

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Dissertação de Mestrado

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DO SISTEMA ALAIR® DE
TERMOPLASTIA BRÔNQUICA
NO TRATAMENTO DE PACIENTES ASMÁTICOS

Patrícia Ristori Dias Soares

Orientadores

Adalberto Sperb Rubin

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso

Porto Alegre, 2010

Catálogo na Publicação

S676a Soares, Patrícia Ristori Dias
Avaliação de segurança do Sistema Alair® de termoplastia
brônquica no tratamento de pacientes asmáticos / Patrícia
Ristori Dias Soares. – 2010.
71 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Pneumológicas, 2010.

“Orientadores: Adalberto Sperb Rubin, Paulo Francisco
Guerreiro Cardoso”.

1. Pneumopatias. 2. Asma - Tratamento. 3.
Termoplastia brônquica. 4. Sistema Alair. I. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Octávio e Vera pelo amor, carinho e dedicação durante toda a minha vida, principalmente nos momentos mais difíceis. Meu pai, com sua carreira vitoriosa serviu de inspiração para minha vida profissional. Apesar de não estar mais entre nós, sua atitude positiva e ativa continua sendo o meu grande incentivo. Minha mãe, que tem sido uma companheira inseparável e grande amiga, suporte para todos os momentos.

À minha irmã, Cristina, amiga e companheira, um ombro querido nos momentos difíceis da minha vida.

Ao Fernando, pelo amor e carinho, grande companheiro durante toda esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Adalberto Sperb Rubin, meu orientador e grande incentivador deste trabalho, pelos seus ensinamentos que muito contribuíram na minha formação, sua dedicação e especialmente por sua paciência.

Ao Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, pela sua amizade, apoio e exemplo de postura profissional.

Ao Dr. José da Silva Moreira, grande professor e conhecedor da cultura geral, pela sua paciência, apoio e incentivo.

À Asthmatx, empresa responsável pelo desenvolvimento do Sistema Alair®, na pessoa do Sr. Narinder Sharguil, Vice-Presidente da empresa, pela confiança em nosso grupo de pesquisa.

SUMÁRIO

Dedicatória	ii
Agradecimento	iv
Sumário	v
Abreviaturas	vii
Lista de Gráficos e Tabelas	viii
Resumo	ix
Abstract	xi
1– Introdução	1
1.1 Nova abordagem terapêutica para asma	1
1.2 Mecanismos da Termoplastia Brônquica	2
1.3 Descrição do dispositivo e princípios de operação	4
1.4 Eventos Adversos Esperados	7
1.5 Investigações pré-clínicas	9
1.6 Investigações clínicas - Estudo de lobectomia	11
1.7 Ensaios de viabilidade clínica	12
2 – Objetivo	17
3 – Material de Métodos	18
3.1 Delineamento	18
3.0 População e Amostra	18
3.3 Seleção de pacientes para os estudos AIR e AIR2	21
3.3.1 Protocolo AIR: Critérios de Inclusão e Exclusão ...	21
3.3.2 Protocolo AIR2: Critérios de Inclusão e Exclusão .	24
3.4 Critérios de Inclusão	27

3.5 Critérios de Exclusão	28
3.6 Descrição do Estudo	28
3.7 Ética	29
3.8 Análise Estatística	29
4 – Resultados	30
5 – Discussão	37
6 – Conclusões	41
7 – Considerações Finais	42
8 – Referências	43
Anexo 1 – Formulário de Marcação de Ativações	45
Anexo 2 – Fluxograma do Estudo AIR	47
Anexo 3 – Fluxograma do Estudo AIR2	49
Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo AIR	51
Anexo 5 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo AIR2.....	60
Anexo 6 – Eventos Adversos não Relacionados ao Tratamento	71

ABREVIATURAS

ACQ	Questionário de Controle da Asma
AIR	Asthma Intervention Research
AIR2	Asthma Intervention Research II
AQLQ	Questionário de Qualidade de Vida em Asma (Juniper)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
FDA	Food Drug Administration
GINA	Global Initiative for Asthma
IC	Índice de Confiança
CI	Corticóide Inalatório
INR	Proporção Normalizada Internacional (Tempo de Protrombina)
ISCOMPA	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
IVAS	Infecção das Vias Aéreas Superiores
LABA	β -agonista de longa ação
MLB	Musculatura Lisa Brônquica
CO	Corticóide Oral
PC ₂₀	Concentração de Provocação, resultando em queda do VEF ₁ de 20% ao basal
PEF	Pico Expiratório Forçado
RF	Radiofrequência
RISA	Research in Severe Asthma
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado em 1 segundo

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

Figura 1 – Cateter endobronquico utilizado no Procedimento Alair®	4
Figura 2 – Gerador de radiofrequência utilizado no Procedimento Alair®... 5	
Figura 3 – Posicionamento do cateter expandido na via aérea	5
Figura 4 – Posicionamento do cateter durante a ativação de um segmento brônquico	6
Gráfico 1 – Percentagem de Eventos Adversos em relação ao total da amostra de cada grupo	32
Tabela 1 – Características da amostra (n=55)	31
Tabela 2 – Grupo Tratamento X Grupo Controle – Incidência de Eventos Adversos	34
Tabela 3 – Eventos adversos: Incidência por Grupo e Tempo de Resolução.	35

RESUMO

A asma é frequentemente uma doença debilitante caracterizada por dispnéia, chiado no peito, tosse e dificuldade respiratória, comumente controlada por fármacos. Independente do fator precipitante inicial, a contração da musculatura lisa e subsequente estreitamento das vias aéreas determinam uma obstrução do fluxo de ar, sendo este o principal mecanismo fisiopatológico envolvido em exacerbações além de determinar a persistência e gravidade dos sintomas. A prevenção e/ou redução da contratilidade da musculatura lisa reduz a broncoconstrição e conseqüentes sintomas que este fenômeno causa.

A termoplastia brônquica (Sistema Alair®) fornece uma nova abordagem de tratamento que utiliza energia de radiofrequência para aplicar calor controlado à parede das vias aéreas com efeito resultante de reduzir a quantidade de musculatura lisa das vias aéreas e sua capacidade de estreitá-la. Vários estudos demonstraram a eficácia do tratamento de termoplastia brônquica, bem como a frequência de eventos adversos após os procedimentos, indicando um bom perfil de segurança deste procedimento.

O objetivo deste estudo foi avaliar os eventos adversos imediatos nos pacientes com asma estável submetidos ao tratamento de termoplastia brônquica, comparando com o grupo controle *sham*, submetido ao procedimento simulado, sem tratamento.

O estudo constitui-se na sub-análise de segurança, de dados locais de dois ensaios clínicos – AIR e AIR2, de pacientes com asma persistente não controlada, porém estável no momento do procedimento, tratados no centro de

Pesquisa Clínica do Pavilhão Pereira Filho (PPF) com o tratamento de termoplastia Alair®.

Foram incluídos na análise 55 pacientes, sendo 40 pacientes do grupo tratamento (T) e 15 pacientes do grupo controle *sham* (C). A distribuição quanto à idade, sexo e raça não foram estatisticamente significantes entre os grupos, porém diferiram quanto à média do PC20, VEF1 e a dosagem do tratamento farmacológico, sugerindo que o grupo tratamento tenha asma um pouco mais severa que o grupo controle. No grupo tratamento 92,5% dos pacientes apresentaram eventos adversos e no grupo controle 80%. Os eventos adversos mais freqüentes apresentados por ambos os grupos foram exacerbação da asma (62,5% T e 46,7% C), infecções das vias aéreas superiores (37,5% T e 46,7% C), dor torácica (17,5% T e 20% C), dor de cabeça (17,5% T e 6,7% C), tosse (12,5% T e 13,3% C) e faringite (10% T e 6,7% C).

Os resultados deste estudo mostram que o tratamento de termoplastia brônquica aumenta os sintomas respiratórios no pós- imediato do procedimento. Os eventos adversos observados nos estudos foram eventos já esperados, os mesmos tiveram curta duração e boa resposta a terapias usuais.

ABSTRACT

Asthma is often a debilitating disease characterized by dyspnea, wheezing, coughing and difficulty breathing, often controlled by drugs. Regardless of the initial precipitating factor, the smooth muscle contraction and subsequent airway narrowing results in an obstruction of airflow, which is the main pathophysiological mechanism involved in exacerbation and to determine the persistence and severity of symptoms. The prevention or reduction of smooth muscle contractility reduces bronchoconstriction and consequent symptoms that cause this phenomenon.

Bronchial Thermoplasty (Alair® System) provides a new treatment approach that uses radio frequency energy to apply controlled heat to the airway wall with the resulting effect of reducing the amount of airway smooth muscle and its ability to narrow it. Several studies have demonstrated the efficacy of treatment of bronchial thermoplasty, as well as the frequency of adverse events after the procedures, indicating a good safety profile of this procedure.

The aim of this study was to assess the immediate adverse events in patients with stable asthma undergoing treatment for bronchial thermoplasty, compared with the sham control group, which underwent the sham procedure, no treatment.

The study consists of the sub-analysis of safety data from two clinical sites - AIR and AIR2 of patients with not controlled persistent asthma symptoms, but

stable at the time of the procedure, treated at the Clinical Research Center at the Pavilhão Pereira Filho (PPF) with the treatment of thermoplasty Alair ®.

Included in the analysis were 55 patients, 40 patients in the treatment group (T) and 15 patients in the sham control group (C). The distribution according to age, sex and race were not statistically significant between the groups, but differed in mean PC20, FEV1 and dosage of pharmacotherapy, suggesting that the treatment group had slightly more severe asthma than the control group. In the treatment group 92.5% of patients had adverse events and 80% in the control group. The most frequent adverse events reported by both groups were asthma exacerbations (62.5% and 46.7% C T), upper respiratory infections (37.5% and 46.7% C T), chest pain (17.5% T and 20% C), headache (17.5% T and 6.7% C), cough (12.5% and 13.3% C T) and pharyngitis (10% T and 6 7% C).

The results of this study show that treatment of bronchial thermoplasty increases respiratory symptoms in the immediate post-procedure. The adverse events observed in the studies were already expected, they had good short-term response to usual therapies.

1 – INTRODUÇÃO

1.1 Nova abordagem terapêutica para asma

Como resultados dos importantes avanços alcançados nos últimos 30 anos no que se refere ao desenvolvimento de terapêuticas efetivas e formulação de diretrizes para o manejo da asma, a maioria dos pacientes asmáticos alcançaram, sem grandes dificuldades, o controle de sua doença^{1, 2}. Uma parcela pequena, porém significativa de pacientes, apresentam sintomas persistentes, alteração da função pulmonar e exacerbações freqüentes, a despeito de um manejo considerado adequado. Este subgrupo de pacientes, considerados portadores de Asma de Difícil Controle, é responsável por um alto índice de morbidade e mortalidade, consumindo também boa parte dos recursos de saúde alocados para esta doença³.

A asma é uma doença debilitante caracterizada por dispnéia, chiado no peito, tosse e angústia respiratória, podendo, em alguns casos, levar à morte. Normalmente os pacientes asmáticos apresentam vias aéreas hiper-responsivas e cronicamente inflamadas. A asma crônica é caracterizada por extensa remodelação das vias aéreas⁴, com espessamento das paredes das vias aéreas, aumento das glândulas mucosas e células caliciformes, aumento da vascularização, e, o que talvez seja a característica mais importante, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa brônquica (MLB)⁵. Embora existam várias possibilidades em termos de agentes causadores, um ataque agudo de asma é sempre caracterizado pela contração da musculatura lisa das paredes das vias aéreas. Independentemente da causa inicial ter sido uma substância alergênica, um agente irritante, stress psicológico ou outra ativação neural, a seqüência sempre termina com a contração MLB, que resulta no estreitamento das vias aéreas e na obstrução da passagem de ar⁶. Uma terapia que previna ou reduza a

capacidade de contração da musculatura lisa das vias aéreas tem, conseqüentemente, o potencial de reduzir a gravidade e a freqüência dos ataques de asma, além de reduzir os medicamentos necessários a pacientes asmáticos e talvez, até mesmo, melhorar a função pulmonar basal do paciente asmático.

Recentemente, foi desenvolvida uma nova terapêutica para tratamento de Asma Severa, tendo como alvo principal a MLB. A redução da contratilidade e/ou quantidade de musculatura lisa brônquica pode aliviar sintomas e reduzir episódios de exacerbação em asmáticos.⁷ A Termoplastia Brônquica é o primeiro tratamento não medicamentoso para asma e sua técnica e eficácia têm merecido diversas publicações e discussões no meio médico científico.

1.2 Mecanismos da Termoplastia Brônquica

O conceito de que a obstrução variável do fluxo aéreo em asma, responsável pela maior parte dos sintomas, é devida a constrição das vias aéreas determinada, em sua maior parte, pela contratura reacional da MLB a uma variedade de estímulos é há muito tempo consolidada. Todas as vias aéreas acima dos bronquíolos respiratórios estão preenchidas por MLB. A contratilidade desta MLB tem o potencial de reduzir o calibre das vias aéreas e eventualmente ocluí-las por completo. Muito da terapêutica disponível para asma visa prevenir ou reduzir esta contratilidade da MLB, reduzindo a limitação ao fluxo aéreo e com isso a ocorrência de sintomas e exacerbações. O tratamento com beta-2 agonistas de longa e curta duração visam relaxar esta MLB, sendo que boa parte dos asmáticos alcançam um alívio dos sintomas com estes medicamentos. Mesmo assim, muitos pacientes são refratários a este tratamento, persistindo com sintomas importantes, sendo importante à busca de novas modalidades terapêuticas para a prevenção deste broncoespasmo³.

Existem controvérsias quanto à função do músculo liso nas vias aéreas⁷. Embora se tenha a idéia de que a MLB faz parte fundamental da estrutura brônquica, alguns autores sustentam que ela é apenas um vestígio da embriogênese. Em asmáticos, a MLB apresenta hiperplasia e/ou hipertrofia, na dependência do fenótipo do caso. A MLB em asmáticos é bastante suscetível a estímulos, resultando em hiperreatividade brônquica e contração das vias aéreas. A MLB também estaria associada ao processo inflamatório e seria importante contribuinte do remodelamento brônquico. Estudos têm demonstrado que boa parte da resistência das vias aéreas observada em asmáticos está associada à constrição em vias aéreas maiores de 2 mm de diâmetro. Baseado nestes conceitos, a busca de uma ablação da MLB em asmáticos contribuiria em muito para o controle da doença.

O Sistema Alair® consiste em um tratamento de efeito mecânico, que até hoje só foi conseguido por meios farmacológicos. O tecido é aquecido sob condições controladas, pela aplicação de energia de radiofrequência diretamente na parede das vias aéreas, danificando ou destruindo a contração da MLB dessas paredes. Em modelos com animais foi demonstrada a alteração da capacidade das vias aéreas de se estreitarem em resposta à provocação brônquica por agentes como a metacolina e a histamina. Nos modelos com animais, demonstrou-se que esta proteção in vivo tem duração de até 24 meses. A segurança desta abordagem foi demonstrada na realização de um estudo de viabilidade clínica realizado com 18 pacientes, tratados em duas clínicas investigacionais⁸. Os pacientes tratados demonstraram melhoria sensível na capacidade de resposta das vias aéreas, determinada pelo teste de provocação com metacolina 12 semanas após o tratamento.

A abordagem com o Sistema Alair® tem como alvo central de tratamento as vias aéreas de condução, com diâmetro entre 3 e 10 mm. Apesar de vias

aéreas menores participarem da etiologia da asma, há indícios de que o efeito terapêutico pode ser obtido tratando-se as vias aéreas de condução.⁹ Sabe-se que provavelmente asmáticos não-fumantes são portadores de obstrução mais central do que periférica¹⁰. Como fumantes foram excluídos dos estudos aqui analisados, prevemos que a obstrução do fluxo de ar nos participantes destes estudos serão resultante, em grande parte, das vias aéreas de condução. Além disso, sabe-se que, outros componentes das vias aéreas como inervação, vascularização, recrutamento inflamatório, epitélio e produção de muco também sejam alterados com o calor, porém sem confirmação através de estudos. Teoricamente, qualquer alteração nestes componentes pode contribuir para um melhor controle da doença.

1.3 Descrição do dispositivo e princípios de operação

A Termoplastia Brônquica é um método de ablação da MLB brônquica através da liberação de energia térmica por radiofrequência.⁵ O equipamento empregado – Sistema Alair® (Asthmatx, Mountain View, Califórnia) – consiste em um cateter brônquico e um gerador de radiofrequência (figura 1 e 2) . O cateter é introduzido através do canal de trabalho de cerca de 2 mm de um broncoscópico normal (5 mm) e possui na sua extremidade uma cesta expansível com quatro eletrodos.

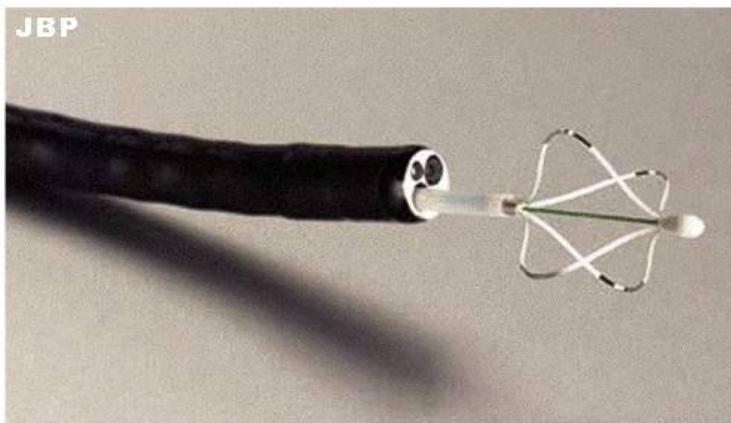


Figura 1 – Cateter endobronquico utilizado no Procedimento Alair®

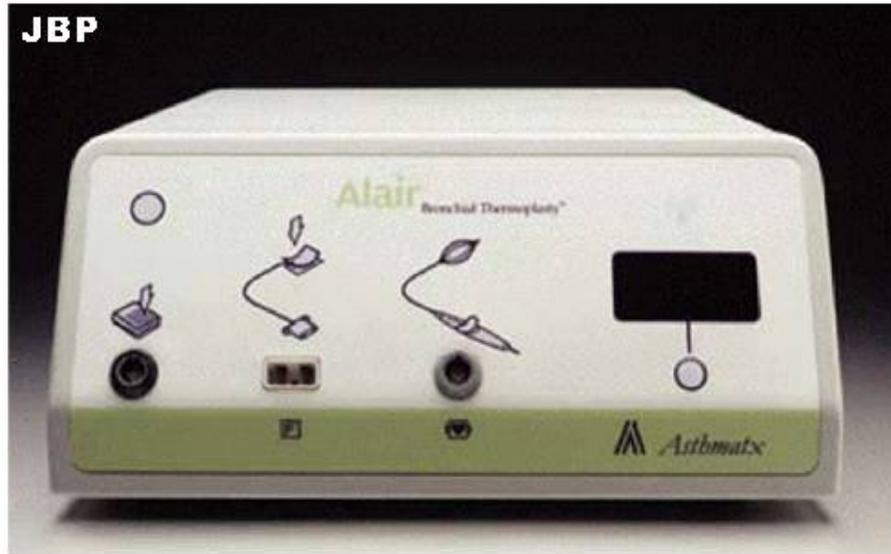


Figura 2 - Gerador de radiofrequência utilizado no Procedimento Alair®

O cateter alcança a via aérea mais distalmente visível através do broncoscópico, sendo então a cesta expandida de modo que os quatro eletrodos estejam harmonicamente em contato com a parede das vias aéreas (figura 3). O sistema gerador libera energia por radiofrequência monopolar de 480 kHz por um período de 10 segundos, gerando e transmitindo calor através dos eletrodos durante este período.

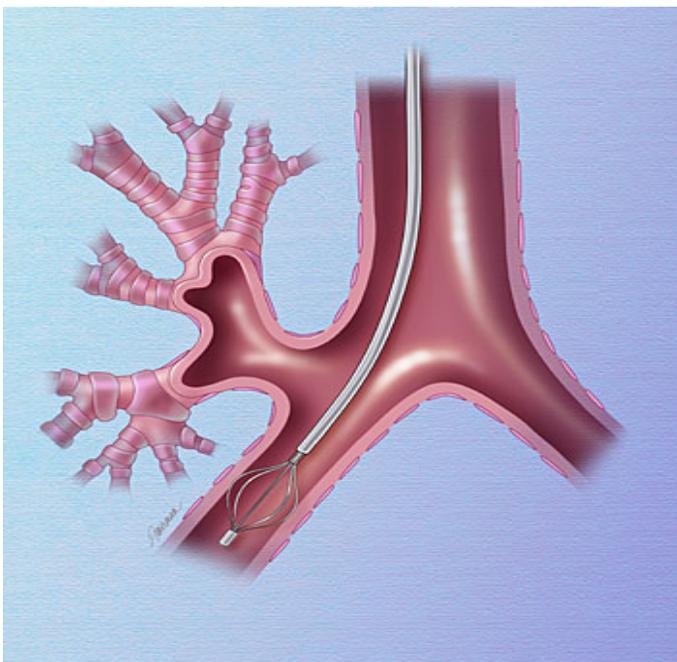


Figura 3 – Posicionamento do cateter expandido na via aérea

Após cada ativação, a cesta é retraída e o cateter é reposicionado proximalmente em 5 mm, adjacente a ativação anterior e com cuidado para não ocorrer sobreposição (figura 4). O tratamento completo consiste em três sessões intercaladas por intervalos de três semanas. O tratamento envolve o preenchimento de um mapa das ativações em cada sessão (Anexo 1) e cumpre uma seqüência predeterminada: primeira sessão em lobo inferior direito, segunda em lobo inferior esquerdo e terceira em lobos superiores direito e esquerdo. O lobo médio nunca é tratado. Cada sessão consiste em uma média de 30 a 45 ativações com duração entre 30 a 60 minutos. O procedimento pode ser realizado com uma sedação simples (midazolam) ou com anestesia geral (propofol). O procedimento é considerado tecnicamente correto quando todas as vias aéreas distais aos brônquios principais, com calibre entre 3 e 10 mm, tiverem sido tratadas (exceto o lobo médio).

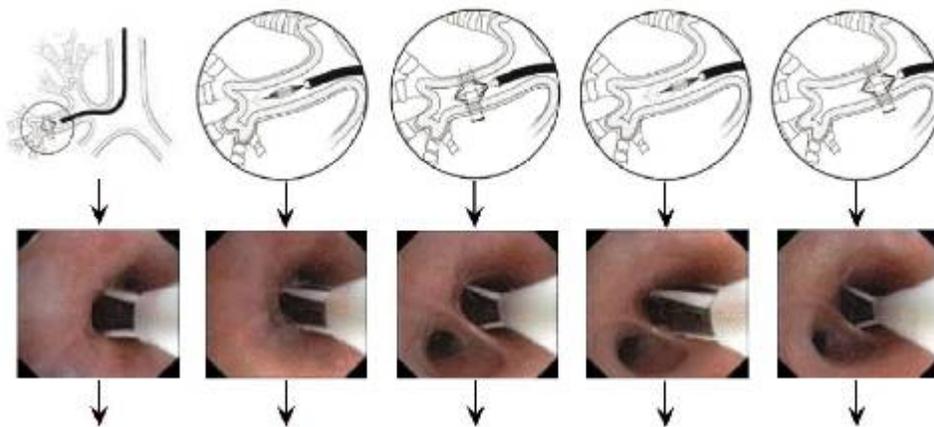


Figura 4 – Posicionamento do cateter durante a ativação de um segmento brônquico

Diversas recomendações sobre a seleção dos pacientes, preparo para o procedimento e acompanhamento pós-termoplastia são necessárias.¹¹ Estas recomendações, já publicadas, são fundamentais para o sucesso e segurança do procedimento.

1.4 Eventos Adversos Esperados

Foram considerados efeitos adversos esperados aqueles mais comumente observados em asmáticos submetidos à broncoscopia. Estes efeitos se devem ao estímulo mecânico do contato do broncoscópio flexível com as vias aéreas em asmáticos.

1. Broncoscopia em asmáticos.

O procedimento de broncoscopia em asmáticos apresenta risco de precipitação de broncoespasmos graves, que podem colocar em risco a vida do paciente, ou aumentar a reatividade das vias aéreas.^{12, 13} Broncoscopia é um procedimento efetuado com frequência em pacientes asmáticos; habitualmente são tomadas todas as medidas adequadas de segurança, como uso de tratamento broncodilatador e antiinflamatório prévio ao procedimento.¹⁴

2. Eletrocirurgia.

O tratamento proposto neste estudo utiliza energia de radiofrequência aplicada em modo unipolar. Os possíveis riscos da eletrocirurgia incluem dano térmico não intencional aos tecidos adjacentes e edema das vias aéreas (particularmente nessa aplicação). Embora técnicas anteriores que usaram altas concentrações de oxigênio combinadas com eletrocirurgia tenham resultado em incêndio das vias aéreas em raras circunstâncias¹⁵, não se previa que isso

ocorresse neste tipo de terapia. O sistema Alair® funciona em níveis de tensão muito mais baixos que as tensões usadas em eletrocirurgias típicas. Além disso, nos estudos analisados, a concentração de oxigênio inspirado foi mantida a 40% ou menos, minimizando os riscos dessa ocorrência. A eletrocirurgia é usada comumente e os riscos são bem conhecidos. Um eletrodo adequado de retorno foi utilizado, seguindo-se as indicações no rótulo do produto, o que garantiu a segurança do paciente. O gerador foi operado no modo de controle de temperatura e apresentou uma série de algoritmos de segurança que auxiliarão na prevenção de dano térmico não-intencional aos tecidos adjacentes.

Baseando-se nos possíveis riscos da energia unipolar de RF, os pacientes com marcapassos e desfibriladores internos e externos foram excluídos dos estudos.

3. Excesso de muco.

Prevê-se que a produção excessiva de muco, em reação à lesão térmica, seja eliminada pela tosse; no entanto, é possível que o muco torne-se espesso (mais condensado). O muco espessado representa risco de pneumonia ou infecção. Eventos de excesso de muco foram observados nos estudos analisados.

4. Pneumonia ou infecção.

Há risco de que a resposta de cura ao tratamento venha a acarretar pneumonia, devido ao excesso de muco, da forma descrita acima, ou a outras razões hipotéticas, como, por exemplo, a diminuição da capacidade do pulmão de eliminar muco. Estes eventos foram observados nos estudos analisados.

5. Deterioração da troca gasosa.

É possível que o tratamento causasse diminuição na capacidade dos pulmões de fazer trocas gasosas. Baseado em estudos publicados anteriormente envolvendo broncoscopia em pacientes asmáticos, acredita-se que os participantes do estudo possam apresentar uma queda passageira na concentração de oxigênio sanguíneo após o tratamento¹⁶, o que não foi verificado nos estudos analisados.

6. Anestesia.

Os riscos da anestesia dependem dos agentes e/ou gases empregados. Os riscos da anestesia incluem dores pós-operatórias, náusea e vômito, tontura, sonolência, tremores, toxicidade hepática e/ou eventos cardiovasculares. No caso de pessoas asmáticas, dependendo da gravidade da asma, a anestesia geral com intubação endotraqueal apresenta risco de tosse, dessaturação de oxigênio, broncoespasmo, obstrução das vias aéreas e secreção excessiva de muco.¹

7. Riscos inesperados

Existem alguns riscos de longa duração que são desconhecidos e não foram observados nos estudos analisados, mas que podem ocorrer como resultado tardio do tratamento de pacientes asmáticos, como estenose brônquica, bronquiectasia e retenção permanente de secreções.

1.5 Investigações pré-clínicas

Entre maio de 1999 e março de 2000 foi realizado um total de oito estudos com animais usando-se o sistema Alair®. O dispositivo foi ativado mais de 2000 vezes em 34 cães saudáveis. Os primeiros seis estudos foram usados para se definirem os limites aceitáveis dos parâmetros de tratamento. Os dois últimos

estudos foram realizados usando-se esses parâmetros de tratamento para confirmar a segurança do procedimento e o efeito de proteção brônquica do tratamento.⁸

Esses estudos pré-clínicos mostraram que a termoplastia brônquica executada pelo sistema Alair produz uma alteração histológica persistente na MLB das vias aéreas e uma redução na reação aos estimulantes da musculatura lisa, como a metacolina. Há uma correlação clara entre a extensão do dano ao músculo liso e o grau de diminuição da resposta à metacolina, por até 2 anos. Todos os efeitos da termoplastia parecem estar relacionados com a temperatura usada, havendo muito pouca alteração a 55°C e com alterações gradualmente maiores observadas a 65°C e 75°C. Próximo do final do tratamento os eventos adversos da termoplastia brônquica incluíram dano térmico transitório aos tecidos epiteliais e glandulares, acompanhado de sintomas auto-limitantes de curta duração, incluindo tosse. Após um ano, ainda se observou certo dano na cartilagem, juntamente com alterações regenerativas. Não houve nenhuma evidência de que a termoplastia brônquica tenha resultado em estenose das vias aéreas.

Um único cachorro desenvolveu broncopneumonia grave mais de dois anos após o tratamento com o sistema Alair® e optou-se pela eutanásia por razões humanitárias. Um exame cuidadoso foi realizado, incluindo-se exame da história clínica do animal, necropsia, cultura de tecidos pulmonares e hepáticos e exames microscópicos da histopatologia do tecido pulmonar. Diversos patologistas (incluindo-se 2 patologistas veterinários e 2 patologistas médicos mais familiarizados com o sistema Alair® e seus efeitos histopatológicos), tendo cada um examinado os achados histológicos independentemente, chegaram ao mesmo diagnóstico de broncopneumonia. Todos eles também concluíram que

era remota a probabilidade da broncopneumonia estar relacionada ao tratamento com o sistema Alair® realizado dois anos antes.

1.6 Investigações clínicas - Estudo de lobectomia

A primeira vez que o sistema Alair® foi usado em seres humanos foi durante um estudo clínico realizado em pacientes que haviam sido tratados um pouco antes de se submeterem à cirurgia para remoção de (suspeita) câncer.¹⁷ O estudo foi realizado de acordo com um protocolo aprovado pelo hospital St. Joseph em Hamilton e pelo Canadian Medical Devices Bureau. Obteve-se um formulário de consentimento informado de todos os participantes do estudo antes do seu início.

O estudo foi realizado em pacientes que já tinham lobectomia marcada. No período de uma a três semanas antes do procedimento cirúrgico, foi efetuada uma broncoscopia, seguindo-se o protocolo padrão da instituição, em pacientes com respiração espontânea. Após a conclusão das observações da broncoscopia requeridas para propósitos clínicos, administrou-se o tratamento com o sistema Alair, em uma área com excisão programada e que não apresentava câncer. Imediatamente após a cirurgia, as vias aéreas tratadas foram observadas através de broncoscopia. Os locais tratados foram então removidos como parte da lobectomia.

Os resultados histológicos em vias aéreas humanas foram coerentes com as observações histológicas em estudos com animais. Observou-se pouca alteração das vias aéreas tratadas a 55°C. Nas vias aéreas tratadas a 65°C observaram-se alterações transitórias das estruturas epiteliais, e alterações de longa duração na musculatura lisa.

As conclusões desse estudo foram que os efeitos do sistema Alair® observados nas vias aéreas humanas próximos do final do tratamento foram

coerentes com os efeitos observados em animais. Não foram relatados eventos adversos inesperados.

1.7 Ensaios de viabilidade clínica

No total, 16 pacientes foram arrolados em um ensaio de viabilidade clínica em duas clínicas no Canadá.¹⁸ O objetivo deste estudo foi demonstrar a segurança do sistema Alair® no tratamento de pacientes asmáticos estáveis. Nesse estudo de um único grupo de tratamento, pacientes adultos com asma estável foram tratados com o dispositivo Alair® e acompanhados durante 12 semanas após o tratamento. A maioria dos pacientes completou o tratamento em 3 sessões de aproximadamente 30 minutos cada. O protocolo desse estudo foi aprovado pelo Canadian Medical Devices Bureau e pelos comitês de ética em pesquisa de ambas as instituições.

Os parâmetros medidos neste estudo incluíram eventos adversos, pico de fluxo expiratório, despertar noturno, uso de medicamentos de resgate, frequência de dias sem sintoma, teste de função pulmonar e teste de provocação com metacolina.

O perfil de eventos adversos subseqüentes ao tratamento com Alair® foi coerente com as alterações antecipadas em uma população asmática após o procedimento de intervenção broncoscópica. Os eventos adversos observados variaram em gravidade, de leves a moderados, e todos foram resolvidos dentro de, no máximo, 3 semanas. As sessões subseqüentes de tratamento com Alair® não aumentaram a frequência nem a gravidade dos eventos adversos. Não houve relato de eventos adversos graves inesperados.

As análises de pico de fluxo expiratório, despertar noturno, medicações de resgate, dias sem sintomas e testes de função pulmonar não revelaram quaisquer

alterações mensuráveis dessas variáveis que indicassem piora da condição do paciente após o tratamento com Alair®.

Os pacientes desse estudo apresentaram uma redução extraordinária e uniforme quanto à responsividade das vias aéreas seguindo-se ao tratamento com Alair®. Todos os pacientes que chegaram à décima-segunda semana de acompanhamento apresentaram um aumento de PC₂₀ com uma média de melhoria de 2,37 vezes, um resultado estatisticamente significativo em uma amostra de apenas sete pacientes. Os resultados do teste de provocação com metacolina demonstram que o sistema Alair® além de ser seguro produz uma redução significativa da hiper-responsividade das vias aéreas. A partir deste momento, foram iniciados os estudos randomizados, delineados para confirmar a eficácia clínica e segurança da termoplastia brônquica em asmáticos.

O Asthma Intervention Research Trial (AIR)¹⁹ incluiu 112 asmáticos com asma persistente moderada ou severa, considerados estáveis por 6 semanas antes da inclusão no estudo. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: tratamento convencional (Gina) versus tratamento convencional + termoplastia. Os resultados de 1 ano de acompanhamento demonstraram que o grupo tratado com termoplastia apresentou significativa redução do número de exacerbações, melhora no pico de fluxo matinal, no questionário de qualidade de vida, no escore de sintomas, aumento na percentagem de dias livres de sintomas e redução do uso de medicação de resgate. O grupo tratado também apresentou um aumento na ocorrência de eventos adversos, embora a maioria leve, como dispnéia, tosse e sibilância, com recuperação média inferior a uma semana. Houve, no entanto, um incremento de hospitalizações por asma exacerbada neste grupo. A partir da 6 semana, a incidência de eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos. Em uma análise pos-hoc, pacientes que utilizavam doses maiores de corticóide inalado (maior que 1000 mcg de beclometasona) apresentara benefícios ainda superiores

do que observado na população total estudada, indicando que em pacientes mais graves a termoplastia poderia trazer maiores benefícios. Neste estudo, não foi observada alteração na hiperreatividade brônquica. Também não foi verificado qualquer dano em vias aéreas ao final de 12 meses de tratamento.

O Research in Severe Asthma (RISA)²⁰ foi idealizado para avaliar a eficácia e segurança da termoplastia em asmáticos persistentes severos. Foram incluídos pacientes entre 18 e 65 anos que utilizavam doses altas de corticóide inalado (maior que 750 mcg de fluticasona- ou equivalente) e beta-2 adrenérgicos de longa duração. Foram randomizados para a termoplastia (além do tratamento convencional), 15 pacientes, sendo comparados com 17 casos considerados controle. Metade dos pacientes em cada grupo também fazia uso de corticóide oral. A análise após o primeiro ano de inclusão demonstrou um maior número de internações no grupo tratado (7 internações em 4 pacientes) durante o período de tratamento – até 6 semanas do último procedimento - , não sendo observado durante este período internação no grupo controle . Destas 7 internações, 5 foram por exacerbação da asma e 2 por colapso lobar inferior, demonstrando uma incidência maior de complicações por termoplastia em pacientes severos em comparação aos estudos anteriores. Também a ocorrência de sintomas respiratórios foi maior neste período em pacientes submetidos à termoplastia. Após este período e até o final do primeiro ano, a incidência de eventos adversos e hospitalizações foram semelhantes nos dois grupos. No grupo tratado, não foi observada nenhuma internação em CTI, necessidade de entubação ou óbito, enquanto no grupo controle, um paciente necessitou ventilação mecânica. Da mesma forma que observado em estudos anteriores, os pacientes tratados apresentaram uma melhora clínica e estatisticamente significativa no VEF 1, uso de medicação de resgate e nos escores de controle da asma (ACQ e AQLQ) . A conclusão do estudo foi que, embora tenha havido um incremento da morbidade

logo após o tratamento, os benefícios da termoplastia em asmáticos persistentes severos se mantiveram ao final de um ano e foram significantes, o que já havia sido demonstrado na análise pos-hoc no AIR.

Embora o AIR e o RISA tenham sido estudos bem elaborados, nenhum deles era considerado cego, pois um grupo era tratado e outro não. Foi então elaborado um terceiro estudo, denominado Asthma Intervention Research Trial II (AIR2)²¹⁻²³, com a inclusão de um grupo placebo, onde asmáticos foram submetidos ao procedimento de maneira semelhante, porém sem a ativação e liberação de energia nas vias aéreas. Tanto o tratamento quanto a broncoscopia placebo foram realizadas por um grupo de pesquisadores que não acompanharam a avaliação clínica destes pacientes, sendo esta análise feita por outro grupo que não teve acesso ao tratamento randomizado. Este estudo duplo-cego, placebo randomizado, incluiu pacientes entre 18 e 65 anos com diagnóstico de asma severa que, a despeito do uso de altas doses de corticóide inalado e beta-2 adrenérgico de longa duração, persistiam sintomáticos. Neste estudo multicêntrico, 196 pacientes foram submetidos à termoplastia enquanto 101 realizaram o tratamento placebo. O desfecho primário foi a diferença entre os dois grupos na alteração do AQLQ em relação à medida basal ao final do primeiro ano de acompanhamento. Ambos os grupos apresentaram melhora significativa no AQLQ, embora no grupo da termoplastia, 81 % dos pacientes alcançaram uma pontuação $\geq 0,5$ (considerada melhora clínica) contra apenas 63 % do grupo placebo. Nos desfechos secundários como o uso de medicação de resgate, escore de sintomas, dias livres de sintomas e pico de fluxo matinal, também foram verificadas melhoras no grupo tratado, embora sem diferença significativa. Durante o período pós-tratamento, o número de exacerbações graves foi significativamente inferior no grupo da termoplastia em relação ao grupo placebo. Neste estudo, foram realizadas 558 ativações no grupo tratado, não sendo observado pneumotórax, hemoptise volumosa,

entubação, ventilação mecânica ou óbito. Embora o grupo submetido à termoplastia tenha internado mais vezes no período de tratamento, houve uma redução em internações e visitas a emergência neste grupo após este período até o final do primeiro ano de análise. Os eventos adversos observados em ambos os grupos após o tratamento foram principalmente um aumento transitório dos sintomas da asma, com resolução em torno de uma semana. Os autores concluíram que, comparado ao grupo placebo, em asmáticos severos e sintomáticos, a termoplastia resultou em uma significativa melhora na qualidade de vida e redução na ocorrência de exacerbações severas.

Algumas dúvidas persistem quanto a segurança a longo prazo deste tratamento, como a possibilidade de algum dano tecidual, atelectasia ou mesmo surgimento de bronquiectasias. Dados recentes sobre segurança envolvendo os três grandes ensaios clínicos – AIR, RISA e AIR2 – foram recentemente divulgados.²³ Em 3 anos de acompanhamento, não foram verificadas complicações clínicas ou deterioração da função pulmonar em pacientes submetidos a termoplastia nestes estudos, indicando um perfil de segurança tardia positivo para o procedimento. Em uma análise tomográfica computadorizada de tórax 5 anos após o tratamento em 15 pacientes também não foi observada nenhuma alteração anatômica significativa, comprovando a ausência de deformidades anatômicas tardias.

2 – OBJETIVO

O objetivo primário deste estudo é avaliar os eventos adversos imediatos nos pacientes com asma estável submetidos ao tratamento Alair® (termoplastia brônquica) no Pavilhão Pereira Filho e que participaram do estudo AIR, denominado “Estudo clínico randomizado e multicêntrico do Sistema Alair® para o tratamento de asma por termoplastia brônquica” ou do estudo AIR2, denominado “Segurança e Eficácia do Sistema Alair® para o Tratamento de Asma: Estudo Clínico Multicêntrico Randomizado (Estudo Clínico de Pesquisa de Intervenção na Asma)”. O estudo RISA ficou fora desta análise por que no nosso centro foi incluído somente um paciente. Foram considerados eventos adversos imediatos os eventos que ocorreram no período compreendido entre a primeira broncoscopia e 30 dias após a última broncoscopia. Esta análise pos-hoc visa avaliar uma população homogênea proveniente de um mesmo centro de pesquisa onde os procedimentos foram realizados pela mesma equipe de broncoscopistas e o manejo clínico efetuado pela mesma equipe médica.

O objetivo secundário é avaliar o tempo de resolução dos eventos observados na população estudada, comparando com o grupo tratado e o grupo não tratado.

3 – MATERIAL E MÉTODOS

O estudo constitui-se na sub-análise de segurança, de dados locais de dois ensaios clínicos – AIR e AIR2, de pacientes com asma persistente não controlada, porém estável no momento do procedimento, tratados no centro de Pesquisa Clínica do Pavilhão Pereira Filho (PPF) com o tratamento de termoplastia Alair®.

3.1 - DELINEAMENTO

Análise retrospectiva de dados de segurança de dois estudos prospectivos, randomizado, avaliando eficácia e segurança do tratamento Alair® em pacientes com asma persistente não controlada, em uma população local.

3.2 - POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população mundial do estudo AIR foi de 112 pacientes. O centro de Pesquisa Clínica do PPF incluiu, após avaliar 37 pacientes com asma moderada, 24 casos. Destes, 12 foram incluídos no grupo Tratamento (T) e 12 incluídos no grupo Controle (C). O estudo AIR foi um estudo aberto, não cego, onde os pacientes controle mantiveram seu tratamento regular da asma e retornavam para consultas de revisão clínica. No grupo tratamento, os pacientes também mantiveram seu tratamento regular da asma, porém realizaram três procedimentos com intervalo 3 semanas entre os tratamentos. Os pacientes

retornaram para as revisões clínicas iguais aos do grupo controle. O fluxograma do estudo encontra-se em anexo. (Anexo2)

A população mundial do estudo AIR2 foi de 297 pacientes. O centro de Pesquisa Clínica do PPF após triar 79 pacientes com asma moderada, incluiu, no estudo, 45 pacientes. Destes, 28 foram incluídos no grupo Tratamento (T) e 15 incluídos no grupo Controle *Sham* (CS). Dois pacientes retiraram o consentimento antes do primeiro procedimento, resultando num total de 43 pacientes incluídos no estudo. O estudo AIR2 foi um estudo cego, onde os pacientes do grupo Controle *Sham* realizaram os procedimentos de broncoscopia – 3 procedimentos com intervalo de 3 semanas, porém o tratamento de termoplastia foi simulado, ou seja, sem ativação (não houve acionamento do gerador de energia, não sendo aplicado tratamento efetivo), portanto os pacientes não foram tratados. Os pacientes do grupo tratamento também realizaram os 3 procedimentos com intervalo de 3 semanas, porém foram tratados por termoplastia brônquica. Todos os pacientes de ambos os grupos retornaram para visitas regulares de revisão clínica. O fluxograma do estudo encontra-se em anexo. (Anexo 3)

O tratamento através da termoplastia consistiu no seguimento de um protocolo previamente determinado em cada um dos estudos (AIR e AIR2). Todos os procedimentos foram realizados no Departamento de Endoscopia da ISCMPA e sempre pela mesma equipe de médicos e anestesistas. No estudo AIR2 a equipe de pesquisa foi dividida em dois grupos, o grupo não cego que realizava os procedimentos e sabia qual tratamento era designado ao pacientes e a equipe cega, que não tinha conhecimento sobre o tratamento do paciente e fazia toda a avaliação clínica pré e pós-procedimento. Para manter o caráter cego do estudo AIR2, os dados foram coletados separadamente e os grupos não mantiveram contato. Todos os pacientes receberam 50 mg de prednisona, via

oral, durante 5 dias, 3 dias anterior ao procedimento, no dia do procedimento e no dia seguinte ao procedimento. No dia do procedimento todos os pacientes fizeram uso de 400 mcg de broncodilatador de curta duração (fenoterol) e o todos os procedimento foram realizados sob anestesia geral (propofol). Antes do início do segundo ou terceiro tratamento, as vias aéreas tratadas anteriormente foram revisadas, via broncoscopia, quanto a alguma alteração pós-procedimento anterior. Após a revisão das vias aéreas, o broncoscópio era introduzido até o segmento destinado ao tratamento do dia, o cateter Alair era introduzido no canal de trabalho do broncoscópio e ao alcançar a via aérea, a cesta do cateter era expandida e o sistema gerador acionado através de um pedal ativando a energia por radiofrequência, provocando a ablação da musculatura lisa das paredes das vias aéreas. As vias aéreas foram tratadas utilizando ativações contíguas do Sistema Alair de modo distal para proximal. Os procedimentos tiveram duração de tempo entre 30 e 60 minutos e em média foram realizadas 40 ativações. O broncoscópio utilizado nos procedimentos foi o modelo Olympus CLV 160. Durante todo o procedimento o anestesista monitorou o paciente seguindo as rotinas do hospital. Conforme previsto nos Protocolos AIR e AIR2, o tratamento foi dividido em três procedimentos, sendo no primeiro procedimento tratado o lobo inferior direito, no segundo o lobo inferior esquerdo e no terceiro procedimento os lobos superiores direito e esquerdo. Os pacientes permaneceram na sala de recuperação por pelo menos por 4 horas, sendo que neste período os investigadores avaliaram os pacientes quanto aos sinais vitais, espirometria e ausculta pulmonar pelos menos 2 vezes. Os pacientes só tiveram alta após ausência de sintomas respiratórios clinicamente significantes. Tanto os pacientes tratados com a termoplastia brônquica quanto os pacientes que fizeram o tratamento simulado seguiram as rotinas descritas acima, sendo que no

tratamento simulado o acionamento do sistema gerador não produzia energia de radiofrequência, portanto sem ablação da musculatura lisa das vias aéreas.

Todos os pacientes assinaram os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de cada estudo específico, sendo os mesmos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMPA. (Anexo 4)

3.3 – SELEÇÃO DE PACIENTES PARA OS ESTUDOS AIR E AIR2

Os pacientes para serem incluídos nos estudos AIR e AIR2, deveriam atender a todos os critérios de inclusão e não possuir os critérios de exclusão antes da randomização dos mesmos conforme listados abaixo.

3.3.1 PROTOLO AIR: Critérios de Inclusão e Exclusão

O protocolo AIR exigia os seguintes critérios de inclusão:

1. Adulto com condições de se deslocar sem dificuldade, com idade entre 18 e 65 anos.
2. Asma que requeira medicação regular de manutenção, incluindo inalação de corticosteróide (pelo menos 200 µg de beclometasona por dia ou equivalente) ALÉM DE agonistas β2 de ação prolongada (LABA) (pelo menos 100 µg de salmeterol por dia ou equivalente).
3. Pré-broncodilatador VEF₁ 60-85% (participantes estabilizados que necessitem inalar corticosteróides e agonistas β2 de ação prolongada).
4. PC₂₀ < 4 mg/ml no teste de inalação da metacolina usando-se métodos padronizados.
5. Demonstração de piora da asma nas duas semanas seguintes à interrupção de LABA, conforme documentada tanto por:
 - a. aumento de pelo menos 0,5 na pontuação do Juniper Asthma Control Questionnaire (questionário Juniper de controle da asma), quando

comparado com a pontuação do questionário nas duas semanas que precederam a interrupção do uso de LABA, OU

- b. um decréscimo de pelo menos 5% na média do Pico de Fluxo Expiratório (PEF – Peak Expiratory Flow) matinal durante a segunda semana de abstenção de LABA, em relação à média de PEF durante a semana imediatamente anterior à interrupção do uso de LABA.
6. Não fumante por um ano ou mais (se ex-fumante, menos que 10 maços por ano no histórico total de fumante).
7. Disposição e capacidade de assinar o Consentimento Informado escrito.
8. Disposição e capacidade de satisfazer os requisitos do protocolo de estudo, incluindo-se os requisitos de tomar ou se abster de medicamentos.

E excluía os pacientes com os seguintes critérios:

1. Participação em outros ensaios clínicos envolvendo intervenção respiratória que possa afetar as medidas finais deste estudo, no período de 6 semanas da avaliação de pré-tratamento ou durante o período de estudo.
2. Infecção recente ou presente no trato respiratório (resolvida no intervalo de menos de 6 semanas da avaliação de pré-tratamento).
3. Histórico de recorrência de infecção do trato respiratório inferior, que requeira tratamento com antibióticos (≥ 3 infecções/ano).
4. Com exceção do uso de broncodilatador profilático para exercício, paciente que necessitar de mais de 4 aplicações de agonista adrenérgico β_2 de curta duração em um período de 24 horas, como albuterol ou salbutamol 100 μg /aplicação ou equivalente, dentro de um período de sete dias imediatamente anterior ao início da Parte I dos exames de arrolamento.
5. Asma instável conforme definida pela necessidade de uma consulta extra a um médico ou centro de saúde, aumento ou introdução de novo medicamento de

- manutenção ou de alívio de sintomas (incluindo-se novo requisito para IV ou medicações nebulizadas) dentro do período de 6 semanas de arrolamento.
6. Uso de marcapasso interno ou externo, ou desfibrilador cardíaco interno.
 7. Doença mórbida significativa, como câncer, insuficiência renal, doença hepática ou doença vascular cerebral.
 8. PÓS-broncodilatador VEF₁ inferior a 65%.
 9. Hipersensibilidade sistêmica conhecida ou contra-indicação ao cloreto de metacolina ou outro agente parassimpaticomimético.
 10. Sensibilidade conhecida aos medicamentos necessários para o procedimento de broncoscopia, incluindo-se a lidocaína, a atropina e benzodiazepinas.
 11. Uso de agente bloqueador β -adrenérgico sistêmico.
 12. Gravidez.
 13. Amamentação.
 14. Histórico de epilepsia.
 15. Doença cardiovascular, incluindo-se bradicardia, angina, disritmia cardíaca, defeito de condução ou miopatia cardíaca.
 16. Infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (derrame) no período de 6 meses da avaliação de pré-tratamento.
 17. Qualquer doença ativa e não tratada.
 18. Suscetibilidade a hemorragia, disfunção plaquetária, trombocitopenia com contagem plaquetária inferior a 125.000/mm³ ou coagulopatia conhecida (INR > 1,5).
 19. Uso de anticoagulantes.
 20. Diabetes dependente de insulina.
 21. Distúrbio psiquiátrico que, a critério do médico investigador, possa interferir com as provisões do Consentimento Informado, conclusão dos exames, terapia ou consultas de acompanhamento.

22. Presença de atelectasia segmentária, consolidação lobar, infiltração pulmonar instável ou significativa, ou pneumotórax, confirmada por radiografias.
23. Doença pulmonar intersticial.
24. Hipertensão não controlada (>200 mmHg de pressão sistólica ou >100 mmHg de pressão diastólica).
25. Aneurisma aórtico conhecido.

3.3.2 PROTOLO AIR2: Critérios de Inclusão e Exclusão

O protocolo AIR2 exigia os seguintes critérios de inclusão:

1. O indivíduo é um adulto entre 18 e 65 anos de idade.
2. O indivíduo é capaz de ler, entender e assinar um Consentimento livre e esclarecido por escrito para participar do estudo.
3. O indivíduo tem asma e está sob tratamento com medicação de manutenção regular, que inclui:
 - a. Corticosteróide inalatório (CI) em uma dose maior que 1000 mcg de beclometasona por dia ou equivalente, e um β_2 -agonista de ação longa (LABA) em uma dose de ≥ 100 mcg por dia de salmeterol ou equivalente.
 - b. Outras medicações para asma, como modificadores de leucotrienos ou anti-IgE, são aceitáveis (indivíduos tratados com Xolair® devem estar com Xolair por mais de 1 ano).
 - c. Corticóides orais (CO) na dose de até 10 mg ao dia são aceitáveis.
4. O indivíduo apresenta pontuação de AQLQ de $\leq 6,25$ durante o período basal.
5. O indivíduo apresenta VEF₁ pré-broncodilatador $\geq 60\%$ do previsto após a estabilização com a medicação durante o Período Basal.
6. O indivíduo apresenta PC₂₀ < 8 mg/ml por teste de inalação de metacolina utilizando os métodos padronizados.

7. O indivíduo tem ao menos dois dias de sintomas de asma durante o Período Basal de Diário de 4 semanas.
8. O indivíduo não é fumante por um ano ou mais (caso seja ex-fumante, um histórico total de tabagismo de menos de 10 maços-anos).
9. O indivíduo é capaz de ser submetido à broncoscopia na opinião do investigador ou de acordo com diretrizes hospitalares.
10. O indivíduo está disposto e é capaz de aderir ao protocolo do estudo, incluindo exigências quanto à administração e abstenção de medicações.

E excluía os pacientes com os seguintes critérios:

1. O indivíduo está participando de outro estudo clínico no período de 6 semanas do Período Basal, envolvendo intervenção respiratória que possa afetar as medidas de resultado deste estudo.
2. As necessidades do indivíduo durante o período de diário basal quanto ao uso da medicação de resgate além do uso profilático para exercícios excede uma média de:
 - a. 8 inalações por dia de broncodilatador de ação curta, ou
 - b. 4 inalações por dia de broncodilatador de resgate de ação longa, ou
 - c. 2 tratamentos com nebulizador por dia.
3. O indivíduo apresenta VEF₁ pós broncodilatador menor que 65%.
4. O indivíduo apresenta 3 ou mais hospitalizações causadas por exacerbação da asma no ano anterior OU histórico de asma com risco à vida, definido por entubações anteriores devido à asma ou admissão em CTI devido à asma nos 24 meses anteriores ao estudo.
5. O indivíduo apresenta histórico de infecções recidivantes de trato respiratório inferior, exigindo antibióticos (mais de 3 nos últimos 12 meses).
6. O indivíduo apresenta histórico de uso recorrente de esteróides orais para asma (≥ 4 pulsos de esteróides orais nos últimos 12 meses).

7. O indivíduo apresenta sensibilidade conhecida a medicações necessárias para realizar a broncoscopia (como lidocaína, atropina e benzodiazepínicos).
8. O indivíduo apresenta hipersensibilidade ou contra-indicação sistêmica conhecida ao cloreto de metacolina ou outros agentes parassimpatomiméticos.
9. O indivíduo está sob tratamento com imunossupressora (por exemplo metotrexato).
10. O indivíduo utiliza agentes bloqueadores β -adrenérgico sistêmico.
11. O indivíduo está sob tratamento com medicação anticoagulante.
12. O indivíduo é diabético insulino-dependente.
13. Participante gestante ou lactante, ou planeja engravidar no próximo ano.
14. O indivíduo apresenta outras doenças respiratórias, incluindo enfisema, fibrose cística, disfunção de cordas vocais, obstrução mecânica de vias aéreas superiores, apnéia obstrutiva do sono, síndrome de Churg-Strauss, disfunção cardíaca e aspergilose broncopulmonar alérgica (IgE total de > 1000 Unidades/mL com IgE específica para aspergillus positiva e evidência de bronquiectasia central).
15. O indivíduo apresenta atelectasia segmentar, consolidação lobar, infiltrado pulmonar significativo ou pneumotórax, confirmado por radiografia.
16. O indivíduo apresenta doença pulmonar intersticial.
17. O indivíduo apresenta doença crônica de seios paranasais, definida por ≥ 5 episódios de sinusite nos últimos 12 meses ou sintomas contínuos de infecção dos seios paranasais (secreção purulenta) e alterações significativas na dosagem de esteróide nasal nas últimas 6 semanas.
18. O indivíduo apresenta doença de refluxo gastroesofágico não controlada, conforme definida por um aumento significativo da terapia nas últimas 6 semanas.

19. O indivíduo apresenta doença concomitante significativa, como câncer, insuficiência renal, insuficiência hepática ou doença vascular cerebral.
20. O indivíduo apresenta histórico de epilepsia.
21. O indivíduo atualmente apresenta doença cardiovascular clinicamente significativa, incluindo infarto do miocárdio, angina, disritmia cardíaca, defeito de condução, cardiomiopatia ou AVC.
22. O indivíduo apresenta diátese hemorrágica, disfunção plaquetária e trombocitopenia com contagem plaquetária menor que $125.000/\text{mm}^2$ ou coagulopatia conhecida (INR $>1,5$).
23. O indivíduo apresenta hipertensão não controlada (>200 mmHg de pressão sistólica ou >100 mmHg de pressão diastólica).
24. O indivíduo apresenta aneurisma aórtico conhecido.
25. O indivíduo utiliza dispositivo implantado para estimulação elétrica (por exemplo, marca-passo, desfibrilador cardíaco ou estimulador nervoso ou cerebral profundo).
26. O indivíduo apresenta um transtorno psiquiátrico que, no parecer do investigador, poderia interferir no fornecimento do consentimento livre e esclarecido, conclusão dos testes, terapia ou acompanhamento.
27. O indivíduo apresenta qualquer outra condição médica que poderia torná-lo inapropriado para a participação no estudo, na opinião do investigador.

3.4 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para inclusão nesta sub-análise, o paciente necessitava ter sido randomizado, conforme os critérios acima descritos, e ter realizado pelo menos um dos três procedimentos de Broncoscopia, dentro de um dos dois Protocolos – AIR ou AIR2.

3.5 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos desta sub-análise, os pacientes randomizados para o grupo controle do estudo AIR e os pacientes randomizados para o grupo tratamento de ambos os Protocolos, AIR ou AIR2, e que por algum motivo não foram submetidos ao procedimento de broncoscopia. O grupo controle do estudo AIR foi excluído do estudo porque os pacientes não realizaram o procedimento de broncoscopia.

3.6 - DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes submetidos à Termoplastia Brônquica ou a Broncoscopia Placebo durante os dois estudos AIR e AIR2 e tratados no Centro de Endoscopia da Santa Casa de Porto Alegre, foram analisados retrospectivamente quanto à incidência, frequência e duração dos eventos adversos associados ao procedimento ou a broncoscopia placebo, no período de até 30 dias de sua realização. Foram feitas análises comparativas entre o grupo tratado (T) e o grupo submetido à broncoscopia placebo (CS), que neste estudo será denominado grupo controle (C). Foram considerados eventos adversos qualquer sinal, sintoma, doença, valor laboratorial anormal clinicamente significativo ou outro evento adverso médico que ocorra com o paciente, seja este considerado como relacionado ao(s) dispositivo(s) da investigação, usado(s) no protocolo, ou não, que apareça ou piore durante o estudo clínico.

As informações sobre eventos adversos foram registradas durante todo o estudo. Esses eventos foram registrados no formulário de relatório de caso pelo investigador ou pelo coordenador do estudo. Foram registrados no formulário os eventos, a data de início, a gravidade, a duração e a relação ao dispositivo da

investigação em questão. Todos os eventos adversos foram monitorizados até serem adequadamente resolvidos ou estabilizados, sem apresentar mais nenhuma alteração significativa.

Os eventos adversos considerados pela equipe de pesquisa não relacionados ao procedimento e que ocorreram neste período, foram analisados em separado e estão em anexo. (Anexo 5)

3.7 – ÉTICA

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (CEP/ISCOMPA).

3.8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados dos Protocolos AIR e AIR2 foram armazenados na base central do patrocinador Asthmatx, Inc. Os dados de segurança dos pacientes tratados no Pavilhão Pereira Filho foram exportados de uma base de dados local para análise.

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude de variação (distribuição assimétrica). As categóricas como valor absoluto e percentual. O teste t de Student foi utilizado para calcular as diferenças entre as variáveis contínuas com distribuição simétrica e o teste de Mann-Whitney para as distribuições assimetria. O teste qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou teste de Fisher foram utilizados para as variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Medical Research*) versão 17.0.

4- RESULTADOS

Dos 55 pacientes incluídos no estudo, 12 pertenciam ao grupo de tratamento do estudo AIR, 28 pertenciam ao grupo de tratamento do estudo AIR2 e 15 pacientes pertenciam ao grupo controle *sham* do estudo AIR2. Nesta sub-análise os pacientes foram agrupados em grupo tratamento (T) – 40 pacientes e grupo controle (C) – 15 pacientes, sendo que três pacientes do grupo tratamento não realizaram todos os 3 procedimentos previstos nos estudos: dois pacientes realizaram apenas um procedimento (um paciente do AIR e outro do AIR2) e um paciente realizou dois procedimentos (estudo AIR2). O paciente do estudo AIR retirou o consentimento após o primeiro procedimento e os dois pacientes do estudo AIR2 tiveram suspensos os procedimentos subseqüentes por decisão do grupo não cego seguindo critérios de segurança do protocolo.

No grupo tratamento, 47,5% dos pacientes eram do sexo masculino e 52,5% do sexo feminino, a média de idade foi de $36,0 \pm 10,2$ anos e a maioria da raça branca (85%). No grupo controle, 40% eram do sexo masculino e 60% do sexo feminino, a média de idade foi de $32,9 \pm 10,5$ anos e a maioria da raça branca (73,3%). A distribuição quanto à idade, sexo e raça não foram estatisticamente significantes entre os grupos. (tabela1),

Tabela 1 – Características da amostra (n=55)

Características*	Grupo Tratamento (n=40)	Grupo Controle (n=15)	P
Idade (anos)	36,0 ± 10,2	32,9 ± 10,5	0,320 ^a
Sexo – n(%)			
Homens	19 (47,5)	6 (40,0)	0,847 ^b
Mulheres	21 (52,5)	9 (60,0)	
Raça – n(%)			
Branca	34 (85,0)	11 (73,3)	0,434 ^c
Negra	5 (15,0)	4 (26,7)	
PC ₂₀ média – mg/ml (IC 95%)	0,10 (0,06-0,14)	0,06 (0,04-0,08)	0,044 ^a
VEF1 Pré-broncodilatador - % do predito	72,7 ± 12,0	80,9 ± 14,4	0,038 ^a
Dose de medicação - µg			
Corticóide inalatório – budesonida	1.100 ± 217	1.226 ± 103	0,005 ^a
LABA – formoterol	24,0 ± 0,0	24,0 ± 0,0	-

* as variáveis sem estatística descritiva são apresentadas por média ± desvio padrão.

^a Teste t-Student; ^b Teste qui-quadrado de Pearson; ^c Teste Exato de Fisher

A média do PC₂₀ obtido no teste de broncoprovocação foi de 0,10 mg/ml (0,06-0,14) no grupo tratamento e 0,06 mg/ml(0,04-0,08) no grupo controle (p=0,044) e a média da porcentagem do VEF1 (pré-dose broncodilatador) em relação ao predito foi de 72,7% ± 12,0 no grupo tratamento e 80,9% ± 14,4 no grupo controle (p=0,038). Em ambos os grupos os pacientes usavam como terapia usual da asma a combinação de corticóide inalatório (Budesonida) e LABA (Formoterol), sendo que a média da dosagem de corticóide inalatório do grupo tratamento era de 1.100µg ±217 e no grupo controle 1.226 µg ±103 (p=0,005). Em ambos os grupos a dosagem de LABA 24,0µg ±0,0. A distribuição dos grupos quanto a estes parâmetros foram estatisticamente significativos. (tabela1)

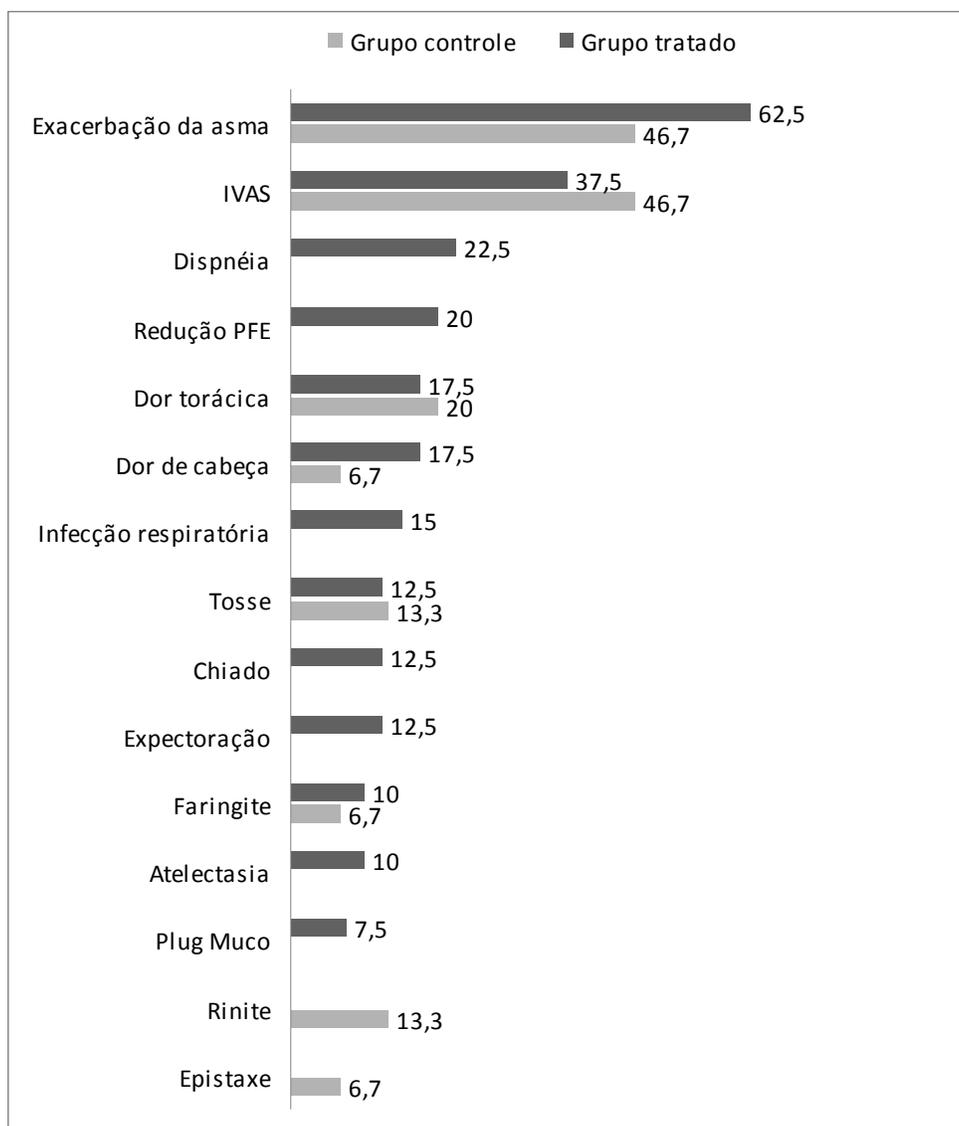


Gráfico 1 – Percentagem de Eventos Adversos em relação ao total da amostra de cada grupo

Os dois grupos apresentaram aumento dos sintomas respiratórios no pós-procedimento de termoplastia brônquica, sendo que o grupo tratamento apresentou maior incidência de eventos (92,5% dos pacientes) em comparação ao grupo controle (80% dos pacientes). Os eventos adversos mais frequentes apresentados por ambos os grupos foram exacerbação da asma (62,5% T e 46,7% C), infecções das vias aéreas superiores (37,5% T e 46,7% C), dor torácica (17,5% T e 20% C), dor de cabeça (17,5% T e 6,7% C), tosse (12,5% T e 13,3% C) e faringite (10% T e 6,7% C). (gráfico 1)

Nos eventos de exacerbação da asma os sintomas mais comuns foram: dispnéia, chiado, tosse e dor torácica; nos eventos de IVAS os sintomas mais comuns foram: rinorréia, expectoração, tosse produtiva e dor de cabeça. Nos episódios de infecção respiratória os sintomas mais freqüentes foram: dispnéia, expectoração, dor no corpo e febre. Na análise estatística foram analisados somente os eventos. Todos os eventos que ocorreram em até 30 dias após o último procedimento foram analisados, sendo que os considerados pela equipe de pesquisa não relacionados ao procedimento estão listados no anexo 3 e não fizeram parte da análise estatística.

As exacerbações de asma e as IVAS foram os eventos mais freqüentes em ambos os grupos, ocorrendo no grupo tratamento 62,5% e 37,5% e no grupo controle 46,7% e 46,7% respectivamente. A incidência desses eventos comparativamente entre os grupos não foi estatisticamente significativa (tabela 2). Os eventos de tosse (12,55% no grupo tratamento e 13,3% no grupo controle), dor torácica (17,5% no grupo tratamento e 20% no grupo controle), faringite (10% no grupo tratamento e 6,7% no grupo controle) e dor de cabeça (17,5% no grupo tratamento e 6,7% no grupo controle) ocorreram com freqüência menor e a incidência também não foi estatisticamente significativa (tabela 2).

O grupo tratamento ainda apresentou os seguintes eventos: dispnéia (22,5%), chiado (12,5%), infecção respiratória (15%), expectoração (12,5%), *plug* de muco (7,5%), atelectasia (10%) e redução do pico de fluxo (20%). Esses eventos não foram estatisticamente significantes em relação ao grupo controle (tabela 2). O grupo controle apresentou dois episódios de rinite (13,3%) e um episódio de epistaxe (6,7%) sendo ambos não estatisticamente significantes em relação ao grupo tratamento (tabela 2).

Tabela 2 – Grupo Tratamento X Grupo Controle – Incidência de Eventos Adversos

Eventos	Grupo Tratamento (n=40) n [#] (%)	Grupo Controle (n=15) n [#] (%)	p
Exacerbação da asma	25 (62,5)	7 (46,7)	0,451*
IVAS	15 (37,5)	7 (46,7)	0,757*
Tosse	5 (12,5)	2 (13,3)	1,000**
Dor torácica	7 (17,5)	3 (20,0)	1,000**
Faringite	4 (10,0)	1 (6,7)	1,000**
Rinite	0 (0,0)	2 (13,3)	0,070**
Epistaxe	0 (0,0)	1 (6,7)	0,273**
Dor de cabeça	7 (17,5)	1 (6,7)	0,423**
Dispneia	9 (22,5)	0 (0,0)	0,052**
Chiado	5 (12,5)	0 (0,0)	0,308**
Infecção respiratória	6 (15,0)	0 (0,0)	0,173**
Expectoração	5 (12,5)	0 (0,0)	0,308**
Plug de Muco	3 (7,5)	0 (0,0)	0,554**
Atelectasia	4 (10,0)	0 (0,0)	0,565**
Redução PFE	8 (20,0)	0 (0,0)	0,091**

n[#] número de pacientes por evento; * teste qui-quadrado de Pearson; ** teste exato de Fisher

Neste período, 7 pacientes do grupo tratamento (17,5%) necessitaram de hospitalização por piora dos sintomas respiratórios, sendo 3 pacientes por exacerbação da asma, 2 por infecção respiratória, 1 por atelectasia e 1 por aspiração de corpo estranho (este aspirou um dente durante o procedimento de termoplastia e ficou internado para a retirada do mesmo). Todos os pacientes internaram no dia do procedimento por não terem tido condições clínicas para alta pós-procedimento. A média de internação foi de 4.8 dias com resolução total dos eventos em todos os casos. No grupo controle não houve necessidade de internação.

Os eventos também foram analisados e comparados entre os grupos tratamento e controle quanto ao número de eventos por total da amostra de cada grupo e do tempo de resolução dos mesmos. Somente foram analisados os eventos que ocorreram em ambos os grupos. O resultado foi apresentado por mediana (mínimo-máximo) devido à assimetria da amostra.

Tabela 3 – Eventos adversos: Incidência por Grupo e Tempo de Resolução

Eventos[#]	Grupo Tratamento (n=40)	Grupo Controle (n=15)	p
Exacerbação da asma	25 (62,5)	7 (46,7)	
Nº	1,5 (0-4)	0 (0-4)	0,138*
Tempo de resolução (dias)	5,3 (3,5-7,5)	3 (2-10)	0,281*
IVAS	15 (37,5)	7 (46,7)	
Nº	0 (0-3)	0 (0-1)	0,828*
Tempo de resolução (dias)	7 (2-13)	9 (3-15)	0,891*
Tosse	5 (12,5)	2 (13,3)	
Nº	0 (0-1)	0 (0-1)	0,935*
Tempo de resolução (dias)	2 (1-12)	7 (2-12)	0,571*
Dor torácica	7 (17,5)	3 (20,0)	
Nº	0 (0-1)	0 (0-2)	0,683*
Tempo de resolução (dias)	2 (1-6)	5 (4-7)	0,067*
Faringite	4 (10,0)	1 (6,7)	
Nº	0 (0-2)	0 (0-2)	0,747*
Tempo de resolução (dias)	2 (2-4,5)	2,5 (2,5-2,5)	0,800*
Dor de cabeça	7 (17,5)	1 (6,7)	
Nº	0 (0-1)	0 (0-1)	0,315*
Tempo de resolução (dias)	2 (1-10)	12 (12-12)	0,250*

* teste de Mann-Whitney

[#] descrito como n (%) para o número de pacientes por evento e mediana (mínimo – máximo) para o número e o tempo de resolução do evento em dias.

O número de exacerbações da asma no grupo tratamento foi uma mediana de 1,5 (0-4) e no grupo controle uma mediana de 0 (0-4) ($p=0,138$). O tempo de resolução deste evento no grupo tratamento foi uma mediana de 5,3 (3,5-7,5) e no grupo controle foi uma mediana de 3 (2-10) ($p=0,281$). Nas IVAS, o número de eventos por paciente do grupo tratamento foi uma mediana de 0 (0-3) e no grupo controle foi uma mediana de 0 (0-1) ($p=0,828$), sendo o tempo de resolução deste evento no grupo tratamento uma mediana de 7 (2-13) e no grupo controle foi uma mediana de 9 (3-15) ($p=0,891$). Tanto no evento de exacerbação da asma quanto nas IVAS, não houve diferença estatística quanto ao número de eventos por paciente e o tempo de resolução. Nos demais eventos analisados também não houve diferença estatística quanto ao número de eventos por paciente do total amostra de cada grupo e o tempo de resolução dos mesmos conforme demonstrado na tabela 3.

5- DISCUSSÃO

A asma é frequentemente uma doença debilitante caracterizada por dispnéia, chiado no peito, tosse e dificuldade respiratória, comumente controlada por fármacos. Independente do fator precipitante inicial, a contração da MLB e subsequente estreitamento das vias aéreas determinam uma obstrução do fluxo de ar.¹, sendo este o principal mecanismo fisiopatológico envolvido em exacerbações além de determinar a persistência e gravidade dos sintomas. A prevenção e/ou redução da contratilidade da MLB reduz a broncoconstrição e conseqüentes sintomas que este fenômeno causa.

A asma é comumente tratada com uma combinação de medicamentos classificados como controladores e aliviadores. Controladores são medicamentos administrados diariamente em longo prazo para manter a asma sob controle clínico, principalmente através de seus efeitos antiinflamatórios. A combinação de corticóide inalatório e broncodilatador de longa duração é a medicação de controle mais eficaz disponível atualmente. Os aliviadores são medicamentos utilizados conforme necessário baseado na rápida ação broncodilatadora e alívio dos sintomas. Estas medicações também são denominadas de medicação de resgate e o mais comum são os broncodilatadores de curta duração. Essas medicações têm efeitos colaterais conhecidos como candidíase orofaríngeo, supressão adrenal, redução da densidade mineral óssea, catarata, glaucoma, tremor, taquicardia entre outros.¹ Estes efeitos colaterais, a falta de aderência ao tratamento medicamentoso por parte do paciente, somados a falta de controle

dos sintomas da asma, apesar do uso de tratamento medicamentoso, aumentam a morbidade da doença.

A termoplastia brônquica (Sistema Alair®) fornece uma nova abordagem de tratamento que utiliza energia de radiofrequência para aplicar calor controlado à parede das vias aéreas com efeito resultante de reduzir a quantidade de musculatura lisa das vias aéreas e sua capacidade de estreitá-la.⁵ Vários estudos demonstraram a eficácia do tratamento de termoplastia brônquica, bem como a frequência de eventos adversos após os procedimentos, indicando um bom perfil de segurança deste procedimento. Embora estes estudos tenham sido controlados e tenham incluídos pacientes com mesmos critérios de inclusão e exclusão, sabemos tratar-se de populações diferentes.^{21, 23} Uma avaliação dos dados observados em pacientes de um mesmo centro de pesquisa pode auxiliar na compreensão das características particulares desta população. Além de estes pacientes apresentarem características semelhantes do ponto de vista sócio-cultural e mesmo em alguns fatores envolvidos no desenvolvimento da doença, eles também são tratados de acordo com diretrizes específicas (nacionais e mesmo regionais) de cada local, tanto no tratamento medicamentoso quanto em medidas ambientais para controle da asma. O fato também deste grupo ter sido tratado pela mesma equipe de broncoscopistas e clínicos torna o resultado da análise mais homogênea e mais representativa da população em estudo.

Neste presente estudo os grupos foram homogêneos quanto às características demográficas, porém diferiram quanto à média do PC20, VEF1 e a dosagem do tratamento farmacológico, sugerindo que o grupo tratamento tenha asma um pouco mais severa que o grupo controle.

Tanto o grupo tratamento quanto o grupo controle apresentaram aumento dos sintomas respiratórios no pós-procedimento da termoplastia brônquica, porém não houve um aumento dos eventos com os sucessivos tratamentos. A

necessidade de hospitalização de 7 pacientes do grupo tratamento no pós-imediato do procedimento neste estudo, mostra que o tratamento com termoplastia brônquica pode aumentar a hiperreatividade das vias aéreas, porém com recuperação rápida após tratamento com terapia usual para asma, como demonstrados em estudos anteriores¹⁹⁻²¹.

Nesta presente sub-análise não houve diferença estatisticamente significativa nos eventos de piora dos sintomas respiratórios (exacerbação da asma, IVAS, tosse, dor torácica, chiado, atelectasia, expectoração e *plug* de muco) entre os grupos, diferente do que foram encontrados nos resultados publicados dos estudos, AIR e AIR2.^{19, 21} Sabermos que o procedimento de broncoscopia piora os sintomas respiratórios, potencializando os eventos em pacientes com asma²⁴, este fato poderia justificar a equivalência nos achados entre os grupos, porém consideramos o número pequeno da nossa amostra a responsável pela diferença entre os resultados da análise global dos estudos e a nossa análise local.

O grupo tratamento apresentou dispnéia, infecção respiratória e redução do pico de fluxo o que não foi estatisticamente significativo em comparação com o grupo controle. Este achado reforça a nossa teoria que devido ao número pequeno da nossa amostra os achados foram diferentes da literatura.

Neste estudo, os eventos também foram analisados e comparados quanto ao número de eventos por total da amostra de cada grupo e o tempo de resolução dos mesmos. Os achados em relação aos principais eventos respiratórios não apresentaram diferença significativa entre os grupos tratamento e controle, porém apresentam resultados semelhantes à literatura onde mostram que os eventos respiratórios são de curta duração e com boa resposta a terapia¹⁹⁻²¹.

O eventos adversos observados neste estudo são compatíveis aos eventos observado na literatura, sendo aceitável frente aos benefícios deste tratamento

demonstrados na literatura.²¹ Ainda assim, estudos a longo prazo são necessários para avaliar tanto a segurança quanto a efetividade.

Este é o primeiro estudo de série de casos deste procedimento, embora a amostra tenha sido pequena, traz informações sobre segurança em uma população brasileira

6- CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo mostram que o tratamento de termoplastia brônquica aumenta os sintomas respiratórios no pós- imediato do procedimento. Os eventos adversos observados nos estudos foram eventos já esperados, os mesmos tiveram curta duração e boa resposta a terapias usuais.

Os benefícios do tratamento de termoplastia brônquica, com resultados de eficácia já demonstrados em estudos publicados, suplantam os riscos do procedimento.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este presente estudo foi importante para mostrar que os eventos observados nos estudos publicados na literatura também foram observados na amostra local, com incidência, tratamento e resolução similar.

Faz-se necessário um aumento na população de pacientes tratados localmente com o procedimento de termoplastia brônquica para podermos analisar os resultados com mais acurácia estatística. Isto será possível em breve, visto que em 27/Abril/2010 o procedimento de termoplastia brônquica foi aprovado pelo FDA (EUA) para tratamento de pacientes com asma severa e persistente, e provavelmente, em breve, o procedimento também será aprovado para tratamentos no Brasil.

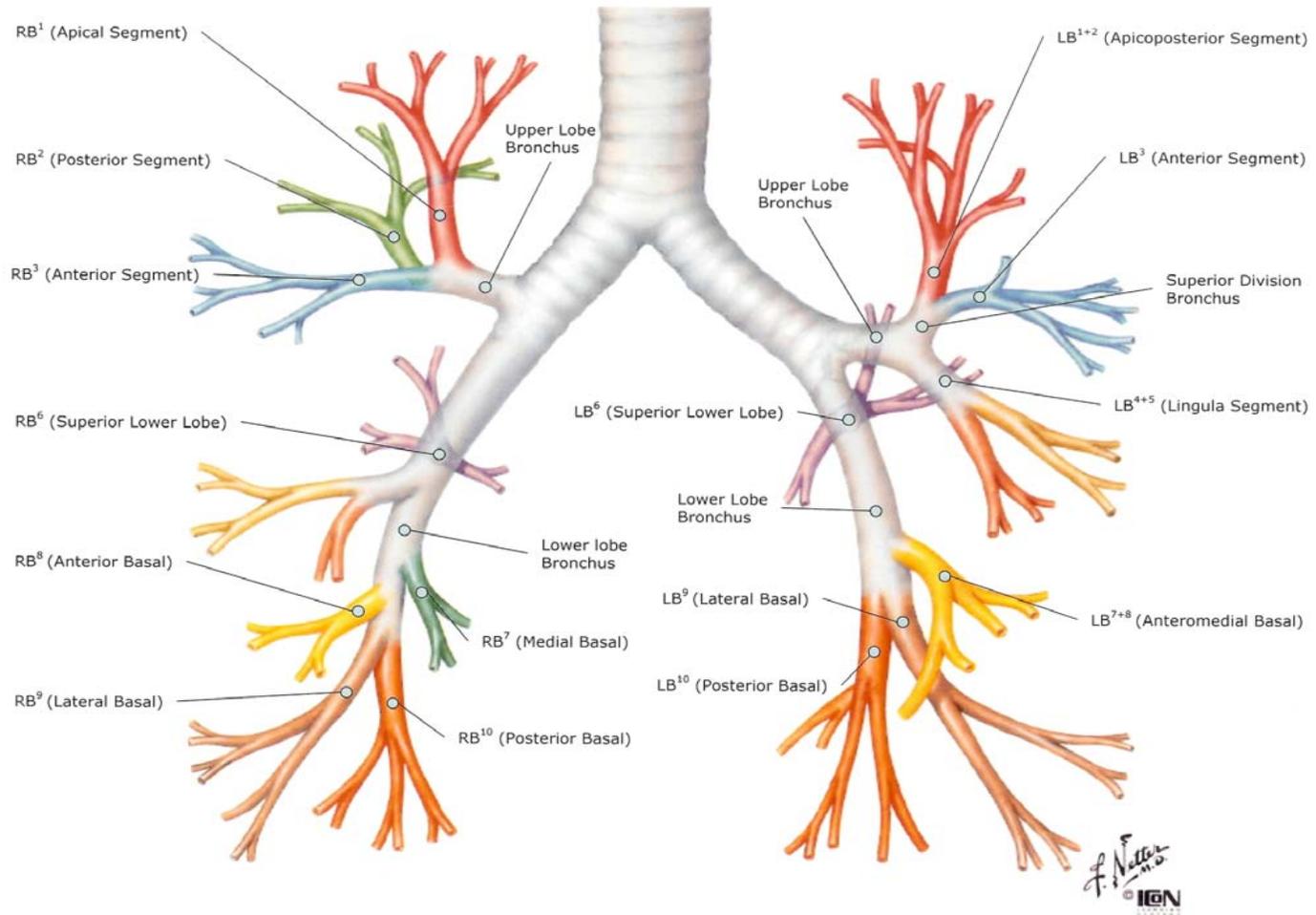
8 – REFERÊNCIAS

1. *Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention:update 2007*. Rev. 2007 ed. [Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service; 2007.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia SeS. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Capítulo I. Definição, epidemiologia, patologia e patogenia. *J Bras Pneumol*. 2002;28(1):S4-S5.
3. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 15 2005;172(2):149-160.
4. Hogg JC. The pathology of asthma. *Apmis*. Oct 1997;105(10):735-745.
5. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J*. Oct 2004;24(4):659-663.
6. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 2000;162(6):2341-2351.
7. Borger P, Tamm M, Black JL, Roth M. Asthma: is it due to an abnormal airway smooth muscle cell? *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 15 2006;174(4):367-372.
8. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol*. Nov 2004;97(5):1946-1953.
9. Zuyderduyn S, Sukkar MB, Fust A, Dhaliwal S, Burgess JK. Treating asthma means treating airway smooth muscle cells. *Eur Respir J*. Aug 2008;32(2):265-274.
10. Antic R, Macklem PT. The influence of clinical factors on site of airway obstruction in asthma. *Am Rev Respir Dis*. Nov 1976;114(5):851-859.
11. Mayse M.L. LM, Rubin A.S. et al. . Clinical pearls for bronchial thermoplasty. *J Bronchol*. 2007;14:115-123.
12. Djukanovic R, Dahl R, Jarjour N, Aalbers R. Safety of biopsies and bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J Suppl*. Mar 1998;26:39S-41S.
13. Bleecker ER, McFadden ER, Jr., Hurd SS, Goldstein RA, Ram JS. Investigative bronchoscopy in subjects with asthma and other obstructive pulmonary diseases. Whether and when. *Chest*. Feb 1992;101(2):297-298.
14. Jarjour NN, Peters SP, Djukanovic R, Calhoun WJ. Investigative use of bronchoscopy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 1998;157(3 Pt 1):692-697.
15. Prakash UB. Advances in bronchoscopic procedures. *Chest*. Nov 1999;116(5):1403-1408.

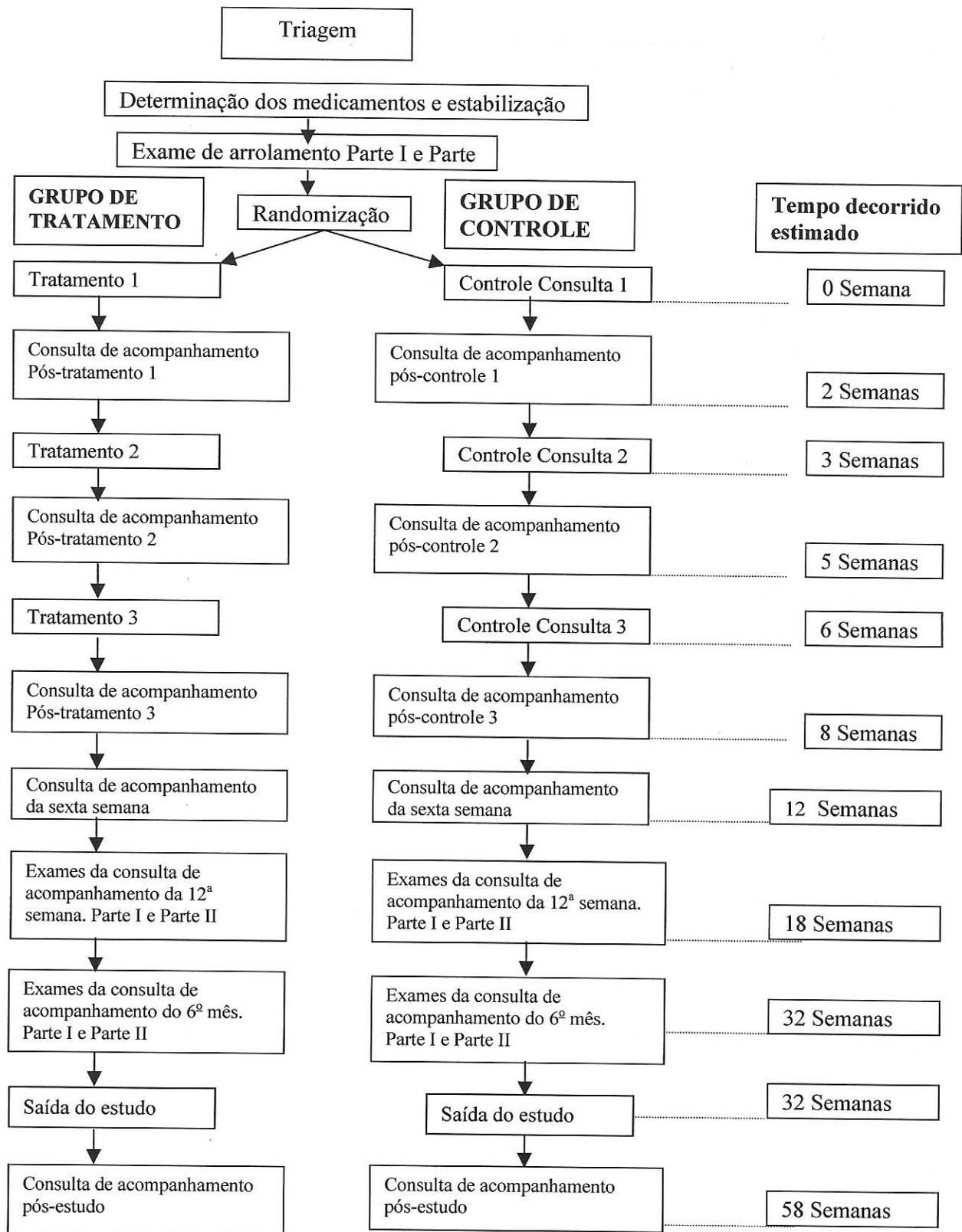
16. Spanevello A, Migliori GB, Satta A, et al. Bronchoalveolar lavage causes decrease in PaO₂, increase in (A-a) gradient value and bronchoconstriction in asthmatics. *Respir Med.* Feb 1998;92(2):191-197.
17. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest.* Jun 2005;127(6):1999-2006.
18. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* May 1 2006;173(9):965-969.
19. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* Mar 29 2007;356(13):1327-1337.
20. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* Dec 15 2007;176(12):1185-1191.
21. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 15;181(2):116-124.
22. Castro M LM, Rubin AS et al. Efficacy of bronchial thermoplasty (BT) in patients with severe asthma: the Air II trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A3644.
23. Cox G. LM, Rubin A. et al Long term safety of bronchial thermoplasty (BT) : 3 year data from multiple studis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A2780.
24. Moore W JM, Calhoun W, M. Castro, F. Chung, S. Erzurum, N. Jarjour, S., Wenzel SP, E. Bleecker and NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP) 2006. Safety of investigative bronchoscopy in severe asthma. *ATS 2006 Annual Meeting.* 2006.

Anexo 1 – Formulário de Marcação de Ativações

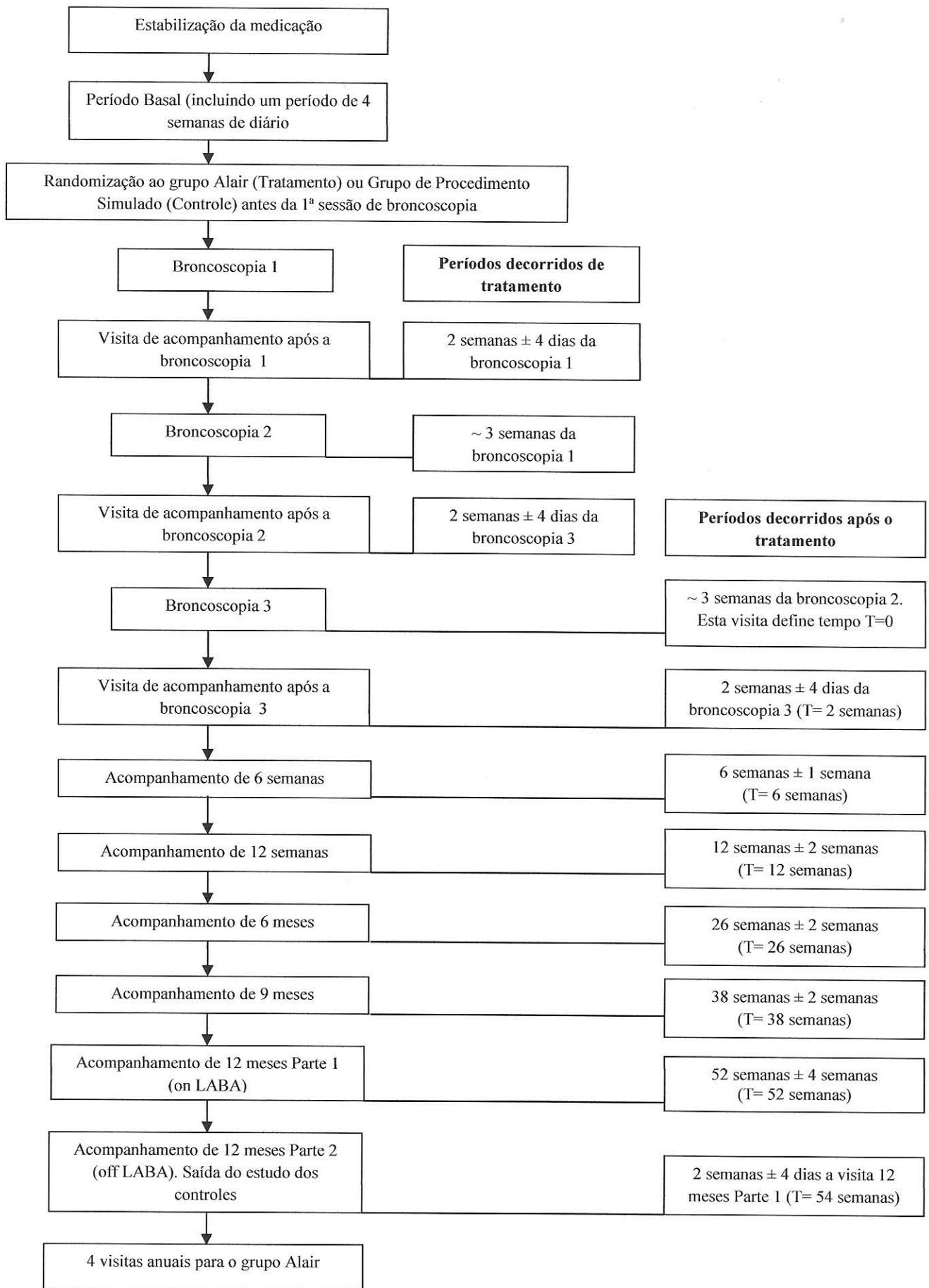
IDENTIFICAÇÃO DOS LOCAIS DE ATIVAÇÃO



Anexo 2 – Fluxograma do Estudo AIR



Anexo 3 – Fluxograma do Estudo AIR2



Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo AIR

INFORMAÇÕES AO PACIENTE E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO : Estudo clínico randomizado e multicêntrico do sistema Alair™ para o tratamento de asma por termoplastia brônquica

PROTOCOLO **Nº: # 0602-20**

PATROCINADOR: Broncus Technologies, Inc.

INVESTIGADOR: **Dr. Adalberto Sperb Rubin**

Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Pavilhão Pereira Filho
Av. Independência, 75 – 1º. andar
Porto Alegre - RS 90035-074

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo de pesquisa para avaliar a segurança e a eficácia de um procedimento novo que usa um aparelho chamado Alair™ Catheter System (Sistema de Cateter). O sistema Alair™ consiste de um pequeno tubo flexível com uma cesta de fio metálico que incha na ponta. O cateter (tubo) é conectado a um gerador de radiofrequência (ondas de rádio parecidas com as do micro ondas) para emitir calor de forma controlada e concentrada nas vias aéreas (passagens de ar nos pulmões). Esse aparelho foi usado com segurança em oito pacientes sem asma, que seriam operados do pulmão para tratamento de câncer. Este teste foi feito na área do pulmão que seria retirada na operação. Antes da cirurgia, o médico examinou com um endoscópio as partes tratadas do pulmão, para observar sua aparência depois do tratamento com o Alair™. A parte das vias aéreas tratadas retiradas na cirurgia foram examinadas ao microscópio. A conclusão desse estudo foi que o sistema Alair™ satisfaz as expectativas de desempenho. Nesses oito pacientes, não houve complicações inesperadas sérias por causa do procedimento.

O aparelho também foi usado com segurança em 16 pacientes asmáticos. Esses pacientes foram tratados com o mesmo aparelho que será usado neste estudo e fizeram vários dos testes que serão usados neste estudo. Não houve complicações inesperadas por causa do uso do aparelho Alair™ nos pacientes que participaram desse estudo, embora alguns deles tenham apresentado sintomas como tosse, chiado e falta de ar nos primeiros dias após o procedimento. Os sintomas sumiram no período de algumas semanas e, na maioria, duraram apenas alguns dias. Esse estudo foi considerado bem-sucedido e estamos prontos para testar esse novo aparelho em um maior número de asmáticos, na esperança de que ele venha a reduzir o nível de espasmos brônquicos (uma parte importante das crises de asma) que você tem. Você foi considerado(a) um(a) candidato(a) para este estudo, pois a sua asma é estável.

Este estudo tratará um máximo de 110 pacientes em 10 a 12 centros no mundo, que participarão do estudo. A participação neste estudo terá a duração de 1 ano e envolverá aproximadamente 22 consultas.

Exames de seleção e recrutamento

Se você decidir participar do estudo, será necessário que você faça alguns exames e testes de triagem. A triagem será feita analisando-se sua história médica, exame físico completo, exames completos de função pulmonar, exames cardíacos em repouso (ECG), radiografias do tórax (se nenhuma tiver sido tirada nos últimos 4 meses), coleta de sangue para exames, por via venosa, testes cutâneos de alergia e um teste de provocação das vias aéreas (os brônquios e suas ramificações) (inalação de cloreto de metacolina). Você também terá de escrever em um diário o

uso de medicamentos, sintomas e as medidas de pico de fluxo expiratório de manhã e de noite (você receberá um medidor para testar a respiração em casa). Se você não tiver feito nenhum exame de sangue ou de pele para testar alergias no último ano, terá de fazê-lo durante a triagem.

Se você é mulher, tem vida sexual ativa e não usa nenhum tipo de método anticoncepcional, pediremos que faça um teste de gravidez nessa visita e em outras visitas durante o estudo, para assegurar que não esteja grávida. Você deve contatar o médico ou pessoal do estudo dentro de 24 horas após descobrir ou suspeitar que você esteja grávida.

Após o término dos exames, seu médico talvez decida mudar sua medicação para asma. Se o médico achar que conseguirá reduzir seus sintomas de asma, trocará sua receita e acompanhará sua evolução para ver se a nova medicação está funcionando. Por outro lado, se o médico achar que os remédios que você está tomando no momento são os melhores para o seu caso, ele não mudará a sua medicação.

Depois disso, pediremos que você faça os Exames de Recrutamento. Os Exames de Recrutamento serão feitos em duas etapas. Na primeira etapa testaremos sua função pulmonar e pediremos que você responda dois questionários. Um dos questionários tem perguntas sobre como você controla a asma; e o outro questionário tem perguntas relacionadas de como a asma afeta a sua qualidade de vida.

Na segunda etapa dos Exames de Recrutamento, seu médico pedirá que você pare de usar broncodilatadores de ação prolongada por duas semanas. Durante esse período de duas semanas, o médico receitará um broncodilatador de curta duração, para você usar sempre que tiver sintomas de asma. Ao final do período de duas semanas, testaremos sua função pulmonar e realizaremos mais um exame de provocação das vias aéreas. Pediremos que responda o mesmo Questionário de Qualidade de Vida e o Questionário de Controle da Asma, da mesma forma que o fez na primeira etapa dos Exames de Recrutamento. Após os Exames de Recrutamento, seu médico pedirá que você volte a tomar o broncodilatador de ação prolongada novamente.

Randomização

Se você estiver dentro dos critérios do estudo e decidir participar, você será incluído(a) em um dos grupos do estudo: Grupo de Controle ou Grupo de Tratamento. A escolha de um grupo ou outro será feita ao acaso. Todos os participantes têm chances iguais de entrarem tanto no Grupo de Tratamento quanto no Grupo de Controle.

Grupo de Controle

Se você for incluído(a) no Grupo de Controle, você continuará a tomar os medicamentos receitados e a registrar tudo no diário. Seu médico pedirá que compareça a seis consultas durante os próximos 2 meses. Em três dessas consultas, o seu médico receitará medicamentos (esteróides: medicação como a cortisona orais por 2 dias) para que você receba os mesmos medicamentos que o Grupo de Tratamento. Após essas seis consultas, serão realizados exames de acompanhamento na 6ª semana, na 12ª semana, e 6 meses após a 5ª consulta. Esses exames de acompanhamento serão os mesmos dos pacientes do Grupo de Tratamento.

Grupo de Tratamento

Se você for incluído(a) no Grupo de Tratamento, um dia antes do tratamento, você começará a tomar corticóides em altas doses, para diminuir os possíveis efeitos colaterais do tratamento. Isso é normal para fazer broncoscopia. Esse procedimento será feito em sala de cirurgia, se for

administrada anestesia geral, ou na sala de broncoscopia. No dia do tratamento, você receberá anestesia geral (para fazê-lo(a) dormir) ou medicamentos para deixá-lo(a) sonolento(a), mas capaz de seguir as ordens dadas. Isso vai depender do que o médico do estudo considerar clinicamente melhor. O seu médico ou os assistentes introduzirão um broncoscópio (tubo fino com uma luzinha) nos seus pulmões. O médico introduzirá um cateter Alair™, através do broncoscópio, na área dos pulmões a ser tratada (esse cateter é muito semelhante a outros aparelhos usados nos pulmões para outros propósitos). Quando o cateter estiver no lugar, a cesta na ponta do cateter será expandida para que se ajuste comodamente nas vias aéreas. A cesta será então aquecida por no máximo 10 segundos à temperatura de 65°C, em diversos pontos das vias aéreas. Cada sessão de tratamento terá duração de no máximo 60 minutos. Podem ser necessárias até três sessões em dias diferentes para tratar todas as vias aéreas visadas nos pulmões. Você vai ser monitorado por no mínimo 4 horas após o procedimento antes de ir para casa. Se for necessário, providenciaremos mais tratamentos (respiratórios, medicamentos, oxigênio, etc.) e a monitorização constante pela equipe do hospital durante e após o tratamento, até aproximadamente às 16:00 horas desse dia ou internação para que você possa ser observado(a) durante a noite.

Você deve chamar o seu médico ou o coordenador do estudo a qualquer momento durante o estudo, se sentir que os sintomas da asma piorarem. Além disso, no primeiro e no sétimo dias após o tratamento, o coordenador do estudo ou um dos médicos do estudo entrará em contato com você para saber como você está se sentindo e para marcar as datas dos exames de acompanhamento. O exame de acompanhamento será realizado aproximadamente duas semanas após o tratamento. Essas consultas de acompanhamento incluem exame físico, uma análise do seu diário, oximetria de pulso (colocação de sonda não invasiva no dedo) para verificar a quantidade de oxigênio no sangue, e um breve teste respiratório para examinar a função pulmonar. Se o seu médico desejar uma avaliação mais completa, mais testes poderão ser realizados. Se o médico estiver satisfeito com os resultados do exame, nesta visita de acompanhamento após o tratamento, você estará pronto para continuar com a próxima sessão do tratamento.

Exames de acompanhamento para o Grupo de Tratamento e para o Grupo de Controle.

Se você fizer parte do Grupo de Tratamento, serão realizados exames adicionais de acompanhamento na 6ª. semana, na 12ª. semana, e 6 meses após o tratamento final.

Se você fizer parte do Grupo de Controle, serão realizados exames de acompanhamento adicionais na 6ª. semana, na 12ª. semana, e 6 meses após a 5ª. consulta depois da randomização. Você deverá retornar para uma consulta com o médico 12 meses após o tratamento final.

As consultas de acompanhamento realizadas depois de 6 semanas incluem exame físico, uma análise do seu diário, oximetria de pulso para verificar a quantidade de oxigênio no sangue, e um breve teste respiratório para examinar a função pulmonar. Você terá de responder novamente os Questionários de Qualidade de Vida e de Controle da Asma.

A consulta de acompanhamento da 12ª semana será feita em duas partes, do mesmo jeito que o Exame de Recrutamento que você fez antes de ser designado para um dos grupos. A primeira parte dos exames da 12ª semana consistirá nos mesmos exames realizados na consulta de acompanhamento na 6ª semana. Quando essa primeira parte dos exames terminar, seu médico pedirá para você parar de tomar o broncodilatador de ação prolongada por duas semanas. Durante esse período de duas semanas você usará o broncodilatador de curta duração, quando necessário, para aliviar os sintomas de asma. Ao final desse período de duas semanas testaremos a função pulmonar, e realizaremos outro exame de provocação das vias aéreas. Você terá de responder novamente o Questionário de Qualidade de Vida e o Questionário de Controle da Asma. Depois desses dois exames, você continuará a usar o broncodilatador de curta duração, conforme

necessário, sem usar o broncodilatador de ação prolongada.

Após terminar os exames na 12ª semana, seu médico o(a) orientará a telefonar para o consultório se os sintomas de asma piorarem, ou se o Pico de Fluxo Expiratório cair mais de 30% abaixo da sua média. Seu médico ou o coordenador do estudo dará explicações detalhadas sobre isso na consulta na 12ª semana de acompanhamento. Se os seus sintomas piorarem, o médico poderá determinar que você comece a tomar o broncodilatador de ação prolongada novamente.

A consulta de acompanhamento de 6 meses inclui os mesmos exames da consulta feita na 12ª semana. Se sua asma tiver se estabilizado sem o uso de broncodilatador de ação prolongada, você não precisará fazer a primeira parte desse exames.

Finalmente, 12 meses após o último tratamento, pediremos que você compareça ao consultório do médico para fazer um exame físico, uma análise dos sintomas e um último teste de função pulmonar.

Benefícios

É possível que você não se beneficie desse tratamento ou que os benefícios apresentados sejam temporários. Não há nenhuma garantia quanto aos resultados. No entanto, a sua participação neste estudo nos ajudará a desenvolver novos aparelhos para o tratamento da asma.

Um benefício comprovado de sua participação neste estudo é a possibilidade de aprendermos mais sobre a sua doença, com base nos exames feitos durante o estudo. Além disso, você ficará mais informado sobre a monitorização da sua doença, já que isso é necessário durante a participação no estudo. A Broncus Technologies Inc., patrocinadora do estudo, pagará todas as despesas médicas relacionadas à participação no estudo, que não estão nas despesas normais do seu tratamento.

Qualquer informação nova descoberta no estudo, que possa afetar o seu estado ou influenciar a sua vontade de continuar a participar do estudo será informada a você através de seu médico.

Possíveis Riscos / Desconfortos

Embora não tenhamos conhecimento de todos os riscos, a participação neste estudo pode envolver os seguintes riscos:

(1) O procedimento com broncoscópia apresenta risco de febre, hemorragia, espasmos, irregularidade no batimento cardíaco, falta de ar, infecção ou pneumonia. Como pode acontecer com qualquer aparelho inserido nos pulmões, o broncoscópia pode perfurar as vias aéreas. Se esse evento bastante improvável ocorrer, você receberá tratamento adequado para esse problema.

Também é possível que você tenha tosse após o tratamento e que esta tosse seja acompanhada de muco cor-de-rosa (com um pouco de sangue). Se isso ocorrer, você deverá contatar um dos médicos do estudo ou o coordenador do estudo. Esses riscos são conhecidos para qualquer pessoa que faça uma broncoscopia.

(2) O tratamento com o cateter Alair™ envolve o uso de energia de radiofrequência (ondas de rádio) e requer a colocação de um eletrodo em algum lugar do corpo, provavelmente na parte inferior das costas. O uso da energia de maneira segura requer a colocação correta do eletrodo.

O uso da energia de radiofrequência para aquecer as vias aéreas pulmonares pode resultar em lesão em outros tecidos próximos. Como a temperatura do cateter será monitorizada

atentamente durante todo o procedimento, não é provável que isso aconteça. As experiências com animais e os estudos em seres humanos demonstraram que as mudanças no pulmão que ocorrem como reação ao aquecimento limitam-se a uma pequena área e, portanto, não se prevê nenhum efeito significativo em qualquer outra parte do pulmão fora das vias aéreas que estiverem sendo tratadas.

O uso de energia de radiofrequência em vias aéreas que contêm alto teor de oxigênio (concentrações muito mais altas do que as do ar que se respira normalmente) apresenta uma remota possibilidade de provocar incêndio. Para minimizar esse risco que é teórico, a quantidade de oxigênio nos pulmões durante o tratamento é mantida em um nível considerado seguro.

Você não deve participar deste estudo se for portador(a) de marcapasso cardíaco ou de desfibrilador interno ou externo.

- (3) Embora seja muito improvável acontecer com você, as suas vias aéreas podem responder ao tratamento térmico acumulando muco em excesso ou formando uma cicatriz, que começa a obstruir as vias aéreas. Espera-se que você venha a expelir o muco excessivo pela tosse. Se você desenvolver muco em excesso, há risco de que ocorra infecção. Em experiências realizadas com animais, não se constatou fechamento das vias aéreas causado por cicatriz como reação a este tratamento. Como orientação, pedimos que você entre em contato com o pesquisador ou coordenador do estudo, caso ocorra dificuldade na respiração ou qualquer outro problema médico no decorrer do estudo.
- (4) Existe a possibilidade de que você apresente uma diminuição temporária da quantidade de oxigênio sanguíneo depois do tratamento. Devido a essa possibilidade, os participantes serão rigorosamente monitorizados imediatamente após o tratamento, e poderá haver a necessidade de medicação (esteróides) para diminuir os possíveis efeitos colaterais, assim como fornecimento de oxigênio suplementar.. Pedimos que você entre em contato com o pesquisador ou coordenador do estudo caso ocorra dificuldade na respiração ou qualquer outro problema médico no decorrer do estudo.
- (5) Como parte deste estudo, são requeridos diversos exames (comumente realizados em pacientes), sendo que eles apresentam os seguintes riscos:
Os riscos de coleta de sangue (exames de sangue venoso ou arterial) incluem dor passageira, desconforto causado pela picada da agulha e/ou dor, vermelhidão ou hematoma no local, sangramento, e raramente, desmaio e tontura. As artérias são mais sensíveis que as veias e não podem ser vistas diretamente quando da inserção da agulha, portanto, a coleta de sangue arterial pode ser mais dolorida que a coleta de sangue venoso. Há ainda a rara possibilidade de infecção ligada a procedimentos em que uma agulha é introduzida na pele.
Testes de função pulmonar são testes de respiração. São procedimentos de baixo risco associado; no entanto, as vezes, podem causar uma leve sensação dolorosa nos músculos da respiração, devido ao esforço envolvido. Algumas pessoas sentem vertigem ao fazer o teste de respiração, mas normalmente essas sensações são temporárias.
Haverá ainda certa exposição a radiação resultante das radiografias necessárias. As doses de radiação usadas são tão pequenas que o risco é difícil de ser avaliado. A quantidade de radiação usada será mantida nos níveis mínimos requeridos para completar o exame.
Se você for submetido(a) a testes de alergia cutâneos, haverá uma pequena chance (aproximadamente 1 em 10.000) de que venha a apresentar reação alérgica severa aos alérgenos colocados na sua pele. Você poderá apresentar irritação ou coceira no local onde os alérgenos foram aplicados na pele, mas esses efeitos normalmente desaparecem sem necessidade de tratamento.

- (6) O cloreto de metacolina inalado pode causar dor de cabeça, irritação na garganta, tontura, coceira e em casos raros, angústia respiratória. O teste de provocação com metacolina é efetuado freqüentemente em participantes com asma leve a moderada. Na eventualidade improvável de angústia respiratória severa, medicamentos e equipamentos para tratamento desta condição estarão disponíveis para assegurar que o procedimento seja executado de maneira segura.
- (7) Os riscos da anestesia geral dependem dos agentes e/ou gases usados. Os riscos da anestesia geral (se esta for administrada) incluem dor pós-operatória, náusea e vômito, tontura, sonolência, tremores, toxicidade hepática e/ou eventos cardiovasculares. Há também riscos relacionados à colocação e retirada do tubo na garganta, para ventilar os pulmões durante a anestesia geral. Os riscos associados com o tubo são tosse, queda da concentração de oxigênio sanguíneo, broncoespasmo e obstrução das vias aéreas. Devido à natureza sofisticada da anestesia geral, profissionais treinados com vasta experiência e preparo, acostumados a esse tipo de procedimento, estarão encarregados dessa área durante todo o curso do procedimento do tratamento.
- (8) Os riscos da utilização de medicamentos anestésicos para sedação consciente (se esta for administrada) incluem, mas não se limitam a sonolência, fala arrastada, tremores, fadiga, hipotensão, bradicardia, ansiedade, confusão, tontura, broncoespasmos e depressão respiratória. Profissionais treinados, com ampla experiência e preparo, administrarão esses medicamentos e serão responsáveis pelos cuidados dos participantes durante todo o curso do procedimento do tratamento.
- (9) Altas doses de corticóides poderão ser administradas aos participantes durante o curso do estudo, para minimizar possíveis efeitos colaterais. Todas as substâncias farmacêuticas apresentam efeitos colaterais. Corticóides são conhecidos por apresentarem uma série de efeitos colaterais. No entanto, são usados rotineiramente para controlar/tratar a asma.
- (10) Nem todos os riscos apresentados aos participantes, quer sejam riscos a longo ou a curto prazo, são totalmente conhecidos. Um risco potencial a curto prazo, que não foi observado em estudos anteriores com seres humanos, é a redução severa da concentração de oxigênio nos pulmões, que torna seu organismo incapaz de manter a oxigenação necessária (insuficiência respiratória aguda). Se o oxigênio suplementar administrado através de tubo colocado nas narinas ou através de máscara não for suficiente para manter a oxigenação, poderá haver necessidade de se introduzir um tubo pelo nariz ou pela boca, diretamente na traquéia. Esse tubo é ligado a um aparelho respiratório, para suprir o oxigênio necessário para todo o organismo. Diversos riscos que não foram observados em estudos anteriores realizados com seres humanos podem ocorrer a qualquer momento após o tratamento do estudo. Um dos riscos é a fibrose que pode se desenvolver nas vias aéreas, e que reduz significativamente o tamanho das passagens respiratórias (estenose brônquica). Também pode ocorrer retenção persistente de secreções ou muco, devido ao alargamento anormal das vias aéreas (bronquiectasia), o que pode levar a um aumento da incidência de infecção, pois a tosse normal não é capaz de eliminar essas secreções ou muco dos pulmões.
- (11) Como você sofre de asma, os procedimentos pulmonares a que terá de se submeter (inclusive a broncoscopia, por si só) podem provocar broncoespasmos severos, que constituem risco à vida do participante. No entanto, todos os cuidados serão tomados para minimizar possíveis riscos.

Confidencialidade

Os pacientes inscritos neste estudo têm direito à confidencialidade. Os relatórios da pesquisa serão codificados e separados ou desvinculados dos nomes dos participantes. Desta forma, sua identidade será protegida, mantendo seu anonimato.

A agência Regulatória local, Comitê de Ética, United States Food and Drug Administration (FDA), o hospital e representantes do patrocinador do estudo, Broncus Technologies, Inc., podem ter acesso aos registros da pesquisa e registros médicos relacionados a este estudo. A privacidade individual será protegida usando-se a coleta de dados e procedimentos de segurança para evitar divulgação inadvertida.

Custos / Reembolso

Todas as despesas médicas associadas ao estudo, além das despesas normais de tratamento, serão pagas pela Broncus Technologies, Inc.

Se ocorrer algum problema diretamente relacionado com a participação no estudo, todo o tratamento médico necessário estará disponível sem custo nenhum para o participante. Os participantes não recebem geralmente nenhuma remuneração pela perda de dias de trabalho, por invalidez ou por desconforto devido a lesões. Mas isso não constitui desistência dos seus direitos segundo a lei.

Você receberá reembolsado pelas despesas de transporte e refeições relacionados a sua participação no estudo.

Participação Voluntária

Sua participação neste estudo é completamente voluntária. Você pode decidir não participar ou interromper sua participação no estudo a qualquer momento sem penalidade nenhuma ou perda de cuidado médico

Você será informado de quaisquer descobertas significativas reconhecidas durante o progresso do estudo que possam influir em sua disposição de continuar a participar do estudo.

O Investigador também poderá tomar a decisão de interromper sua participação no estudo a qualquer momento se ele sentir que assim seja necessário. Ou o estudo pode ser terminado por decisão do patrocinador ou porque sejam observados efeitos adversos inaceitáveis à sua segurança.

Seu médico está disposto a discutir com você os benefícios e efeitos colaterais de tratamentos alternativos para asma, caso você não queira participar deste estudo experimental.

Perguntas/Preocupações

Se você tiver alguma pergunta ou preocupação relacionada ao estudo, ou algum problema de respiração ou qualquer outro problema médico durante o período de duas semanas após o tratamento broncoscópico, por favor, entre em contato, a qualquer momento, com Dr. Adalberto Rubin no telefone 51. 3221-3508.

Se você tiver alguma pergunta sobre os seus direitos como participante em uma pesquisa, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no telefone 51.3214-8571

Consentimento

Declaro que recebi, li cuidadosamente e compreendi as informações para o paciente acima sobre o tratamento no qual irei participar (ou ele foi lido para mim com tempo adicional suficiente para que eu mesmo o lesse). Eu tive a oportunidade de conversar com meu médico, e eu fui informado mais uma vez em detalhes sobre o objetivo, procedimento e possíveis riscos da participação neste estudo. As explicações foram feitas a meu contento. Toda a linguagem técnica usada na descrição deste estudo de pesquisa foi explicada para mim.

Eu concordo em fornecer meus dados pessoais em caráter confidencial para propósitos da pesquisa ou regulatórios, para agentes ou representantes do patrocinador, o FDA e Comitê de Ética.

Eu estou participando voluntariamente neste tratamento de estudo. Eu estou ciente que eu posso recusar participar e posso retirar minha permissão de participação neste tratamento de estudo a qualquer momento. Minha recusa ou desistência não trará qualquer malefício sobre meu tratamento médico contínuo nem resultará em qualquer penalidade ou perda de benefícios para os quais eu tenho direito.

Eu entendo que receberei uma cópia assinada e datada deste formulário de Consentimento.

Eu, abaixo assinado, concordo em participar neste estudo clínico

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente

Data

Nome da Pessoa que obteve o Consentimento

Assinatura da Pessoa que obteve o Consentimento

Data

Se não foi o Investigador que obteve o Consentimento:

Assinatura do Investigador

Data

Anexo 5 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo AIR2

Protocolo #04-02: Segurança e Eficácia do Sistema Alair® para o Tratamento de Asma: Estudo Clínico Multicêntrico Randomizado (Estudo Clínico de Pesquisa de Intervenção na Asma (AIR) 2)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Histórico e Objetivo

Você está sendo convidado a participar num estudo de pesquisa para avaliar a segurança e efetividade de um novo procedimento que usa um aparelho chamado Alair® System (Sistema Alair®) para o tratamento da asma. O procedimento é chamado Termoplastia Bronquial e é feito com o Sistema Alair. O Sistema Alair consiste de um tubo fino e flexível (cateter) com uma cesta metálica que se expande na ponta, e uma fonte de força que fornece energia (radiofrequência- ondas de rádio que são como microondas). Durante o procedimento, um pequeno tubo flexível chamado broncoscópio, que permite que o médico alcance e veja o interior de seus pulmões, é passado através de seu nariz ou boca. O cateter é conectado à fonte de força e passado pelo broncoscópio até os pulmões e usado para emitir calor de forma controlada e focalizada para as vias aéreas em seus pulmões. O calor que é aplicado aos pulmões resulta numa redução da quantidade de músculos nas vias aéreas dos pulmões, e assim evita que as vias aéreas se fechem durante uma crise de asma.

Você não pode participar neste estudo se você tem um marca passo cardíaco ou desfibrilador interno ou externo por causa do uso de radiofrequência.

O aparelho tem sido testado em pacientes com asma em três estudos clínicos.

- Um Estudo feito no Canadá com 16 pacientes com asma estável. Todos os 16 pacientes estavam bem 2 anos após seu procedimento de tratamento.
- AIR Trial: Atualmente acontecendo no Canadá, Dinamarca, Reino Unido e Brasil, no qual 108 pacientes com asma de moderada a severa foram incluídos. Neste estudo, cerca de metade dos pacientes foram tratados com o Sistema Alair (Grupo Tratamento) enquanto a outra metade (Grupo Controle) usou somente sua medicação para asma. O estudo ainda não terminou.
- RISA Trial: Atualmente acontecendo no Canadá, Reino Unido e Brasil, no qual 32 pacientes com asma severa foram incluídos. Neste estudo, 15 pacientes foram tratados com o Sistema Alair (Grupo Tratamento) enquanto os outros 17 pacientes (Grupo Controle) usaram somente sua medicação de asma. O estudo ainda não terminou.

Estamos agora prontos para testar este aparelho num número maior de pacientes com asma. Você é um candidato para este estudo porque você tem asma sintomática e atualmente toma medicação para controlar sua asma.

Este estudo de pesquisa é duplo-cego (nem você ou o médico que seguirá seu progresso no estudo saberão se você recebeu o tratamento com o Sistema Alair ou não) em que serão tratados entre 225 e 600 pacientes em até 35 centros no mundo. No Brasil haverá aproximadamente 50 pacientes participando deste estudo. Sua participação neste estudo durará pelo menos 1 ano e envolverá pelo menos 12 visitas ao consultório do médico para fazer vários testes. Mas, se você for tratado com o Sistema Alair você será visto em visitas de segurança anuais pós estudo por mais 4 anos além do ano de estudo de modo que os

pacientes possam ser monitorados para segurança a longo prazo. Assim, dependendo de você estar no grupo de tratamento ou no de controle deste estudo, sua participação pode durar por 5 anos.

Período Basal

Se você decidir participar neste estudo e não mudou sua medicação para asma por pelo menos 4 semanas, você vai começar um Diário no qual você registrará seus sintomas de asma, uso de medicação para asma, medir e registrar seu pico de fluxo expiratório matinal e noturno.

Durante este período inicial de 5 semanas no qual você está usando o Diário, você será solicitado a fornecer o histórico de seus sintomas de asma, crises e medicações, fazer um exame físico, medida de volume pulmonar, testes de função pulmonar, testar seu coração em repouso (ECG), raio-X de tórax (se não tiver sido feito nos últimos 4 meses), tomografia, exame de sangue e um teste de broncoprovocação das vias aéreas (inalando cloreto de metacolina). Se você não tiver feito um exame de sangue ou teste na pele para alergias no último ano, este teste também será pedido. Você também vai completar um questionário que lhe pergunta como sua asma afeta sua qualidade de vida.

Se você for do sexo feminino em idade que pode engravidar, você fará teste de gravidez neste momento, e em outras visitas durante o estudo. Se você estiver grávida antes de seu primeiro tratamento, você deverá sair do estudo. Se você ficar grávida após seu primeiro tratamento, não fará mais nenhum tratamento nem os testes de broncoprovocação das vias aéreas durante sua gravidez, mas continuará a fazer visitas pelo estudo para saber como sua asma está.

Randomização

Se você tiver todos os requisitos para o estudo e decidir tomar parte nele, você entrará no Grupo de Tratamento ou no Grupo Controle. Essa escolha de grupo (seja o Grupo de Tratamento ou o Grupo Controle) será feita no tempo de seu primeiro procedimento, por sorteio. Você tem 2 chances em 3 de entrar no grupo de Tratamento e 1 em 3 de entrar no Grupo Controle.

Procedimentos do Estudo

Se você entrar no Grupo de Tratamento você receberá tratamento com o Sistema Alair quando tiver a sua broncoscopia. Se você entrou no Grupo Controle, você não será tratado com o Sistema Alair quando tiver a sua broncoscopia, mas um broncoscópio será colocado no seu pulmão. Não lhe dirão em qual dos grupos você entrou, de modo que você não saberá se você foi tratado com o Sistema Alair ou não. Haverá um total de três procedimentos. Você fará exatamente os mesmos testes e procedimentos durante o período de estudo, esteja você no Grupo de Tratamento ou no Grupo Controle deste estudo. Os procedimentos estão descritos abaixo.

- **Preparação para Broncoscopia**

Antes de cada procedimento, você receberá 50 mg em comprimidos de corticóide oral (prednisona ou prednisolona) por 5 dias. Você deverá tomar um comprimido durante os 3 dias antes de seu procedimento, um comprimido no dia do procedimento e um comprimido um dia depois do procedimento a fim de evitar ou diminuir efeitos secundários potenciais do procedimento. O procedimento será feito na sala de broncoscopia. No dia de seu procedimento, você receberá medicação que induzirá sonolência, mas você ainda poderá seguir instruções – isto é chamado sedação consciente.

- **Broncoscopia**

Seu médico e/ou assistentes colocarão um broncoscópio (um tubo fino e flexível com uma fonte de luz) através de seu nariz ou boca nos seus pulmões.

- Se você está no Grupo de Tratamento, o doutor então colocará o Cateter Alair através do broncoscópio na área de seus pulmões a ser tratada (este cateter é muito parecido a outros aparelhos usados nos pulmões para diferentes propósitos). Quando o cateter estiver no lugar, a cesta na ponta dele será aberta de modo a encaixar-se nas vias aéreas. A cesta será aquecida por até 10 segundos a uma temperatura de 65°C em vários pontos de suas vias aéreas. O procedimento completo leva tipicamente entre 20 e 40 minutos.
- Se você está no Grupo de Controle, o doutor colocará o broncoscópio nas diferentes vias aéreas nos seus pulmões para ver como estão, mas você não receberá qualquer tratamento deste cateter. Um cateter Alair será colocado no broncoscópio e o broncoscópio será guiado para as mesmas áreas de seus pulmões como se você estivesse no Grupo de Tratamento, mas energia não será aplicada. O procedimento completo dura tipicamente entre 20 a 40 minutos.

Quando o procedimento estiver completo, o cateter e o broncoscópio serão removidos.

Você será despertado gradualmente da sedação consciente e será transferido para a área de observação antes da alta. Você fará 3 procedimentos de broncoscopia separados por 3 semanas cada. Durante cada um dos procedimentos uma parte diferente do pulmão será tratada.

- **Observações Pós-broncoscopia**

Você será monitorado cuidadosamente durante o procedimento e por no mínimo 4 horas após o procedimento, pelo pessoal do hospital. Se precisar você receberá tratamento (tratamentos para respiração, medicações, oxigênio, etc.) após o procedimento. Ao final deste tempo, se sua respiração, ritmo cardíaco, pressão arterial e nível de oxigênio no sangue estiverem perto dos níveis normais, você poderá ir para casa. Entretanto, se estes valores não retornarem ao normal ou se você está sentindo outras dificuldades, você poderá ficar internado no hospital para monitoração adicional durante a noite.

Você será instruído a ligar para seu médico ou o coordenador do estudo a qualquer hora durante o estudo se sentir que seus sintomas de asma pioram. Além disso, no primeiro, segundo e sétimo dias após cada procedimento, o pessoal do estudo vai contatá-lo para verificar como você está e dar-lhe as datas da sua visita de retorno. Visitas de retorno serão feitas aproximadamente duas semanas após cada procedimento. A cada uma dessas visitas será feito o seguinte: exame físico, revisão dos seus sintomas de asma, nível de oxigênio no sangue (registrado com um aparelho não-invasivo em seu dedo) e um breve teste de respiração para verificar as funções do seu pulmão. Procedimentos adicionais podem ser necessários se o doutor desejar mais avaliações. Se ele estiver satisfeito com os resultados dos seus exames de duas semanas após o procedimento, você estará pronto para continuar com o próximo procedimento que será então, marcado.

- **Visitas de retorno**

Visitas adicionais de retorno serão feitas a 6 semanas, 12 semanas, 6 meses e um ano

após seu terceiro e último procedimento.

A visita de retorno de 6 semanas incluirá: exame físico, revisão de seus sintomas de asma, testes de função pulmonar e registro de eventos adversos desde o último contacto com a equipe do estudo. Para fazer o teste de função pulmonar será pedido que você pare de tomar seu broncodilatador (β_2 -agonista) de longa duração por 24 horas antes do teste e seu broncodilatador de curta ação por 6 horas antes do teste. Durante este tempo, você será instruído a chamar seu médico ou o coordenador do estudo se sentir que seus sintomas de asma pioram. Ao final deste exame, você recomeça o Diário.

A visita de retorno de 12 semanas terá os mesmos testes que a visita de 6 semanas descrita acima mais revisão de seu Diário. Para fazer o teste de função pulmonar será pedido que você pare de tomar seu broncodilatador de longa duração por 24 horas antes do teste e seu broncodilatador de curta ação por 6 horas antes do teste como na visita anterior. Além disso, se você for do sexo feminino em idade que pode engravidar, fará um teste de gravidez. Se o teste for negativo, um teste de broncoprovocação será feito um dia após o teste de função pulmonar, enquanto você ainda está sem tomar seu broncodilatador de longa duração. O teste de broncoprovocação não será feito neste momento se seu teste de gravidez der positivo. Você também completará um questionário relativo à Qualidade de Vida com Asma.

Após terminar seus testes de 12 semanas seu médico o instruirá para chamar o consultório se os sintomas de sua asma piorem ou se tiver uma crise de asma. Seu médico ou o coordenador de estudo explicará isto em detalhe durante a visita de retorno de 12 semanas. Durante o período após a visita de 12 semanas o médico ou o coordenador de estudo o contatará uma vez por mês ao menos para verificar como você está e registrar quaisquer eventos adversos que tenha sentido. Você também vai para de preencher seu Diário após a visita de 12 semanas, mas vai recomeçar o Diário 4 semanas **antes** da visita de 6 meses. Será marcada uma visita para você ir ao consultório 4 semanas antes da visita de 6 meses. Nela você receberá instruções detalhadas em como completar seu Diário.

A visita de retorno de 6 meses terá os mesmos testes da visita de 12 semanas descrita acima e o questionário de Qualidade de Vida. Os mesmos procedimentos para fazer os testes de função pulmonar serão usados com relação aos seus β_2 -agonistas (broncodilatadores).

Após terminar seus testes de 6 meses seu médico o instruirá a telefonar para seu consultório se seus sintomas de asma piorem ou se tiver uma crise de asma. Seu médico ou o coordenador de estudo explicará isto a você em detalhe durante a visita de retorno de 6 meses. Durante o período após a visita de 6 meses seu doutor ou o coordenador do estudo vai contatá-lo ao menos uma vez por mês para verificar como você está e registrar quaisquer eventos adversos que tenha sentido. Você também vai para de preencher seu Diário após a visita de 6 meses, mas vai recomeçar o Diário 4 semanas **antes** da visita de 12 meses. Será marcada uma visita para você ir ao consultório 4 semanas antes da visita de 12 meses. Nela você receberá instruções detalhadas em como completar seu Diário

A visita de retorno de 12 meses será feita em duas partes. A primeira parte incluirá todos os testes e o questionário de Qualidade de vida da visita anterior e uma tomografia. O mesmo procedimento com relação ao seus β_2 -agonistas (broncodilatadores) para fazer o teste de função pulmonar será pedido e um teste de gravidez será feito se você for do sexo feminino em idade que pode engravidar. O teste de broncoprovocação e a tomografia não serão feitas se o teste de gravidez for positivo.

Após completar os testes da parte 1 da visita de 12 meses, se pedirá que você fique sem seu

ID do paciente # -04-02-

broncodilatador de longa duração por um período de 2 semanas e então voltar para fazer a Parte 2 da visita. Os testes feitos neste momento incluirão: exame físico, revisão de seus sintomas de asma, revisão de seu Diário, testes de função pulmonar e registro de eventos adversos desde o último contacto com a equipe do estudo. Você também vai completar um questionário relacionado com sua Qualidade de Vida com Asma.

Se você tiver sido incluído no Grupo Controle, sua participação no estudo terminará neste momento e você sairá do estudo. O médico do estudo vai então lhe dizer em que Grupo você estava.

Se você tiver sido incluído no Grupo de Tratamento, se pedirá que você venha para uma visita anual de seguimento de segurança pós-estudo por um total de mais 4 anos.

Cada visita anual de retorno para segurança pós-estudo incluirá exame físico, revisão de sintomas de asma, teste de função pulmonar e registro de eventos adversos desde o último contacto com a equipe do estudo. A fim de fazer o teste de função pulmonar será pedido que você pare de tomar seu broncodilatador de longa duração por 24 horas antes do teste e seu broncodilatador de curta ação por 6 horas antes do teste. Você também fará uma tomografia no terceiro e quinto anos após o tratamento com Alair (se não estiver grávida). Após os exames do quinto ano após o Tratamento Alair, sua participação no estudo estará completa e você sairá do estudo.

Benefícios

É possível que você não receba benefício algum deste tratamento ou que qualquer benefício que tenha seja temporário. Não há garantias sobre qualquer resultado. Entretanto, sua participação neste estudo nos ajudará a desenvolver novos dispositivos para o tratamento da asma. Baseados nos resultados dos estudos anteriores, há possibilidade de que você tenha um aumento dos valores do seu pico de fluxo expiratório e um aumento do número de dias sem sintomas de asma, como resultado do tratamento com o Alair. No final do estudo, você pode ter uma redução da quantidade de medicação que você toma todos os dias para controlar sua asma. É possível que este tratamento possa reduzir o número e /ou a severidade das crises de asma que você tenha. Não se espera que pacientes randomizados para o Grupo Controle tenham algum benefício dos procedimentos de broncoscopia.

Um benefício em potencial conhecido advindo da sua participação no estudo é que baseado nos testes e observações cuidadosas que serão feitas durante este estudo é que você e seu médico aprenderão mais sobre sua asma. Além disso, você pode aprender mais sobre sua doença, pelo que é requerido para a participação no estudo.

Você receberá qualquer nova informação que se descobrir e que possa afetar sua condição ou desejo de continuar a participar neste estudo.

Asthmatx, Inc., o Patrocinador do estudo, pagará todas as custas médicas do tratamento associado com a participação no estudo.

Riscos

Até 24 de Abril de 2005, mais de 250 procedimentos de tratamentos com broncoscopia foram feitos com o Sistema Alair em 84 pacientes com asma leve a severa. Destes pacientes, 71 deles foram seguidos por pelo menos 6 meses, mas ainda todos os riscos não são conhecidos. A participação neste estudo pode ter os seguintes riscos:

- (1) Com qualquer procedimento broncoscópico, há possibilidade de febre, sangramento, espasmo, ritmo cardíaco irregular, falta de ar, infecção, pneumonia, perda temporária de consciência. Como pode acontecer com qualquer aparelho inserido nos pulmões, há uma remota possibilidade de que o broncoscópio perfure suas vias aéreas e possa causar, colapso de parte do pulmão. No evento em que alguma destas coisas aconteça, você será tratado para esta condição.

Há também possibilidade que você tenha chiado, tosse ou falta de ar durante os primeiros dias após cada procedimento. Você pode até mesmo tossir muco rosado (com sangue). Se isto ocorrer, você deve contatar um dos investigadores do estudo ou o coordenador do estudo.

Estes riscos da broncoscopia são possíveis para pacientes randomizados para os Grupos de Tratamento OU Controle.

- (2) O tratamento com o Sistema Alair envolve o uso de energia de radiofrequência e precisa da colocação de um eletrodo de retorno em alguma parte de seu corpo, provavelmente na região lombar ou perna durante o procedimento de broncoscopia. O uso seguro desta energia requer a colocação correta do eletrodo.

O uso de energia de radiofrequência para aquecer as vias aéreas no pulmão poderia resultar em dano ao tecido que está próximo. Entretanto, como a temperatura do cateter será monitorada de perto durante o procedimento, é improvável que isto ocorra. Há também a chance de que fogo ocorra se os níveis de oxigênio nas vias aéreas for alto (mais alto que no ar que respiramos normalmente). Para minimizar este risco, que é teórico, a quantidade de oxigênio nos pulmões é mantida num nível considerado seguro durante o tratamento. Testes em animais e pessoas mostraram que qualquer mudança nos tecidos que ocorra em resposta ao calor está confinado a uma pequena área, e então, não se espera que exista um efeito importante em qualquer tecido do pulmão fora das vias aéreas a serem tratadas.

- (.3.) Suas vias aéreas podem responder ao procedimento acumulando excesso de muco ou formando uma cicatriz que começa a obstruir as vias aéreas. Espera-se que você consiga livrar-se do muco excessivo pela tosse. Há possibilidade de que o muco possa ficar espesso e grudar nas vias aéreas. Muco espessado pode causar colapso de parte do pulmão e aumento de chance para infecção ou pneumonia. Se qualquer dessas coisas ocorrer, pode haver necessidade de hospitalização, intubação, antibióticos, ou broncoscopia para tratá-los.

Em mais de 250 tratamentos feitos durante os estudos clínicos com o Sistema Alair, muco em excesso e espessado que necessitou tratamento aconteceu em 7 ocasiões. Resultados de pesquisa em animais e das observações de 3 anos após o estudo inicial em 16 pacientes com asma não mostraram fechamento das vias aéreas devido a cicatriz em resposta ao tratamento Alair.

- (.4.) Há possibilidade que você tenha uma queda temporária na quantidade de oxigênio em seu sangue após o procedimento. Você será monitorado de perto logo após cada procedimento e se necessário, pode-se fornecer oxigênio suplementar assim como outras medicações (corticóides) para diminuir efeitos colaterais potenciais.

(.5.) Vários dos testes comumente feitos que são pedidos como parte deste estudo têm os seguintes riscos:

- Os riscos de tirar sangue para os exames de sangue incluem dor temporária e desconforto e/ou sensibilidade na área da picada da agulha, vermelhidão ou machucado (manchas roxas) no local, sangramento, desmaio e tontura. Artérias são mais sensíveis que as veias e não pode ser vistas diretamente quando se põe a agulha, de maneira que tirar sangue arterial pode ser mais doloroso que tirar sangue venoso. Ainda que raro, pode haver infecção com quaisquer procedimentos nos quais a pele é perfurada com uma agulha.
 - Testes de função pulmonar são testes de respiração. Têm risco baixo, mas podem ocasionalmente causar ligeira sensação de dor nos músculos da respiração devido ao esforço envolvido. Algumas pessoas ficam tontas quando fazem testes de respiração, mas estas sensações são normalmente temporárias.
 - Com testes cutâneos de alergia há uma pequena chance (cerca de 1 em 10,000) que você tenha uma reação alérgica severa aos alérgenos (substâncias que causam alergia) colocados em sua pele. Você pode ter alguma irritação local ou coceira no local onde o alérgeno é colocado na sua pele, mas esses efeitos normalmente vão embora sem tratamento.
 - Você terá exposição a alguma radiação como resultado dos exames de raio-X do tórax e tomografias. As doses de radiação usadas são tão pequenas que o risco é difícil de medir. A quantidade de radiação usada será mantida a níveis mínimos necessários para completar o teste.
- (6) O Cloreto de Metacolina, que é usado para o teste de broncoprovocação, pode causar dor de cabeça, irritação na garganta, tontura, coceira e em casos raros, angústia respiratória quando inalado. Testes de broncoprovocação com metacolina são frequentemente usados em asmáticos leves a moderados. No evento improvável de angústia respiratória aguda, medicações e equipamento para tratar esta condição estará disponível para assegurar que o procedimento seja feito seguramente.
- (7) Os efeitos colaterais das medicações para sedação consciente e outras medicações necessárias para fazer a broncoscopia incluem, mas não são limitadas a sonolência, falar confuso, tremor, fadiga, pressão baixa, batimento cardíaco diminuído (bradicardia), ansiedade, confusão, tontura, broncoespasmos e depressão respiratória. Profissionais médicos treinados, com extensa experiência e prática, administrarão estes medicamentos e serão responsáveis por cuidar de você durante o curso do procedimento.
- (8) Corticóides orais serão fornecidos a você durante o curso deste estudo para minimizar possíveis efeitos colaterais. Toda medicação tem efeitos colaterais. Corticóides são conhecidos por ter um número de efeitos colaterais significantes com muito tempo de uso, incluindo osteoporose, fraqueza muscular, redistribuição da gordura do corpo e outros. Entretanto, corticóides são usados rotineiramente para controlar asma.
- (9) Todos os riscos de curto e longo prazo da participação neste estudo de pesquisa não são conhecidos. Atualmente, o mais longo período de seguimento de pacientes após o tratamento Alair foi de dois anos num grupo pequeno de 16 pacientes.

Riscos de curto prazo podem incluir uma severa redução na quantidade de oxigênio em seu

ID do paciente # -04-02-

sangue. Isto pode resultar em impossibilidade de suprir as necessidades de oxigênio de seu corpo (insuficiência respiratória aguda). Se isto ocorrer, você receberá oxigênio suplementar por uma máscara facial ou tubo colocado em suas narinas. Se esses métodos não conseguirem fornecer oxigênio suficiente a você, então um tubo será inserido por seu nariz diretamente na sua traquéia. Este tubo será conectado a um respirador para dar-lhe o oxigênio de acordo com as necessidades de seu corpo.

Riscos de longo prazo podem incluir cicatrizes que podem se desenvolver nas suas vias aéreas resultando num estreitamento da passagem aérea (estenose bronquial). Outro risco é que as vias aéreas podem alargar-se anormalmente resultando em retenção persistente de secreções ou muco. Isto poderia levar a uma incidência maior de infecção porque tosse normal não é capaz de remover estas secreções ou muco de seus pulmões. Até o momento estes riscos potenciais não foram observados no pequeno grupo de 16 pacientes seguidos até dois anos.

- (10) Como você tem asma, procedimentos em seus pulmões (incluindo broncoscopia) poderiam resultar em broncoespasmo severo, que ponha sua vida em perigo, aumento da reatividade das vias aéreas, colapso de parte dos pulmões, ou morte. Este risco é de menos de 1 em 500. Entretanto, medidas serão tomadas para minimizar quaisquer riscos possíveis.

Você deveria contatar o coordenador do estudo ou o investigador se você tiver qualquer problema respiratório ou outro problema médico incluindo estes descritos acima durante o curso do estudo.

Confidencialidade

Os pacientes incluídos neste estudo têm direito à privacidade. Toda a informação coletada durante este estudo será mantida confidencial. Seu nome ou qualquer dado que possa identificá-lo será mantido confidencial. Você será apenas identificado pelas iniciais de seu nome.

Seus registros médicos, necessários neste estudo, serão inspecionados pelas equipes envolvidas com esta pesquisa. Somente a informação necessária pelo estudo atual (i.e., o estudo aprovado pelo Comitê de Ética e o Ministério da Saúde do Brasil) será inspecionada no seu prontuário médico. A inspeção será conduzida em acordo com a **legislação brasileira** e somente após seu consentimento, pelo médico do estudo e pelo hospital / clínica onde está sendo feito. Seu nome não será identificado em quaisquer relatórios ou publicações que resultem deste estudo.

Você tem direito de pedir qualquer informação sobre qualquer dado médico que o médico do estudo ou a companhia patrocinadora tem sobre você. Seu consentimento para liberar seus dados médicos não tem data de validade específica, mas você pode retirar sua autorização, a qualquer hora. Todavia, a companhia patrocinadora poderá ainda usar a informação já fornecida para o patrocinador antes da sua decisão de retirar o consentimento.

Os seus dados do estudo serão usados somente para o propósito descrito aqui.

Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido você autoriza a revisão de seus dados médicos e pessoais pelas equipes envolvidas como explicado acima assim como o envio de vídeo tapes das broncoscopias para educação, apresentação e/ou propósitos de publicação. O propósito destas revisões é assegurar a condução apropriada do estudo e/ou da qualidade dos dados.

No melhor interesse de sua segurança e bem estar, seu médico, se não for o mesmo que o acompanha no estudo, será informado que você está participando num estudo de pesquisa para asma. Você será informado de qualquer informação nova e relevante que se torne disponível durante o curso deste estudo de pesquisa, que possa ser de importância para sua saúde e participação contínua neste estudo.

Suas amostras de sangue serão apenas usadas para os testes e exames indicados aqui. Se o patrocinador do estudo decidir fazer outros testes com seu sangue, as agências regulatórias adequadas e Comitê de Ética no Brasil terão que aprová-los, você será consultado e se pedirá que dê uma nova autorização separada antes, se aplicável.

Gravação em vídeo tape pode ser feita durante seus procedimentos para propósitos educacionais, apresentação, e/ou publicação. Se o procedimento for gravado pelo broncoscópio (para que possam revisar o procedimento mais tarde), somente a porção interna de seus pulmões será mostrada na fita – seu rosto não será mostrado.

Compensação

O patrocinador do estudo, Asmatx, Inc., fornecerá pagamento para todos os gastos relacionados aos testes e procedimentos feitos neste estudo.

Se você tiver algum dano físico como resultado direto de sua participação neste estudo, esteja ele mencionado neste consentimento ou não, você deve contatar o médico do estudo no número de telefone listado abaixo e o tratamento médico necessário estará disponível sem custos para você. Ao assinar esta autorização não está abrindo mão de nenhum direito legal, incluindo o direito de buscar indenização para dano resultado diretamente de sua participação neste estudo.

Você será reembolsado por todo gasto com viagem e refeições pelas visitas necessárias durante este estudo.

Saída do Estudo

Sua participação neste estudo é inteiramente voluntária. Você é livre para recusar participação no estudo, ou se já estiver nele, sair do estudo a qualquer momento e por quaisquer razões sem temer penalidades. Sua recusa em participar ou sua saída do estudo não terá impacto em seu cuidado médico no futuro. Se você decidir parar sua participação no estudo a qualquer momento, por favor, informe o médico do estudo imediatamente.

Além disso, seu médico pode decidir tirá-lo do estudo a qualquer momento e por quaisquer razões. Se isto acontecer, você continuará a receber o melhor padrão possível de tratamento. Esta decisão não afeta seu cuidado médico no futuro.

O Patrocinador pode interromper o estudo a qualquer momento por razões de segurança ou após receber aprovação do Comitê de Ética para as razões que tenham levado à interrupção, se elas não forem um problema de segurança.

Seu médico está disposto a discutir com você sobre os benefícios e efeitos colaterais dos tratamentos alternativos para asma caso você não queira participa neste estudo de pesquisa. Ele/ela Também discutirão a continuação de seu tratamento para asma após a conclusão deste estudo.

ID do paciente # -04-02-

Questões/Preocupações

Se você tiver qualquer pergunta ou preocupação sobre este estudo, ou se tiver qualquer problema respiratório ou outro problema médico a qualquer momento durante o curso do estudo, você pode contatar o Dr. Adalberto Sperb Rubin no telefone (051) 3286-7499 a qualquer hora.

Se tiver questões a respeito de seus direitos como paciente num estudo de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no telefone (051)3214-8571 a qualquer momento.

Eu, _____, certifico o seguinte:

- a. Li e entendi os detalhes deste estudo de pesquisa.
- b. A natureza deste estudo de pesquisa e seus riscos em potencial e benefícios me foram explicados por _____.
- c. Minha participação neste estudo de pesquisa é voluntária e sou livre para sair dele a qualquer momento sem penalidade ou perda de direitos.
- d. Concordo em participar neste estudo de pesquisa e aderir ao que é pedido incluindo manter um Diário preciso e completo, completar todos os procedimentos necessários, e completar todas as visitas de retorno como foram explicadas a mim.
- e. Receberei uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após ter sido assinado por mim e a pessoa que obteve esta autorização de mim

Nome do paciente

Assinatura do Paciente

Data (a ser completada pelo paciente)

Nome do investigador que obteve o consentimento

Assinatura do Investigador que obteve consentimento

Data

Assinatura da Testemunha (quando aplicável)

Data

Anexo 6 – Eventos Adversos Não Relacionados ao Procedimento

Eventos	Grupo Tratamento (n=40) n (%)	Grupo Controle (n=15) n (%)
Candidíase Oral	2 (5)	-
Dermatite Atópica	3 (7,5)	-
Febre	1 (2,5)	-
Diarréia	1 (2,5)	-
Dor abdominal	2 (5)	1 (6,7)
Vertigem	1 (2,5)	-
Hipertensão	1 (2,5)	-
Gastrite	1 (2,5)	-
Infecção gastrointestinal viral	-	1 (6,7)
Dispepsia	1 (2,5)	-
Herpes Simplex Nasal	1 (2,5)	-
Hiperglicemia	2 (5)	-
Infecção Urinária	1 (2,5)	-
Candidiasis Vaginal	2 (5)	-
Dor no calcâneo	1 (2,5)	-
Mialgia	2 (5)	-
Constipação	1 (2,5)	-
Pirose	2 (5)	-
Lesão Ligamentar braço	1 (2,5)	-
Erisipela	1 (2,5)	-
Depressão	2 (5)	-
Ansiedade	4 (10)	-
Fratura de braço	-	1 (6,7)
Onicomicose	-	1 (6,7)