25,9)	39(53,4)	36(51,4)	95(83,3)
Uncontrolled Asthma - ACQ-6	17(34,7)	78(49,7)	32(36,8)	88(65,2)
Quality of life affected by Asthma - AQLQ (n=421) £	19(39,6)	77(50,0)	20(23,5)	78(58,2)
GERD symptoms (n=428)	20(40,8)	82(52,2)	47(55,3)	94(70,1)
Daytime sleepiness - EPWORTH (n=423)	15(30,6)	82(52,2)	24(27,9)	63(48,1)

MAsCRS = Mild Asthma without CRS; MAwCRS = Mild Asthma with CRS; MSAsCRS = Moderate to Severe Asthma without CRS; MSAwCRS = Moderate to Severe Asthma with CRS; GERD= Gastro-esophageal reflux disease

* Chi-square Test **Kruskal-Wallis Test ¥ Median £ Number of individuals evaluated

Table 2. Clinical Profile of CRS according Asthma Severity

Variables	MAwCRS N=157 (%)	MSAwCRS N=135 (%)	p-value*
Nasal Polyposis (n=424)¥	2(1,3)	20(15)	< 0.0001
NERD diagnosis (n=311)¥	-	6(4,5)	0,040
CRS severity (n=285)£			0,126
Mild	9(5,8)	14(10,8)	
Moderate	78(50,0)	52(40,0)	
Severe	69(44,2)	64(49,2)	
CRS control (n=284)£			0,158
Controlled	10(6,4)	11(8,6)	
Partly controlled	71(45,5)	44(34,4)	
Uncontrolled	75(48,1)	73(57,0)	
Quality of life affected by CRS (n=283)£	108(70,1)	85(65,9)	0,446

MAwCRS = Mild Asthma without CRS; MAwCRS = Mild Asthma with CRS; MSAsCRS = Moderate to Severe Asthma without CRS; MSAwCRS = Moderate to Severe Asthma with CRS

* Fisher's Exact Test ¥ Median Age £ Evaluated individuals

Table 3. Clinical profile of asthmatic patients with CRSwNP

Variables	MAwCRSwNP (n=2)	MSAwCRSwNP (n=20)	p-value*
Early-onset Asthma	2(100,0)	8(46,7)	0,265
Female	1(50,0)	15(75,0)	0,481
Uncontrolled Asthma (GINA – 2014)	1(50,0)	6(30,0)	0,545
Aeroallergens sensitization (IMMUNOCAP cut off 0.70)	2(100,0)	11(68,8)	0,510
Sistemic corticosteroids use in the last year for asthma control	1(50,0)	9(56,3)	0,706
Sinonasal endoscopic score (Lund-Kennedy)	7,0 (6,0 – 7,0)	5,0 (3,0 – 7,0)	0,343**

*Fisher's Exact Test **Mann-Whitney Test

DISCUSSÃO

Nesta tese, avaliamos a prevalência e as principais características clínicas de comorbidades de vias aéreas superiores em associação à asma, além de sistematizarmos uma avaliação otorrinolaringológica dos pacientes asmáticos para investigação dessas comorbidades.

Os estudos realizados abrangeram diferentes metodologias e temporalidade da população avaliada.

O *Manuscrito 1* foi uma revisão narrativa da literatura, estruturada como capítulo de livro, e resumizou, de forma didática, as principais manifestações otorrinolaringológicas que devem ser consideradas em pacientes com asma, além de sistematizar uma avaliação rotineira desses pacientes quando encaminhados ao especialista, notoriamente aqueles com mau controle da asma.

A metodologia empregada neste primeiro estudo poderia ter sido uma revisão sistemática ou do tipo scoping, para maior rigor dos dados apresentados. Porém, esse manuscrito foi desenvolvido em uma proposta pedagógica do PRO-ORL, que é um programa de educação continuada, que visa oferecer aos médicos otorrinolaringologistas revisões práticas para aplicação em sua rotina clínica.

Uma avaliação sistematizada de vias aéreas superiores do paciente com asma visa a clareza para a jornada do diagnóstico e tratamento de ambas comorbidades (EUFOREA, 2023), pois, apesar da relevância que apresentam sobre os indivíduos, a sociedade e as economias de saúde, as comorbidades de vias aéreas superiores, notoriamente a RSC, frequentemente permanecem subdiagnosticadas, subestimadas e subtratadas (Hellings PW, 2020), apresentando maior repercussão na saúde dos indivíduos quando associadas à asma.

Outros documentos internacionais, como o EPOS 2020, oferecem aos médicos

informações sobre os tratamentos recomendados para RSC, com uma visão geral de estratégias eficazes e orientação de diagnóstico e cuidados ao longo da jornada da doença, porém ainda persistem barreiras para o diagnóstico adequado e tratamento efetivo desses pacientes. Quando nos referimos a RSC associada à asma, se requer maior atenção, pois a RSC está diretamente associada ao mau controle e maior morbidade da asma, independente de sua gravidade.

Quando os cuidados aos pacientes com asma e comorbidades de vias aéreas superiores estão coordenados entre os diversos atores envolvidos, que envolvem o paciente, os médicos especialistas e a equipe multidisciplinar, ocorre maior agilidade no diagnóstico e efetividade dos tratamentos realizados, e no caso de nossa população estudada, contribui para o melhor controle da asma, repercutindo também em maior qualidade de vida e menor morbidade, por exemplo.

A importância de revisões como a apresentada no *Manuscrito 1* está em prover meios para transpor as barreiras que dificultam um diagnóstico e tratamento adequados, principalmente na concomitância da asma e doenças nasossinusais, através de uma literatura acessível aos especialistas em sua prática clínica.

Tanto no *Manuscrito 2* quanto no *Manuscrito 3*, identificamos uma alta prevalência de comorbidades de vias aéreas superiores entre os pacientes da coorte.

Quando avaliada a sensibilização aeroalérgica, observamos na população estudada, em concordância com a literatura, que a polissensibilização está associada à asma, e que os principais sensibilizadores são majoritariamente encontrados no ambiente doméstico, e diferem do padrão encontrado em regiões com condições climáticas não-tropicais. Outras características também foram encontradas entre os pacientes com asma e sensibilização aeroalérgica, como maior prevalência de rinite moderada a grave e persistente.

É preciso considerar que o diagnóstico etiológico da rinite alérgica no Brasil não está

amplamente disponível no âmbito do SUS, nem mesmo para os pacientes com asma, em que esse diagnóstico apresenta associação direta em seu controle.

Em relação à avaliação de rinossinusite crônica nos pacientes da coorte, partimos de dados prévios dessa população, através de um estudo retropectivo, que apontou prevalência de rinite crônica superior a 90% dos pacientes com asma (Souza TMO, 2017), para uma prevalência entre 60,8% a 72,6% de rinossinusite crônica (Souza TMO, 2024, **no prelo**).

A maior especificidade do diagnóstico dessas comorbidades entre os dois estudos deveu-se ao fato da rinite crônica apresentar critérios diagnósticos presentes na rinossinusite crônica, cujo diagnóstico diferencial lança mão de exames complementares, como a videoendoscopia nasal, que foi performada nos participantes do estudo do *Manuscrito 3*.

Na presença do diagnóstico mais específico, há maiores chances do tratamento ser mais eficaz. Por exemplo, no caso de um paciente que apresentava critérios clínicos concomitantes para rinite crônica e rinossinusite crônica, poderia estar sendo tratado com corticosteroide tópico nasal, recomendado em ambas comorbidades, porém, ao ter o diagnóstico mais preciso, como por exemplo, o de polipose nasal, realizado através de videoendoscopia nasossinusal, o racional de seu tratamento pode ser completamente modificado, sendo passível a realização de cirurgia endoscópica endonasal (FESS) e uso de imunobiológicos.

Mesmo diante desse cenário em que foi possível uma maior precisão diagnóstica entre as comorbidades de vias aéreas superiores nos pacientes asmáticos avaliados, tivemos uma grande limitação devido à dificuldade de acesso para realização de tomografia de seios paranasais, feita em apenas 29 indivíduos com RSC. Isso ocorreu devido à não previsão orçamentária para realização desse exame, bem como à dificuldade de realização do mesmo através da rede SUS conveniada.

Porém, houve um avanço em relação à assistência dos pacientes avaliados que

apresentaram alteração no exame de videoendoscopia nasal, que foi a inclusão ao Serviço de Otorrinolaringologia do HUPES, com assistência em nível terciário à saúde.

O pequeno número de pacientes que tivemos acesso ao exame de tomografia acarretou em restrição na classificação fenotípica da RSC conforme descrição no EPOS 2020, porém sem comprometimento dos objetivos originais desse estudo.

Embora o objetivo principal do tratamento da RSC seja a redução dos sintomas da própria RSC, nossos resultados, bem como de outros estudos, mostram que a gravidade dos sintomas da RSC, bem como o seu controle, pode afetar a responsividade do tratamento da asma, e isso incide sobre o manejo desses pacientes, mas devem ser interpretados no contexto das limitações de um estudo de corte transversal. Também devemos levar em consideração que alguns sintomas de RSC podem se sobrepor aos sintomas de asma, como a tosse, por exemplo, e é possível que algumas informações relatadas pelos pacientes, tais como uso de corticosteroides sistêmico no último ano e sintomas de DRGE, possam ser devidos à asma em si, e ou à RSC.

Sabemos que a fisiopatologia envolvida entre as vias aéreas superiores e inferiores, ou ‘via aérea única’, é complexa, e portanto, no presente estudo devemos reconhecer que podem haver variáveis não adicionadas que poderiam causar confundimento na coexistência da asma e RSC, tal como a sensibilização a aeroalérgenos, que em parte dos indivíduos asmáticos está associada a asma alérgica ou ao diagnóstico de rinite alérgica, bem como à doença do compartimento central, descrito ineditamente no EPOS 2020.

Embora nosso estudo relate menor controle da asma associada à presença de RSC, não realizamos uma intervenção, e, portanto, não podemos mostrar como o controle da gravidade e dos sintomas da RSC afetariam o controle da asma. Mas apesar das limitações inerentes ao desenho de nosso estudo, ele proveu um perfil direto e compreensível do status de controle de asma em indivíduos brasileiros associado a RSC.

Os achados dos nossos estudos demonstraram resultados semelhantes aos descritos na literatura sobre a alta prevalência das comorbidades de vias aéreas superiores em pacientes com asma, bem como a associação ao seu mau controle. E aqui precisamos levar em consideração a realidade do sistema de saúde brasileiro.

A coorte de asma grave do ProAR está inserida no Sistema Único de Saúde (SUS), que por sua vez é dividido em diferentes níveis de atenção à saúde. Atualmente a asma tornou-se uma linha de cuidado do SUS, que tem a Atenção Primária em Saúde como gestora dos fluxos assistenciais, bem como é a principal porta de entrada do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024) da linha de cuidado à asma, pacientes com asma de difícil controle/grave (asma lábil (em que o paciente não identifica os sintomas iniciais de crise), refratária ao tratamento usual ou com indicadores de risco de vida) devem ser avaliados pelo pneumologista na Atenção Especializada, mas não há essa mesma preconização para avaliação otorrinolaringológica.

Aqui queremos chamar a atenção ao fato que, diante dos dados apresentados, onde a maioria dos pacientes asmáticos apresentaram critérios diagnósticos para RSC, e dentre esses, grande parte apresentou asma parcialmente controlada ou não controlada, ressaltamos que esses mesmos pacientes que apresentam critérios para asma de difícil controle/grave, podem apresentar asma refratária ao tratamento usual ou indicadores de risco de vida, tais como encontramos de forma frequente no estudo (uso de corticoide oral recente, uso frequente de broncodilatador de curta duração e comorbidades severas como diabetes (dados não mostrados)) devido à presença de comorbidade de via aérea superior, cujo diagnóstico precisa ser realizado de forma precisa, envolvendo diversos os atores da assistência à asma, reduzindo, assim, as barreiras para o manejo adequado desses

pacientes.

CONCLUSÃO

Na presente tese, através dos estudos realizados, identificamos que:

1. A sensibilização aeroalérgica difere na rinite alérgica associada à asma, independente de sua gravidade em relação à rinite alérgica isolada, endossando a hipótese descrita na literatura da rinite alérgica quando associada à asma apresentar um fenótipo diferente quando apresenta-se isoladamente;
2. A RSC está comumente presente em pacientes asmáticos também na população brasileira, independentemente da gravidade da asma, e essa associação, a despeito da gravidade ou controle da RSC, apresenta impacto negativo sobre o controle da asma;
3. A investigação e tratamento adequados de doenças nasossinusais em pacientes asmáticos está recomendada, principalmente naqueles em que há controle parcial ou não controle da asma, e uma avaliação sistematizada dessas comorbidades facilita a trajetória dos cuidados clínicos desses pacientes. E a avaliação otorrinolaringológica se faz necessária nessa linha de cuidados da asma, e queremos trazer essa visibilidade para sua inserção nos protocolos clínicos da saúde pública do Brasil.

Nossos resultados também endossam que o tratamento dos pacientes asmáticos deve ser multidisciplinar, principalmente daqueles com pobre controle da asma, frequentes exacerbações e presença de outras comorbidades, destacando a atuação do médico otorrinolaringologista através da avaliação e conduta das comorbidades nasossinusais.

PROPOSTA DE ESTUDO FUTURO

Ao longo da realização dos estudos desta tese, observamos a importância da atenção multidisciplinar aos pacientes com asma, especialmente àqueles com pobre controle dos sintomas. Tendo em vista os principais resultados encontrados, como a alta prevalência de comorbidades de vias aéreas superiores na população estudada, bem como sua associação ao controle da asma, a realização de estudos pautados em educação em saúde mostra-se necessário para melhor integração dos atores envolvidos na assistência a esses pacientes.

A avaliação do nível de conhecimento de médicos otorrinolaringologistas em relação à investigação da asma em pacientes com manifestações de vias aéreas superiores, bem como de pneumomologistas em relação a essas manifestações associadas à asma, e o adequado referenciamento entre as especialidades, pode ser realizada através de entrevistas ou questionários coletados de forma eletrônica, por exemplo, em congressos dessas especialidades ou através do mailing das sociedades. E em um momento posterior, realizar uma maior difusão desses conhecimentos nesses eventos e meio acadêmico, de forma a integrar na prática diária desses profissionais a investigação ativa dessas comorbidades nos pacientes com asma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, *et al.* **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys** [published correction appears in *Lancet*. 2007 Sep 29;370(9593):1128]. *Lancet*. 2006;368(9537):733-743.
- Bousquet J, Anto JM, Bachert C, *et al.* **Allergic rhinitis**. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):95. Published 2020 Dec 3.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, *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.
- Bousquet J, Melén E, Haahtela T, *et al.* **Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis**. *Allergy*. 2023;78(5):1169-1203.
- Bousquet J, Toumi M, Sousa-Pinto B, *et al.* **The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Approach of Value-Added Medicines: As-Needed Treatment in Allergic Rhinitis**. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2878-2888
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde**. Secretaria de Ciência T e IE em Saúde. Portaria conjunta No 14, de 24 de agosto de 2021. Aprova o Protocolo 67 Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma [Internet]. Brasília, DF; 2021 [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, *et al.* **International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation an treatment of severe asthma**. *Eur Respir J*.2014. 43 (2), 343-373.
- Cruz AA. **The ‘united airways’ require an holistic approach to management**. *Allergy*.

2005; 60:871-874.

Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, *et al.* **Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations** [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Apr 1;197(7):971]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):302-313.

Dursun AB, Sin BA, Dursun E, Misirligil Z. **Clinical aspects of the link between chronic sinonasal diseases and asthma.** *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27(6):510–515.

Feng CH, Miller MD, Simon RA. **The united allergic airway: Connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis.** *Am J Rhinol Allergy.* 2012; 26(3):187–190.

Fitzpatrick, AM; Teague, WG.; Meyers, DA. *et al.* **Heterogeneity of Severe Asthma in Childhood: Confirmation by Cluster Analysis of Children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, 127, 382–389.

Fokkens WJ, Lund V, Mullol J *et al.* **EPOS 2012: European Position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists.** *Rhinology* 2012 50 (1): 1-12.

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, *et al.* **European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020.** *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464. Published 2020 Feb 20.

Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, *et al.* **EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023.** *Rhinology.* 2023;61(3):194-202.

Friere M. **Asthma linked with rhinosinusitis: An extensive review.** *Allerg Rhinol* 5:41-49, 2014.

Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* 2019 [cited 2024 Jan 22]; Available from: www.ginasthma.org

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 [cited 2024 Jan 22]; Available from: www.ginasthma.org

Hellings PW. **SWOT Analysis of Chronic Rhinosinusitis Care Anno 2022.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(6):1468-1471

Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, Gjomarkaj M, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Minov J, *et al.* **Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe.** Allergy. 2012;67:91–8.

Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, *et al.* **Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America.** Clin Exp Allergy. 2012;42(2):186-207. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x

Massoth L, Anderson C, McKinney KA. **Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management.** Med Sci (Basel) 2019;7.

Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, *et al.* **Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program.** Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(4):315-323

Mullol J, Langdon C. **Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and managemet challenges.** Journal of Asthma and Allergy 2016;9 45–53.

Oka A, Hirano T, Yamaji Y, *et al.* **Determinants of incomplete asthma control in patients with allergic rhinitis and asthma.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2017, 5(1), 160-164.

Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK. **Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Prevalence and Risk Factors.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(6):1395-1403.

Souza, Tássia Milenna Oliveira de. **Rinite Alérgica e Controle da Asma Grave: Um Estudo Transversal/Tássia Milenna Oliveira de.- Salvador, 2017.**

Takemura M, Inoue D, Takamatsu K, Itotani R, Ishitoko M, Sakuramoto M, *et al.* **Co-existence and seasonal variation in rhinitis and asthma symptoms in patients with asthma.**

Respiratory Investigation. 2016; 54(5): 320–326.

Tomassen, P.; Vandeplas, G.; van Zele, T.; Cardell, L.O.; Arebro, J.; Olze, H.; Forster-Ruhrmann, U.; Kowalski, M.L.; Olszewska-Ziaber, A.; Holtappels, G.; *et al.* **Inflammatory Endotypes of Chronic Rhinosinusitis Based on Cluster Analysis of Biomarkers.** J. Allergy Clin. Immunol. 2016, 137, 1449–1456.e4.

Valovirta E, Pawankar R. **Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma.** BMC Pulm Med. 2006;6:

Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. **A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis.** Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3(10):788-794.

Wu T-J, Chen B-Y, Lee YL, Hsiue T-R, Wu C-F, *et al.* **Different severity and severity predictors in early-onset and late-onset asthma: a Taiwanese population-based study.** Respiration 2015; 90: 384-392.

OUTRAS PUBLICAÇÕES

Ao longo do período de desenvolvimento desta tese, eu participei de diversos projetos de pesquisa em colaboração com estudantes de pós-graduação e professores vinculados ao centro de pesquisado Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR). Os produtos destas colaborações estão listados abaixo.

APRESENTAÇÕES EM CONGRESSOS

1. Souza, TMO., Lessa, MM., Cruz, AA. Allergic Rhinitis and Severe Asthma – a cross-sectional study of asthma brazilian cohort. 2020. (Apresentação de Trabalho/Congresso - Selecionado para concorrer ao Prêmio do IX Rhinology)
2. Souza, TMO., Lessa, MM., Cruz, AA Allergen sensitization in chronic rhinitis: a comparison between adults with asthma and no asthma. 2020. (Apresentação de Trabalho/Congresso - Selecionado para concorrer ao Prêmio do IX Rhinology)

ANEXO 1. PARECER DE APROVAÇÃO ÉTICA (MANUSCRITO 2)



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, expira em 13 de Fev/2019
IRB00004123, expira em 14 de Fev/2017

Rua do Limoeiro, nº 137 – Nazaré Cep: 40.005-150 – Salvador-Bahia
Telefax: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepmco@gmail.com

PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 032/2014

Para análise e deliberação deste Institucional o Professor, Doutor **Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**, Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado “Fatores de Risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave” aprovado em 14 de Abril de 2010 através do Parecer/Resolução N° 099/2009, encaminhou, em 19 de Novembro de 2014, os “Relatórios Parciais de Janeiro de 2013 a Outubro de 2014, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave (para pessoas com asma), versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave (para pessoas sem asma), versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012”.

Inexistindo nas referidas proposições conflitos administrativo, processual e ético que contra-indiquem a conseqüente execução da pesquisa, fica a mesma **aprovada** por mais 1 ano por esta Instância.

Salvador, 19 de Novembro de 2014.

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

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

ANEXO 2. PARECER DE APROVAÇÃO ÉTICA (MANUSCRITO 3)



UFBA - FACULDADE DE
MEDICINA DA BAHIA (FMB) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Fatores associados à resposta ao tratamento na asma grave: Genótipo, Fenótipo e Ambiente

Pesquisador: Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 78920117.4.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.406.541

Apresentação do Projeto:

1. Retirada do questionário reação adversa do a questão número 48

JUSTIFICATIVA o questionário foi incluído no dossiê inadequadamente. Pois é uma adaptação do questionário inhaled corticosteroid Questionnaire (ICQ). já incluso no doce e tornando-se assim dispensável
MUDANÇA ADEQUADA

2. Troca do questionário escala de alexitimia de Toronto contendo 20 questões para a escala de alexitimia de Toronto contendo 26 questões

JUSTIFICATIVA: a escala de alexitimia de Toronto contém 20 questões é uma versão resumida do original melhor usar o questionário completo Mudança adequada

3. Inclusão do item nasofaringolaringoscopia entre os procedimentos do estudo página 23 do projeto

JUSTIFICATIVA: inicialmente a avaliação não seria realizada devido à indisponibilidade do equipamento porém após a submissão do CEP um dos pesquisadores do estudo disponibilizou o aparelho necessário
MUDANÇA ADEQUADA



Continuação do Parecer: 2.406.541

4. Alteração do TCLE incluindo a nasofaringolaringoscopia

JUSTIFICATIVA: o TCLE reflete as mudanças do protocolo

MUDANÇA ADEQUADA

Objetivo da Pesquisa:

Não mudam.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não mudam riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O investigador solicita mudanças mínimas sem impacto significativo em risco do participante da pesquisa com melhora da acurácia da informação. Éticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: mudanças adequadas.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1043618_E1.pdf	29/11/2017 12:12:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NEA_Versao_02_de_28_nov_2017_CORRECOES.docx	29/11/2017 12:10:32	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NEA_Versao_02_de_28_nov_2017_FINAL.docx	29/11/2017 12:10:21	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NEA_Versao_02_de_28_nov_2017_FINAL.pdf	29/11/2017 12:10:09	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito



UFBA - FACULDADE DE
MEDICINA DA BAHIA (FMB) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA



Continuação do Parecer: 2.406.541

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Atualizado_NEA_Fatores_assoc iados_a_resposta_ao_tratamento_na_as ma_grave_genotipo_fenotipo_e_ambien t_e_Versao_02_28_nov_2017_CORREC OES.docx	29/11/2017 12:09:48	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Atualizado_NEA_Fatores_assoc iados_a_resposta_ao_tratamento_na_as ma_grave_genotipo_fenotipo_e_ambien t_e_Versao_02_28_nov_2017_FINAL.doc x	29/11/2017 12:09:30	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Atualizado_NEA_Fatores_assoc iados_a_resposta_ao_tratamento_na_as ma_grave_genotipo_fenotipo_e_ambien t_e_Versao_02_28_nov_2017_FINAL.pdf	29/11/2017 12:09:07	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	OFICIO_2_Emenda_1_28_nov_2017.pd f	29/11/2017 12:07:50	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_NEA_Fatores_associados_a_re sposta_ao_tratamento_na_asma_grave _genotipo_fenotipo_e_ambiente_Versao _02_06_nov_2017.docx	08/11/2017 15:40:15	LUANE MARQUES DE MELLO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_NEA_Fatores_associados_a_re sposta_ao_tratamento_na_asma_grave _genotipo_fenotipo_e_ambiente_Versao _02_06_nov_2017.pdf	08/11/2017 15:39:52	LUANE MARQUES DE MELLO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	08/11/2017 15:29:59	LUANE MARQUES DE MELLO	Aceito
Outros	Resposta_Pendencias.pdf	07/11/2017 12:03:36	LUANE MARQUES DE MELLO	Aceito
Outros	52_TAS20_ESCALA_DE_ALEXITIMIA.p df	16/10/2017 15:59:49	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	51_QUESTIONARIO_SNOT22.pdf	16/10/2017 15:59:34	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	50_QUESTIONARIO_DISFUNCAO_DE CORDAS_VOCAIS_PITTSBURGH.pdf	16/10/2017 15:58:30	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	49_QUESTIONARIO_TABAGISMO.pdf	16/10/2017 15:57:54	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	48_QUESTIONARIO_DE_REACAO_AD VERSA.pdf	16/10/2017 15:57:39	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	47_MARSA_QUESTIONARIO_DE_ADE SAO.pdf	16/10/2017 15:56:55	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	46_MANOBRAS_PARA_DISPOSITIVO S_INALATORIOS.pdf	16/10/2017 15:56:23	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	45_INVENTARIO_DE_DEPRESSAO_D E_BECK.pdf	16/10/2017 15:55:51	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	44_ESCALA_DE_RESILIENCIA.pdf	16/10/2017 15:55:31	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito



UFBA - FACULDADE DE
MEDICINA DA BAHIA (FMB) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA



Continuação do Parecer: 2.406.541

Outros	43_ESCALA_DE_ESTRESSE_PERCEBIDO.pdf	16/10/2017 15:55:09	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	42_ESCALA_DE_EPWORTH.pdf	16/10/2017 15:54:50	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	41_BMQ_BRIEF_MEDICATION_QUESTONNAIRE.pdf	16/10/2017 15:54:24	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	40_ICQ_INHALED_CORTICOSTEROID_QUESTIONNAIRE.pdf	16/10/2017 15:54:05	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	39_AQLQS_QUESTIONARIO_SOBRE_QUALIDADE_DE_VIDA_EM_ASMA.pdf	16/10/2017 15:53:44	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	38_ACQ6_QUESTIONARIO_SOBRE_CONTROLADO_DA_ASMA.pdf	16/10/2017 15:53:25	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	53_POP_Biorrepositorio.pdf	16/10/2017 15:52:18	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NEA_Versao_01_de_22_set_2017.docx	16/10/2017 15:51:46	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	37_TCLE_NEA_Versao_01_de_22_set_2017.pdf	16/10/2017 15:51:34	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	35_Termo_de_Anuencia_ProAR.pdf	16/10/2017 15:49:45	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	34_Termo_de_Anuencia_Laboratorio_Bioquimica.pdf	16/10/2017 15:49:25	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	33_Termo_de_Confidencialidade_Marcus_Lessa.pdf	16/10/2017 15:47:51	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	32_Termo_de_Confidencialidade_Tassila_Milenna.pdf	16/10/2017 15:47:12	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	31_Termo_de_Confidencialidade_Luciana_Cardoso.pdf	16/10/2017 15:46:44	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	30_Termo_de_Confidencialidade_Aline_Lima.pdf	16/10/2017 15:40:41	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	29_Termo_de_Confidencialidade_Tamires_Carneiro.pdf	16/10/2017 15:39:59	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	28_Termo_de_Confidencialidade_Ricardo_David.pdf	16/10/2017 15:36:38	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	27_Termo_de_confidencialidade_Leila_Amorim.pdf	16/10/2017 15:36:06	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	26_Termo_de_Confidencialidade_Valmar_Biao.pdf	16/10/2017 15:35:21	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	25_Termo_de_Confidencialidade_Juliana_Mendonca.pdf	16/10/2017 15:34:36	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito



UFBA - FACULDADE DE
MEDICINA DA BAHIA (FMB) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA



Continuação do Parecer: 2.406.541

Outros	24_Termo_de_Confidencialidade_Neuza_Neves.pdf	16/10/2017 15:34:12	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	23_Termo_de_Confidencialidade_Debora_Inacio.pdf	16/10/2017 15:33:41	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	21_Termo_de_Confidencialidade_Jamille_Fernandes.pdf	16/10/2017 15:33:02	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	20_Termo_de_Confidencialidade_Rafael_Stelmach.pdf	16/10/2017 15:32:10	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	19_Termo_de_Confidencialidade_Paulo_Camargos.pdf	16/10/2017 15:30:39	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	18_Termo_de_Confidencialidade_Gabriela_Pinheiro.pdf	16/10/2017 15:29:13	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	17_Termo_de_Confidencialidade_Camilla_Figueireido.pdf	16/10/2017 15:28:46	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	16_Termo_de_Confidencialidade_Constanca_Cruz.pdf	16/10/2017 15:28:16	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	15_Termo_de_Confidencialidade_Carolina_Machado.pdf	16/10/2017 15:27:04	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	14_Termo_de_Confidencialidade_Luane_Marques.pdf	16/10/2017 15:26:32	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	13_Carta_de_Confidencialidade_Ana_Carla_Coelho.pdf	16/10/2017 15:26:00	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	12_Carta_de_Confidencialidade_Adelmir_Machado.pdf	16/10/2017 15:25:01	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Outros	11_Termo_de_Confidencialidade_Ryan_Costa.pdf	16/10/2017 15:24:20	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	10_Quanto_ao_reembolso.pdf	16/10/2017 15:21:55	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	9_Publicacao_dos_resultados.pdf	16/10/2017 15:20:46	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Orçamento	8_Orçamento_do_estudo.pdf	16/10/2017 15:19:40	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Cronograma	7_Cronograma_de_execucao_da_pesquisa.pdf	11/10/2017 11:07:55	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	6_Riscos_e_beneficios_da_pesquisa.pdf	11/10/2017 11:07:31	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	5_Declaracao_sobre_plano_de_recrutamento_e_obtencao_de_tcle.pdf	11/10/2017 11:06:41	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4_Link_curriculo_lattes_investigador_principal.pdf	11/10/2017 11:06:12	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	3_Declaracao_de_infraestrutura_e_instalacoes_do_centro_de_pesquisa.pdf	11/10/2017 11:06:00	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	2_Termo_de_compromisso_da_instituicao.pdf	11/10/2017 11:05:21	Alvaro Augusto Souza da Cruz Filho	Aceito
Declaração de	1_Declaracao_de_responsabilidade_e	11/10/2017	Alvaro Augusto	Aceito



UFBA - FACULDADE DE
MEDICINA DA BAHIA (FMB) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA



Continuação do Parecer: 2.406.541

Pesquisadores	_confidencialidade_do_investigador.pdf	11:04:43	Souza da Cruz Filho	Aceito
---------------	--	----------	---------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 29 de Novembro de 2017

Assinado por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

ANEXO 3. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS DA AVALIAÇÃO OTORRINOLARINGOLÓGICA

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE RINOSSINUSITE CRÔNICA – EPOS 2012

1. Presença dos sintomas nos últimos 3 meses (EPOS 2012 - RSC):

Obstrução nasal/congestão nasal*	(0) Não	(1) Sim
Rinorreia (anterior/posterior)*	(0) Não	(1) Sim
Dor facial/pressão	(0) Não	(1) Sim
Hiposmia/anosmia	(0) Não	(1) Sim

Deve apresentar pelo menos 2 sintomas, sendo obrigatoriamente 1 deles a obstrução nasal/congestão nasal ou rinorreia (anterior/posterior), associado ou não a dor facial/pressão, e/ou hiposmia/anosmia.

2. Avaliação do controle clínico da RSC no último mês:

Característica	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada
	(todas as seguintes)	(≥1 das seguintes)	(≥3 características da parcialmente controlada)
Obstrução nasal	Ausente ou não incomodativa	Na maioria dos dias da semana	
Rinorreia	Mucosa e em pequena quantidade	Mucopurulenta na maioria da semana	
Dor facial	Ausente ou não incomodativa	Presente	
Olfacto	Normal ou hiposmia ligeira	Disfuncional	
Alteração do sono ou fadiga	Sem disfunção	Disfuncional	
Endoscopia nasal (se disponível)	Mucosa saudável	Mucosa patológica*	
Medicação sistêmica necessária para o controle (últimos 3 meses)	Não necessária	Curso de antibióticos ou corticoides sistêmicos	Administração prolongada de antibióticos ou corticoides sistêmicos

*pólipos nasais, secreções mucopurulentas ou inflamação

3. O quanto esses sintomas incomodam (EPOS 2012):

x _____ x _____ x

1 (não incomodam)

5

10 (maior incomodo

imaginável)

Leve: 0-3	(1)
Moderada: > 3-7	(2)
Grave: > 7-10	(3)
Escore maior que 5	(0) Não (1) Sim

4. Outros sintomas associados:

Epistaxe	(0) Não	(1) Sim
Crostas nasais	(0) Não	(1) Sim
Espirros, coriza, prurido nasal e/ou ocular	(0) Não	(1) Sim
Alergia a aspirina ou antiinflamatórios não-esteroidais (ex.: dipirona, diclofenaco, ibuprofeno etc).	(0) Não	(1) Sim
Uso de drogas ilícitas por via inalatória (ex.: cocaína)	(0) Não	(1) Sim

Exame otorrinolaringológico**OROFARINGOSCOPIA:****ESCALA DE BRODSKY 0 1 2 3 4****MALLAMPATI MODIFICADO 1 2 3 4****RINOSCOPIA ANTERIOR:**

CORNETOS INFERIORES	NORMOTROFICOS	HIPERTRÓFICOS
MUCOSA NASAL	NORMOCORADA	PÁLIDA
SEPTO NASAL	CENTRADO	SINUOSO
OBSERVAÇÕES	LESAO MUCOSA	OUTROS

OTOSCOPIA:

ORELHA DIREITA	ORELHA ESQUERDA
MT ÍNTEGRA	MT ÍNTEGRA
MT PERFURADA	MT PERFURADA
MT RETRAÍDA	MT RETRAÍDA
CERUME EM CAE	CERUME EM CAE
CAE SEM ALTERAÇÕES	CAE SEM ALTERAÇÕES
SECREÇÃO EM CAE	SECREÇÃO EM CAE

PESCOÇO:

TIREÓIDE	SEM ALTERAÇÕES	ALTERADA
LINFADENOPATIA	AUSENTE	PRESENTE
OBSERVAÇÕES		

LAUDO FIBRONASOFARINGOLARINGOSCOPIA FLEXÍVEL

Exame realizado com nasofibroscópio Machida 3.2mm, após aplicação de vasoconstrictor tópico.

FOSSAS NAAIS	DIREITA	ESQUERDA
Mucosa	(0) Normocrômica (1) Pálida	(0) Normocrômica (1) Pálida
Septo	(0) Centrado (1) Sinuoso	(0) Centrado (1) Sinuoso
Corneto Inferior	(0) Normotrófico (1) Hipertrófico	(0) Normotrófico (1) Hipertrófico
Meato inferior	(0) Livre (1) Secreção (2) Pólipo (3) Tumoração	(0) Livre (1) Secreção (2) Pólipo (3) Tumoração
Meato médio	(0) Livre (1) Secreção (2) Pólipo (3) Tumoração	(0) Livre (1) Secreção (2) Pólipo (3) Tumoração
Recesso Esfenoetomoidal	(0) Livre (1) Secreção (2) Pólipo ou tumoração	(0) Livre (1) Secreção (2) Pólipo ou tumoração
Rinofaringe	(0) Livre (1) Secreção (2) Pólipo ou tumoração	(0) Livre (1) Secreção (2) Pólipo ou tumoração
Orofaringe	(0) normal (1) lesão	
Base de língua	(0) normal (1) lesão	
Valéculas	(0) normal (1) lesão	(2) estase salivar
Epiglote	(0) normal (1) lesão	
Aritenóides	(0) normal (1) hiperemia e/ou edema	(2) lesão
Região interaritenóidea	(0) normal (1) hiperemia e/ou edema	(2) lesão
Seios piriformes	(0) livres (1) obliterados	(2) estase salivar

Mucosa laríngea	(0) normal	(1) edemaciada	(2) outras alterações
Mobilidade de Pregas vocais	(0) normal	(1) alterada () paresia () paralisia () arqueamento () atrofia () lesões	() D () E () D () E () D () E () D () E () D () E
Superfície mucosa de PPVV	(0) lisa	(1) edemaciada	(2) presença de lesão
Fechamento glótico	(0) completo	(1) incompleto	
Fenda glótica	(0) ausente	(1) triangular posterior	(2) fusiforme anterior (3) fusiforme em toda extensão (4) em ampulheta
Pregas ventriculares	(0) normais	(1) hiperconstricção	
Assimetria laríngea	(0) sim	(1) não	

ESTADIAMENTO ENDOSCÓPICO DE LUND KENNEDY PARA POLIPOSE NASOSSINUSAL

Características	Fossa nasal DIREITA	Fossa nasal ESQUERDA
Pólipo (0,1,2)		
Edema (0,1,2)		
Secreção (0,1,2)		
TOTAL:		

Nota: Pólipos: 0- ausente; 1- restrito ao meato médio; 2- estendendo-se à cavidade nasal
Edema de mucosa: 0- ausente; 1- leve/moderado edema; 2- degeneração polipoide
Secreção: 0 – ausente; 1- hialina; 2- espessa e/ou mucopurulenta

AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA DE LUND-MACKAY

Seio Paranasal	DIREITO	ESQUERDO
Maxilar (0,1,2)		
Etmoidal anterior (0,1,2)		
Etmoidal posterior (0,1,2)		
Esfenoidal (0,1,2)		
Frontal (0,1,2)		
Complexo Osteomeatal (0,2)*		
TOTAL:		

Nota: 0- sem anormalidades
1-opacificação parcial
2-opacificação total
*0-sem obstrução; 2- obstruído

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.236.659

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA