

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - PSICOBIOLOGIA

**Estudo do impacto da rinite crônica no declínio cognitivo em
idosos**

Aluna: Bárbara Agostinha dos Santos Camisa Nova

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Fernandes Galduróz

Coorientação: Ruth Ferreira Galduróz

São Paulo

2025

Resumo:

A rinite crônica é uma condição inflamatória comum, especialmente em idosos, e pode estar associada a alterações cognitivas por meio de mecanismos de neuroinflamação. Estudos sugerem que a inflamação nasal crônica pode afetar o sistema olfatório e estruturas cerebrais como o hipocampo e o córtex entorrinal, contribuindo para o declínio cognitivo e possivelmente para o desenvolvimento de demências, como a Doença de Alzheimer. Este estudo tem como objetivo investigar a associação entre rinite crônica e desempenho cognitivo em idosos de 60 a 70 anos. Será conduzido um estudo caso-controle pareado por idade e sexo, com aplicação de testes neuropsicológicos, escalas de avaliação emocional, de sono e qualidade de vida, além da análise de marcadores inflamatórios (IL-6 e PCR). Espera-se observar menor desempenho cognitivo e maior nível de inflamação no grupo com rinite crônica, contribuindo para o entendimento dos efeitos sistêmicos da inflamação nasal. Os resultados podem apoiar estratégias de prevenção e intervenção precoce no comprometimento cognitivo em idosos.

Palavras-chave:

Rinite crônica; Declínio cognitivo; Neuroinflamação; Comprometimento Cognitivo Leve; Envelhecimento;

Abstract

Chronic rhinitis is a common inflammatory condition, especially among older adults, and may be associated with cognitive changes through mechanisms of neuroinflammation. Studies suggest that prolonged nasal inflammation can affect the olfactory system and brain structures such as the hippocampus and entorhinal cortex, contributing to cognitive decline and possibly to the development of dementias, including Alzheimer's disease. This study aims to investigate the association between chronic rhinitis and cognitive performance in individuals aged 60 to 70 years. A matched case-control study will be conducted, pairing participants by age and sex. Neuropsychological tests will be administered, along with assessments of emotional state, sleep quality, and quality of life. Inflammatory markers (IL-6 and CRP) will also be analyzed. It is expected that individuals with chronic rhinitis will show lower cognitive performance and higher levels of inflammation, contributing to a better understanding of the systemic effects of nasal inflammation. The findings may support early prevention and intervention strategies for cognitive impairment in the elderly.

Keywords:

Chronic rhinitis; Cognitive decline; Neuroinflammation; Aging; Mild cognitive impairment

1. Introdução

A rinite crônica é uma condição inflamatória das mucosas nasais, caracterizada por sintomas persistentes como congestão nasal, coriza, espirros e prurido, que afetam consideravelmente a saúde e a qualidade de vida dos pacientes (BOUSQUET et al., 2008). Clinicamente, classifica-se em rinite alérgica, desencadeada por alérgenos específicos, e rinite não alérgica, associada a uma gama de fatores, como poluentes e irritantes químicos. Mundialmente, a prevalência da rinite crônica varia entre 10% e 40%, enquanto a rinite alérgica afeta cerca de 10% a 30% da população, refletindo influências regionais, ambientais e genéticas (WALLACE et al., 2008). Além disso, fatores ambientais, como poluição e mudanças climáticas, agravam essa condição (BOUSQUET et al., 2008; WALLACE et al., 2008).

A relação entre inflamação crônica das vias respiratórias superiores e o sistema nervoso central tem sido investigada, dado o impacto potencial da inflamação prolongada em distúrbios cognitivos, como a doença de Alzheimer (DA). Um dos maiores desafios na DA é o intervalo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo de demência, durante o qual intervenções terapêuticas buscam apenas retardar a deterioração cognitiva. O estágio intermediário entre a senescência, envelhecimento saudável, e senilidade, envelhecimento patológico é o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), o qual estima-se que atualmente 15% da população global com mais de 60 anos sofrem e 50% de prevalência em indivíduos com 80 anos ou mais. (LIU et al, 2022; BAI et al, 2022).

Assim, é crucial detectar precocemente os processos patológicos que contribuem para a DA. Um sinal inicial relevante é a perda do olfato, frequentemente relacionada à deposição de beta-amiloide (A β) no bulbo olfatório, estrutura responsável pelo processamento de estímulos olfativos transmitidos ao córtex entorrinal e ao hipocampo – áreas cerebrais essenciais para a memória, que sofrem deterioração na DA (Bubak et al., 2023).

Alterações estruturais na lâmina crivosa do osso etmóide (LCE) podem impactar diretamente o bulbo olfatório, destacando sua relação com os processos neurodegenerativos observados na doença de Alzheimer. A LCE localiza-se em

torno e posteriormente à crista galli e caracteriza-se por sua constituição delgada e frágil, completamente perfurada por cerca de 20 forames crivosos. Sua forma e dimensões variam de acordo com o tipo craniano e o sexo, estando vulnerável à compressão e sobreposição por células etmóidais. Essas células podem se expandir e projetar sobre a LCE e a órbita, alterando o espaço interorbital e comprometendo o espaço destinado aos bulbos olfatórios, área responsável pelo processamento de estímulos olfativos (Navarro et al., 1999). De acordo com o estudo de Ulusoy et al. (2024), a redução do volume do hipocampo está relacionada à diminuição da lâmina crivosa do osso etmóide, evidenciando uma relação significativa entre essas estruturas em pacientes com doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve.

Nas fases iniciais da DA, o sistema olfatório é comprometido, com aumento da imunomarcagem para A β no trato olfatório, indicando a deposição precoce dessa proteína (Bubak et al., 2023). Observa-se também uma ativação expressiva de microglias e macrófagos, células fundamentais na resposta imunológica do sistema nervoso central, como demonstrado pelos marcadores Iba1 e CD68 (Merle et al., 2023; Gavrieli et al., 2023). A expressão elevada de Iba1 revela um aumento da atividade microglial na remoção de placas de amiloide, enquanto o aumento do CD68 em microglias e macrófagos reflete uma resposta inflamatória ampliada, na qual essas células buscam eliminar placas de amiloide e outros componentes danificados, características observadas em Doença de Alzheimer Familiar (FAD) (Bubak et al., 2023; Merle et al., 2023; Thomaz et al., 2023).

Esses mecanismos sugerem que a rinite crônica, além dos efeitos respiratórios e no bem-estar, pode ser um fator de risco para o comprometimento cognitivo leve (CCL), incluindo a progressão para a doença de Alzheimer (DA). A exposição prolongada à inflamação nasal tende a induzir um estado de inflamação sistêmica leve, que, associada à ativação microglial e à piora do sono, correlacionam-se ao comprometimento cognitivo (FANG et al., 2020; GAVRIELI et al., 2015; SPIRA et al., 2013). Esses efeitos neurológicos são particularmente preocupantes em populações idosas, nas quais o processo de envelhecimento já promove alterações cerebrais significativas.

Além disso, o envelhecimento está associado a um estado de inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade, conhecido como “*inflammaging*”. Esse processo envolve a ativação contínua de células como a microglia e os astrócitos, resultando em estresse oxidativo, danos celulares e acúmulo de material genético disfuncional. Como consequência, essas células tornam-se mais reativas a estímulos inflamatórios e apresentam dificuldades em regular a homeostase do sistema nervoso central. No nível sistêmico, esse quadro inflamatório persistente contribui para a elevação de mediadores inflamatórios circulantes, como IL-6, TNF- α e proteína C-reativa (PCR), que também impactam a função cerebral (ZHANG et al., 2023).

Outro aspecto relevante é o impacto da rinite crônica na qualidade do sono, uma vez que a congestão nasal, os episódios de apneia e a dificuldade respiratória noturna fragmentam o sono e comprometem sua profundidade (IBIAPINA, 2008). Distúrbios do sono são amplamente reconhecidos como fatores de risco para o declínio cognitivo. Segundo Spira et al. (2013), a fragmentação do sono prejudica a restauração cerebral e acelera o comprometimento cognitivo. Evidências mostram que condições como apneia obstrutiva estão associadas ao aumento de comprometimento cognitivo leve e demência em idosos, além de interferirem na eliminação de metabólitos tóxicos do cérebro, incluindo o β -amiloide (XIE et al., 2013).

O envelhecimento é um processo complexo e heterogêneo, com variações expressivas nos comportamentos e fatores cognitivos entre indivíduos da mesma faixa etária. Alterações relacionadas à idade podem sofrer influências genéticas e ambientais que modulam o envelhecimento (MIOTTO et al., 2017). Distinguem-se a senescência, envelhecimento natural com perda gradual de funções cognitivas, e a senilidade, caracterizada pelo envelhecimento patológico, comumente associada a síndromes como a demência (CIOSAK et al., 2011). Entre os processos de envelhecimento cerebral estão a perda de neurônios, atrofia com dilatação de sulcos e ventrículos, degeneração granulovascular e formação de corpos de Lewy pela alfa-sinucleína (NORDON et al., 2009).

Assim, o processo de envelhecimento, associado a condições inflamatórias crônicas como a rinite crônica, pode contribuir para o aumento do risco de comprometimento

cognitivo leve, frequentemente considerado um estágio intermediário no desenvolvimento de demências. Embora o declínio cognitivo em idosos possa ser atribuído a mudanças esperadas da idade, em alguns casos, ele resulta de processos patológicos subjacentes. Sendo o comprometimento cognitivo leve considerado uma condição clínica caracterizada por alterações cognitivas para além da senescência, mas que não compromete significativamente a autonomia nas atividades diárias dos indivíduos. Este estado é visto como um estágio de transição entre o envelhecimento cognitivo natural e as demências, como a Doença de Alzheimer. Assim, compreender os fatores que contribuem para o comprometimento cognitivo leve, como condições inflamatórias como a rinite crônica, é essencial para identificar intervenções precoces e possíveis estratégias de prevenção do declínio cognitivo progressivo.

2. Objetivo Geral

Verificar a possível associação entre neuroinflamação decorrente da rinite crônica e as alterações cognitivas em indivíduos de 60 a 70 anos.

Objetivos específicos

- Verificar quais funções cognitivas são mais afetadas pela neuroinflamação decorrente da rinite crônica
- Analisar a presença de marcadores inflamatório associados à rinite crônica e ao declínio cognitivo
- Analisar o impacto dos sintomas de estresse, ansiedade e depressão no declínio cognitivo
- Analisar a qualidade do sono e o declínio cognitivo

3. Justificativa

A rinite crônica é uma condição de alta prevalência mundial, afeta entre 10% e 30% da população em todo o mundo, com incidência significativa entre idosos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que a prevalência de doenças alérgicas, como a rinite alérgica, tem aumentado nas últimas décadas, o que gera preocupações sobre seu impacto na saúde pública, em especial com as populações mais vulneráveis, como os indivíduos idosos.

Estudos recentes indicam que a rinite crônica está associada a distúrbios do sono, depressão e, potencialmente, declínio cognitivo. A neuroinflamação, resultante da resposta inflamatória crônica, pode ser um determinante na degradação de funções cognitivas. A inflamação sistêmica foi associada como um fator de risco para doenças neurodegenerativas, com estudos sugerindo que níveis elevados de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR), são observados em pacientes com comprometimento cognitivo.

Além disso, o declínio olfativo é considerado um dos primeiros indícios de disfunção cognitiva e está ligado ao desenvolvimento de quadros demenciais, como a Doença de Alzheimer. Estudos indicam que até 90% dos pacientes com Alzheimer apresentam algum grau de perda olfativa. Desse modo, investigar a relação entre a neuroinflamação provocada pela rinite crônica e o declínio cognitivo em indivíduos idosos é fundamental para o avanço do conhecimento nesta área.

4. Hipótese

Hipotetizamos que há associação entre declínio da capacidade olfativa e declínio cognitivos em idosos considerados bem-sucedidos, definidos como aqueles que mantêm níveis funcionais satisfatórios em atividades de vida diária e autonomia. Acreditamos que a perda gradual da função olfativa possa atuar como um marcador precoce de alterações neurodegenerativas, uma vez que regiões cerebrais atuantes no processamento olfativo são as primeiras afetadas em condições como a Doença de Alzheimer.

5. Metodologia

Trata-se de um estudo de caráter quantitativo, transversal e será organizado em uma etapa: envolverá a coleta de dados da população estudada saudável e a coleta de dados de amostra clínica com diagnóstico prévio de rinite crônica.

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico, caso-controle pareado, no qual serão comparados dois grupos: um grupo caso, composto por indivíduos com diagnóstico prévio de rinite crônica, e um grupo controle, formado por indivíduos sem essa condição.

Os grupos serão pareados por idade e sexo, garantindo maior comparabilidade entre os participantes.

5.1.1. Participantes do estudo

a) Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi calculado usando o TIBCO Software Inc. (2020) [Data Science Workbench, version 14. <http://tibco.com>], com base na variabilidade das medidas por meio da diferença das médias, medidas de dispersão e tamanho da amostra com um nível de significância de 5%. O cálculo indicou um mínimo de 34 participantes por grupo (controle e rinite crônica).

b) Critérios de Elegibilidade

Inclusão:

Homens e mulheres de 60 a 70 anos com diagnóstico prévio de rinite crônica e sem diagnóstico de rinite crônica.

- Alfabetizados (com habilidade de escrever e ler em português);
- Ausência de doenças neurológicas;
- Não apresentar outros transtornos psiquiátricos graves, como esquizofrenia e transtorno bipolar do humor);
- Não apresentar diagnóstico de transtorno por uso de substâncias;

Exclusão:

Os participantes serão excluídos do estudo caso apresentem uma ou mais das seguintes condições:

- Recusa em participar ou em realizar qualquer uma das atividades propostas;
- Omissão de respostas em testes essenciais para a análise;

- Ausência de progresso ou desistência durante o processo de avaliação;
- Ocorrência de intercorrências que impeçam a continuidade da participação.

Local do Estudo

O estudo será desenvolvido no departamento de Psicobiologia. A Psicobiologia conta com uma equipe multidisciplinar, composta por psicólogos, assistentes sociais e médicos psiquiatras e infraestrutura adequada para o bom atendimento dos participantes da pesquisa

5.2. Procedimentos

Serão convidados a participar do estudo pacientes com diagnóstico de rinite crônica feito por um otorrinolaringologista.

5.3 Recrutamento

Os participantes serão recrutados por meio de divulgação em redes sociais.

5.4. Avaliação Clínica e Instrumentos Utilizados

A aplicação dos testes ocorrerá em uma única sessão, com duração máxima de 90 minutos. Sendo composta por avaliação clínica, coleta de sangue e aplicação de instrumentos.

A sequência de aplicação será planejada para minimizar os efeitos de fadiga, que podem comprometer o desempenho dos participantes. Para isso, os testes serão organizados de maneira equilibrada, visando reduzir a interferência do cansaço e assegurar a qualidade dos resultados.

Desta forma, a avaliação será composta pelos seguintes instrumentos:

- Bateria de Avaliação Frontal (BAF)

É um instrumento neuropsicológico desenvolvido para avaliar o funcionamento executivo associado ao lobo frontal. Ia inclui testes que medem habilidades como

flexibilidade cognitiva, controle inibitório, planejamento, tomada de decisão e fluência verbal.

- Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse – 21 Itens (DAS-21)

Um instrumento utilizado para avaliar os níveis de depressão, ansiedade e estresse em indivíduos. Composta por 21 itens, a escala é dividida em três dimensões, cada uma representada por sete itens, permitindo quantificar a intensidade desses sintomas nas últimas semanas.

- Escala de Nível de atividade física de Baecke

Utilizada para medir o nível de atividade física de um indivíduo, levando em consideração o trabalho, o lazer e a atividade física habitual. A escala inclui questões relacionadas à frequência, intensidade e duração das atividades físicas.

- Escala de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF)

Um instrumento desenvolvido pela OMS para avaliar a percepção do indivíduo sobre sua qualidade de vida em diferentes domínios. A versão abreviada, WHOQOL-BREF, é composta por 26 itens que abrangem quatro domínios principais: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente.

- Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI)

Uma ferramenta de autoavaliação utilizada para medir a qualidade do sono durante um período de um mês. A escala inclui 19 itens que avaliam diversos aspectos do sono, como a latência, a duração e a eficiência do sono, bem como a presença de distúrbios.

- Mini-exame do estado mental (MEEM)

Instrumento de rastreio amplamente utilizado para triagem de comprometimento cognitivo. Avalia diferentes funções cognitivas, como orientação temporal e espacial, atenção, memória, linguagem e habilidades visuoespaciais. Com um escore total de 0 a 30 pontos, valores mais baixos indicam maior comprometimento cognitivo.

- Pares Verbais Associados da *Wechsler Memory Scale - Revised* (WMS-R)

Avalia a capacidade de aprendizagem e retenção de novas informações verbais, analisando o processo de codificação, armazenamento e recuperação da memória.

- Teste D2

Avalia a capacidade de concentração de atenção seletiva.

- Teste de Figuras Complexas de Rey

Avalia funções como a memória visual, a organização perceptual e as habilidades visuoespaciais. O participante deve copiar uma figura complexa e depois se lembrar dela após um intervalo.

- Teste de Fluência Verbal (FAS) e semântica (Animais)

O Teste de Fluência Verbal é utilizado para avaliar a capacidade de um indivíduo gerar palavras dentro de um critério específico. No subteste FAS, o participante deve nomear o maior número possível de palavras que comecem com uma letra específica dentro de um tempo limitado, enquanto o subteste semântico envolve a nomeação de itens dentro de uma categoria específica (animais).

5.5. Sequência de aplicação

- Mini-Exame do Estado Mental
- Fluência Verbal e Semântica
- Pares Verbais Associados
- Teste de Figuras Complexas de Rey
- Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse – 21 itens (DAS-21)
- Escala de nível de atividade física de Baecke
- Índice de Qualidade de sono de Pittsburgh
- Escala de Qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde

- Evocação tardia – Pares Verbais Associados
- Evocação tardia- Teste de Figuras Complexas de Rey
- Teste D2
- Bateria de Avaliação Frontal

5.6 Coleta de material biológico

Além dos testes neuropsicológicos e escalas, também serão analisados marcadores inflamatórios, incluindo interleucina-6 (**IL-6**) e proteína C-reativa (**PCR**), visando investigar a relação entre inflamação sistêmica desempenho cognitivo.

Serão coletados 5ml de sangue venoso por uma enfermeira do departamento de Psicobiologia, plenamente habilitada para a realização deste procedimento. Logo após a coleta o sangue será centrifugado e armazenado para a futura análise de PCR e IL-6. O material será armazenado no departamento de Psicobiologia – UNIFESP no curso da pesquisa e será descartado logo após a análise laboratorial de PCR e IL-6.

5.6.1 Biorrepositório

As amostras biológicas coletadas no estudo serão armazenadas em biorrepositório sob a responsabilidade do pesquisador principal, Prof. Dr. José Carlos F. Galduróz (galduroz@unifesp.br), vinculado ao Departamento de Psicobiologia da UNIFESP, localizado na Rua Botucatu, 862 – 1º Andar – Vila Clementino, CEP: 04724-000, São Paulo/SP. O chefe do departamento é a Profa. Dra. Deborah Suchecki (deborah.suchecki21@unifesp.br). O laboratório de Psicobiologia dispõe de estrutura completa para o desenvolvimento de pesquisas, incluindo freezers de baixa temperatura (-80 °C), termociclador, equipamentos para ensaios de ELISA, entre outros recursos necessários para o adequado processamento e armazenamento das amostras. O contato telefônico do laboratório é +55 (11) 2149-0155.

As amostras consistirão em sangue obtido por punção venosa, coletado por profissional habilitado, conforme descrito na seção de coleta de material biológico. Após a coleta, o material será centrifugado e armazenado em freezer a -80 °C, para posterior análise dos níveis de interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR).

5.7. Plano de Análise de Dados

A análise estatística dos dados será realizada utilizando-se o programa Statistica, versão 10.0. Inicialmente o teste de Shapiro Wilk, Levene e Teste F será utilizado para verificar a distribuição dos dados (pressupostos de normalidade, homocedasticidade e linearidade). Para as variáveis que aceitaram estes pressupostos, será utilizado teste “t” de Student, ANOVA (OU ANCOVA), análise do tamanho do efeito (Cohen d) e Correlação de Pearson. Para as variáveis que rejeitarem os pressupostos de normalidade, homocedasticidade e linearidade, será utilizado Teste “U” Mann Whitney, teste de Kruskal-Wallis, análise do tamanho do efeito (Delta de Cliff) e Correlação de Spearman. Será admitido $p < 0,05$ para todas as análises.

5.7.1 - Medidas de Controle e de Desempenho Cognitivo

Todos os participantes serão submetidos à mesma bateria de instrumentos descrita no item 5.4. A escolha desses instrumentos contempla, em parte, medidas destinadas ao controle de variáveis potencialmente confundidoras, e, em outra parte, instrumentos voltados à avaliação das funções cognitivas de interesse, diretamente relacionadas aos objetivos do estudo.

Instrumentos utilizados como controle: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI); Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse – 21 itens (DASS-21); Escala de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL); Escala de Nível de Atividade Física de Baecke. Esses instrumentos serão utilizados para identificar e controlar fatores que possam influenciar o desempenho cognitivo.

Instrumentos utilizados para avaliação cognitiva: Mini Exame do Estado Mental (MEEM); Teste de Pares Verbais Associados; Teste de Figuras Complexas de

Taylor; Teste D2 de Atenção Concentrada; Bateria de Avaliação Frontal (FAB); Testes de Fluência Verbal Fonêmica e Semântica.

5.8. Desfechos

Espera-se que haja uma associação entre declínio cognitivo, presença de rinite crônica e elevação de fatores inflamatórios periféricos.

6. Aspectos Éticos

Antes da inclusão dos pacientes no estudo, estes receberão, por escrito, todos os esclarecimentos pertinentes à pesquisa. Os detalhes do estudo estarão contidos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o dispositivo da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. O modelo do TCLE encontra-se no Anexo A deste projeto. O estudo somente se iniciará após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (parecer de aprovação: 7.911.201). É assegurada ao participante da pesquisa a interrupção da sua participação no estudo, seja qual for o motivo por ele alegado.

Ao final da coleta e análise dos dados, todos os participantes receberão uma devolutiva individual contendo os principais resultados obtidos, apresentada em linguagem acessível e respeitando a confidencialidade das informações. Serão incluídas orientações e encaminhamentos pertinentes, conforme os achados de cada caso.

Caso sejam identificados indícios de alterações cognitivas nos testes ou questionários aplicados, o participante será comunicado de forma ética, clara e cuidadosa sobre os resultados observados. Quando pertinente, também será oferecido encaminhamento para avaliação especializada em serviço de saúde apropriado.

7. Cronograma de implementação do projeto (início apenas após aprovação do Comitê de Ética)

[illegible]

8.Referências bibliográficas

- BAI, W.; CHEN, P.; CAI, H.; et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age and Ageing*, [s.l.], v. 51, n. 8, p. afac173, 2022. DOI: 10.1093/ageing/afac173.
- BEATO, R. G.; NITRINI, R.; FORMIGONI, A. P.; CARAMELLI, P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 59–65, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-57642008DN10100010>. Acesso em: 14 de fev. de 2025
- BOUSQUET, J.; KHALTAEV, N.; CRUZ, A. A.; et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*, v. 63, n. 86, p. 8-160, 2008.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 61, n. 3B, p. 777–781, 2003.
- CIOSAK, S. I. et al. Senescência e senilidade: um novo paradigma na atenção básica de saúde. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 45, n. spen2, p. 1763-1768, 2011.
- DEVANAND, D. P. et al. Olfactory identification deficits in the predementia stages of Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry*, v. 67, n. 4, p. 423-430, 2010.
- FANG, Y. et al. Prolonged nasal inflammation and its implications for Alzheimer's disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 12, p. 129, 2020.
- FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6). Acesso em: 14 fev. 2025.
- GAVRIELI, A. et al. Neuroinflammation and cognitive decline: The impact of systemic inflammation on neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroinflammation*, v. 12, n. 1, p. 70, 2015.
- GUERRA, L.; MARQUES, M.; MOTA, J. Physical Activity Assessment: Exploring the use of Baecke's Physical Activity Questionnaire. *European Journal of Sports Science*, v. 15, p. 171-179, 2021.
- IBIAPINA, C. DA C. et al. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, n. 4, p. 230–240, abr. 2008.
- LOPEZ, S.; KREMER, L.; RIVERA, G. J. The role of chronic rhinitis in neuroinflammation: An overview. *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 40, n. 3, p. 149-156, 2019.
- LI, C.; ZHANG, X.; HUANG, J.; ZHANG, Q. Cognitive impairment and hypoxia: Mechanisms and management. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 8, p. 19, 2016.
- LIU, Q.; ZHANG, R.; CHEN, Y.; et al. Dietary flavonoid intake and risk of mild cognitive impairment in the elderly: a case-control study. *Nutrition and Metabolic Insights*, [S.l.], v. 17, 2024. DOI: 10.1177/11786388241283779.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and the etiology of depression: A review of the evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 79, n. 3, p. 55-66, 2018.

MIOTTO, E. C. et al. *Neuropsicologia Clínica*. Roca, Rio de Janeiro, 2017.

NAVARRO, J. A. C.; ANDREO, J. C.; NAVARRO, P. L.; NAVARRO, R. L. Estudo anatômico dos forames redondo e pterigoideo, na fossa pterigopalatina. *Revista de Anatomia*, v. 65, n. 6, p. 484-489, 1999.

NORDON, D. G.; GUIMARÃES, R. R.; KOZONOE, D. Y.; MANCILHA, V. S.; NETO, V. S. D. Perda cognitiva em idosos. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 11, n. 3, p. 5-8, 2009. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/1874>. Acesso em: 14 jun. 2024.

ORTIZ, G. G. Overview of the main types of dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 4, n. 4, p. 268-275, 2010.

PRADO, D. F.; JIMÉNEZ-HUETE, A. Dementia: Cognitive impairment and intervention. *International Journal of Neurology and Neurosurgery*, v. 10, p. 45-50, 2019.

SPIRA, A. P. et al. Sleep-disordered breathing and cognitive decline in older adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 188, n. 5, p. 593-600, 2013.

SULLIVAN, K.; HIGGINS, J. P.; McCAUGHEY, S. A. Assessing the impact of sleep quality on health: revisiting the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Sleep Research*, v. 29, n. 4, p. 1-10, 2022.

THOMAS, S.; KOSHY, M.; NAIR, S.; et al. Chronic rhinitis and its association with neuroinflammation: A review. *Journal of Neuroimmunology*, v. 306, p. 52-57, 2016.

ULUSOY, E. K., ULUSOY, D. M., GÖL, M. F., ÇICEK, A., & TOKMAK, T. T. Association of lamina cribrosa thickness and hippocampal volume in Alzheimer's disease patients. Associação entre a espessura da lâmina cribrosa e o volume do hipocampo em pacientes com doença de Alzheimer. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 82, n. 11, p. 1-7, 2024. doi:10.1055/s-0044-1791658

VAN EEDEN, S. F. et al. Chronic respiratory diseases and the risk of neurodegenerative disorders: Exploring the link. *Journal of Neuroinflammation*, v. 18, n. 1, p. 223, 2021.

XIE, L. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, v. 342, n. 6156, p. 373-377, 2013.

WALLACE, D. V. et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 122, n. 5, p. 1-84, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Allergy Organization: The Global Impact of Allergic Disease. 2020. Disponível em: <https://www.worldallergy.org>. Acesso em: 25 out. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Geneva: WHO, 1996. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63529>. Acesso em: 14 fev. 2025.

ZHANG, W.; XIAO, D.; MAO, Q. et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, p. 267, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>. Acesso em: 15 fev. 2025.

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **Estudo do impacto da rinite crônica no declínio cognitivo em idosos**

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. José Carlos Fernandes Galduróz

Local onde será realizada a pesquisa: Universidade Federal de São Paulo – Campus São Paulo – Departamento Psicobiologia

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) desta pesquisa porque pertence à faixa etária que será avaliada neste estudo e preenche os critérios necessários para investigar o impacto da presença ou ausência da condição clínica rinite crônica sobre o desempenho cognitivo. Sua contribuição é muito importante, mas não deve participar contra a sua vontade.

Esta pesquisa será realizada porque a rinite crônica é uma condição comum em idosos e sua prevalência tem aumentado nas últimas décadas, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). Estudos recentes indicam que a rinite crônica está associada a distúrbios do sono, depressão e, potencialmente, declínio cognitivo (prejuízos de memória, raciocínio, atenção) muito comum de acontecer com o aumento da idade. A neuroinflamação, resultante da resposta inflamatória crônica, pode ser um determinante na degradação de funções cognitivas.

Os objetivos dessa pesquisa são:

Verificar a possível associação entre a rinite crônica e o nível de declínio cognitivo em indivíduos com idade entre 60 e 70 anos;

- Identificar quais funções cognitivas são mais afetadas por processos de neuroinflamação relacionados à rinite crônica;
- Analisar a presença de marcadores inflamatórios associados tanto à rinite crônica quanto ao declínio cognitivo;
- Investigar o impacto de sintomas de estresse, ansiedade e depressão sobre o desempenho cognitivo;

- Avaliar a relação entre a qualidade do sono e o declínio cognitivo.

Os participantes desta pesquisa serão homens e mulheres com idade entre 60 e 70 anos, alfabetizados (com habilidade para ler e escrever em português). Serão incluídos dois grupos: o grupo experimental, composto por participantes com diagnóstico prévio de rinite crônica realizado por um especialista, e o grupo controle, formado por participantes sem diagnóstico dessa condição. A utilização de dois grupos é necessária para permitir a comparação entre indivíduos com e sem rinite crônica, possibilitando a identificação de possíveis efeitos dessa condição sobre o desempenho cognitivo.

Serão selecionados apenas indivíduos que não apresentem doenças neurológicas, transtornos psiquiátricos graves (como esquizofrenia ou transtorno bipolar do humor) ou diagnóstico de transtorno por uso de substâncias.

Os participantes serão excluídos do estudo caso apresentem uma ou mais das seguintes condições: recusa em participar ou em realizar qualquer uma das atividades propostas; omissão de respostas em testes considerados essenciais para a análise; desistência ou ausência de progresso durante o processo de avaliação; ou ocorrência de intercorrências clínicas ou pessoais que impeçam a continuidade da participação na pesquisa.

Antes de decidir, é importante que entenda todos os procedimentos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos envolvidos nesta pesquisa.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar mais esclarecimentos, recusar-se ou desistir de participar sem ser prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. José Carlos Fernandes Galduróz, nos telefones: 55 11 21490155 (fixo) e 55 11 97483-8563 (celular), endereço: Rua Botucatu, 862 - 1º Andar - Vila Clementino | CEP: 04724-000 | São Paulo/SP e e-mail: galduroz@unifesp.br

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP com o número 7.911.201, um órgão que protege o bem-estar, a dignidade, a segurança e garante os direitos dos participantes de pesquisas.

Caso você tenha dúvidas sobre a aprovação do estudo, seus direitos ou se estiver insatisfeito com este estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo, situado na Rua Sena Madureira, 1.500 - 2. andar. Vila Clementino, São Paulo - SP, CEP 04021-001, telefones (11) 3385-4343 ramal 8699 ou 8557, de segunda a sexta, das 08:00 às 13:00hs ou pelo e-mail cep@unifesp.br ou com a

Comissão Nacional de ética em Pesquisa (CONEP) pelo e-mail conep@saude.gov.br ou telefone: (61) 3315-5878.

Para maiores informações sobre os direitos dos participantes de pesquisa, leia a **Cartilha dos Direitos dos Participantes de Pesquisa** elaborada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), disponível em:
http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/Cartilha_Direitos_Participantes_de_Pesquisa_2020.pdf

Caso você concorde e aceite participar desta pesquisa, deverá rubricar todas as páginas deste termo e assinar a última página, nas duas vias. Eu, o pesquisador responsável, também assinarei todas as páginas. Uma das vias ficará com você para consultar sempre que necessário.

O QUE VOCÊ PRECISA SABER:

De que forma você vai participar desta pesquisa: Se você concordar em participar da pesquisa, será convidado(a) a comparecer para uma avaliação presencial composta por entrevistas, aplicação de questionários, testes cognitivos e exames simples. O objetivo é avaliar aspectos relacionados à sua saúde geral, estado emocional, qualidade do sono e funcionamento cognitivo.

Durante a avaliação, você responderá a alguns questionários e entrevistas que abordarão informações pessoais, sintomas respiratórios, qualidade do sono, presença de sintomas de estresse, ansiedade ou depressão, além de perguntas sobre seu histórico de saúde. Também serão realizados testes neuropsicológicos padronizados, que avaliam habilidades como memória, atenção, linguagem, raciocínio e percepção.

Além disso, será feita a coleta de sangue (5ml), realizada por um(a) profissional habilitado(a), com o objetivo de analisar marcadores inflamatórios que podem estar relacionados à rinite crônica e ao desempenho cognitivo. Essa amostra será devidamente identificada e armazenada em condições apropriadas. Após o uso nessa pesquisa, ela será descartada de forma segura. Caso haja necessidade de utilizar esse material em uma nova pesquisa no futuro, você será contatado(a) novamente para que possa autorizar (ou não) essa nova utilização.

Todo o processo terá duração aproximada de 90 minutos, podendo ser realizado em uma visita, de acordo com sua disponibilidade e preferência. Durante a participação, você terá liberdade para fazer pausas sempre que desejar. Não haverá sorteio ou divisão aleatória dos grupos, pois os participantes já serão classificados com base no diagnóstico prévio de rinite crônica ou não.

Armazenamento e tratamento dos dados

Todas as informações coletadas durante a pesquisa serão armazenadas de forma segura em plataformas digitais protegidas por senha, acessíveis apenas pela pesquisadora responsável e sua equipe diretamente envolvida no estudo. Os dados serão organizados em um banco de dados eletrônico com acesso restrito, garantindo o sigilo e a confidencialidade das informações.

Seus dados serão identificados apenas por um código numérico, e em nenhum momento seu nome ou qualquer outra informação que permita sua identificação será divulgado. Esse processo de anonimização é fundamental para preservar sua privacidade.

Os dados poderão ser utilizados em apresentações acadêmicas, artigos científicos ou relatórios, sempre de forma coletiva e sem qualquer identificação individual. O compartilhamento de informações com outros pesquisadores poderá ocorrer apenas para fins científicos e sempre respeitando os mesmos critérios de sigilo e anonimato.

A responsabilidade pela guarda e segurança dos dados será da pesquisadora responsável pelo estudo, que garantirá o cumprimento das normas éticas e legais vigentes. Após a conclusão da pesquisa, os dados poderão ser armazenados por até 5 anos, conforme recomendações das instituições de pesquisa, e posteriormente descartados de forma segura.

Riscos em participar da pesquisa

Esta pesquisa apresenta riscos mínimos. Durante a aplicação dos testes e entrevistas, você poderá se sentir cansado(a) e emocionalmente desconfortável com alguma pergunta. Caso isso aconteça, você poderá solicitar pausas ou até interromper sua participação a qualquer momento, sem prejuízo algum. No caso da coleta de sangue (se aplicável), pode haver pequeno desconforto no local da punção, como dor leve ou hematoma, que geralmente desaparece em poucos dias. Todos os procedimentos serão realizados com o máximo cuidado, por profissionais qualificados, e seguindo normas de segurança e ética.

Benefícios em participar da pesquisa

Embora você não receba benefícios diretos, sua contribuição será muito importante para a ciência e para a saúde pública. Os resultados desta pesquisa podem ajudar a entender melhor os possíveis efeitos da rinite crônica no funcionamento do cérebro de pessoas idosas, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico e cuidado mais eficazes para essa população.

Forma de acompanhamento do tratamento: Esta pesquisa não envolve nenhum tipo de tratamento clínico ou intervenção medicamentosa. Por isso, não haverá acompanhamento

médico contínuo após a participação. No entanto, durante todo o processo de avaliação, os participantes serão acompanhados com atenção e acolhimento pela equipe responsável, que estará disponível para oferecer suporte em caso de desconforto físico ou emocional.

Privacidade e confidencialidade

Todas as informações fornecidas por você durante a pesquisa (como dados clínicos, respostas aos questionários e resultados dos testes) serão tratadas com total sigilo e confidencialidade. Esses dados serão utilizados exclusivamente para fins científicos, em artigos, apresentações acadêmicas ou relatórios, sempre apresentados de forma agrupada e anonimizada, ou seja, sem qualquer identificação pessoal.

Acesso a resultados da pesquisa:

Caso você tenha interesse, poderá receber um resumo com os principais resultados da pesquisa após sua finalização. Esse material será elaborado em linguagem simples, acessível e sem termos técnicos, para que todos os participantes possam compreender os achados do estudo.

A entrega desse resumo poderá ser feita por e-mail ou de forma impressa.

Custos envolvidos pela participação da pesquisa: você não terá custos para participar desta pesquisa; se você tiver gastos com exames, transporte e alimentação, inclusive de seu acompanhante (se necessário), eles serão reembolsados pelo pesquisador. A pesquisa também não envolve compensações financeiras, ou seja, você não poderá receber pagamento para participar.

Danos e indenizações: Se lhe ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante a pesquisa, lhe será garantido o direito à assistência médica imediata, integral e gratuita, às custas do pesquisador responsável ou patrocinador, com possibilidade de indenização caso o dano for decorrente da pesquisa.

Consentimento do participante

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntário(a). Fui informado(a) e esclarecido(a) sobre o objetivo desta pesquisa, li, ou foram lidos para mim, os procedimentos envolvidos, os possíveis riscos e benefícios da minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas.

Sei que posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo o uso dos meus dados de pesquisa sem que a minha identidade seja divulgada.

Recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e a última assinada por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Nome _____ do(a)
participante: _____
Assinatura: _____ local e
data: _____

Declaração do pesquisador

Declaro que obtive de forma apropriada, esclarecida e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo. Entreguei uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e a última assinada por mim ao participante e declaro que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Nome _____ do _____ Pesquisador Responsável: _____

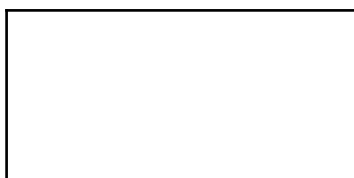
Assinatura: _____

Local/data: _____

Nome do auxiliar de pesquisa/testemunha quando aplicável: _____

Assinatura: _____

Local/data: _____



Assinatura Datiloscópica (quando não alfabetizado)

Presenciei a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO B

CONVITE À PARTICIPAÇÃO DE PESQUISA CIENTÍFICA

Pesquisa sobre rinite crônica e cognição

Gostaríamos de convidar **homens e mulheres entre 60 e 70 anos**, com ou sem **diagnóstico prévio de rinite crônica**, para participar de nossa pesquisa.

Serão feitos testes de avaliação cognitiva (avaliação de memória, atenção e raciocínio) e coleta de sangue (para avaliar marcadores inflamatórios), em uma única sessão, com duração aproximada de 90 minutos, a ser realizada no Departamento de Psicobiologia da UNIFESP.

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÃO: 2149-0185 OU EMAIL: pesquisarinitecognicao@gmail.com

Aprovação do Comitê de Ética da UNIFESP, Parecer: 7.911.201