

Isamara Simas de Oliveira

AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASOSSINUSAL EOSINOFÍLICA:
ANÁLISE CLÍNICA E HISTOMORFOLÓGICA EM UM ESTUDO RANDOMIZADO,
DUPLO MASCARADO, COM PLACEBO

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Belo Horizonte/MG

2019

Isamara Simas de Oliveira

**AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASOSSINUSAL EOSINOFÍLICA:
ANÁLISE CLÍNICA E HISTOMORFOLÓGICA EM UM ESTUDO RANDOMIZADO,
DUPLO MASCARADO, COM PLACEBO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Título de doutora em Medicina.

Linha de pesquisa: Alterações Morfológicas, Resposta Inflamatória e Repercussão Sistêmica nas Rinossinusopatias

Orientador: Prof. Dr. Roberto Eustáquio Santos Guimarães

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Fernando Tormin Borges Crosara

Coorientador: Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali

Belo Horizonte – MG

2019

II

Oliveira, Isamara Simas de.
OL48a Azitromicina no tratamento da polipose nasossinusal eosinofílica [manuscrito]: análise clínica e histomorfológica em um estudo randomizado, duplo mascarado, com placebo. / Isamara Simas de Oliveira. - - Belo Horizonte: 2019.
66f.: il.
Orientador (a): Roberto Eustáquio Santos Guimarães.
Coorientador (a): Paulo Fernando Tormin Borges Crosara; Giovanni Dantas Cassali.
Área de concentração: Otorrinolaringologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Pólipos Nasais. 2. Azitromicina. 3. Inquéritos e Questionários. 4. Imagem Tridimensional. 5. Endoscopia. 6. Eosinófilos. 7. Dissertação Acadêmica. I. Guimarães, Roberto Eustáquio Santos. II. Crosara, Paulo Fernando Tormin Borges. III. Cassali, Giovanni Dantas. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WV 410

Bibliotecária responsável: Fabiene Letícia Alves Furtado CRB-6/2745

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof^a. Helena Maria Gonçalves Becker

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Coordenadora

Prof^a. Vivian Resende

Subcoordenador

Prof. Túlio Pinho Navarro

Colegiado

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope

“Nós somos o que somos em consequência do que aprendemos e do que lembramos.”

Eric Kandel

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a fé e energia necessárias.

Aos pacientes, a oportunidade de estudo e a confiança.

Ao Prof. Dr. Roberto Eustáquio Santos Guimarães, a presença em minha formação acadêmica, o incentivo constante e o privilégio da convivência diária.

Ao Prof. Dr. Paulo Fernando Tormin Borges Crosara, o voto de confiança desde o início desta caminhada, o aprendizado cotidiano, a oportunidade de crescimento.

Ao Prof. Geovanni Dantas Cassali, a iniciação dentro da pesquisa científica, a orientação, dedicação e disponibilidade.

Aos colegas do Laboratório de Patologia Comparada do ICB-UFMG, em especial à Gabriela e ao Emerson, a paciência, disponibilidade e apoio na análise dos resultados.

A Prof^ª. Carla Jorge Machado, o interesse, orientação na análise estatística e disponibilidade.

Ao amigo Alessandro Fernandes Guimarães, sem o qual esse trabalho não teria a mesma qualidade.

Ao Hospital das Clínicas da UFMG, minha segunda casa, e a todos os colegas e grandes amigos que conquistei ao longo desse tempo.

Aos Professores do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da UFMG, a participação fundamental na minha formação profissional.

A minha família, o amor e apoio incondicional.

A minha mãe (base, fortaleza), o incentivo constante.

À Taismara, minha irmã, exemplo profissional.

A meu marido, Guilherme Pena, o amor, o companheirismo e a estruturação de condições ideais para realização desse projeto.

RESUMO

Introdução: A Polipose Nasossinusal Eosinofílica (PNSE) é uma doença inflamatória crônica com formação de pólipos nasais múltiplos e bilaterais. Apresenta etiologia multifatorial, estando a inflamação crônica sempre associada. Trata-se de uma doença benigna, porém com grande comprometimento da qualidade de vida dos portadores. Quando associada a asma e história de intolerância à aspirina apresenta maior gravidade em relação ao acometimento dos seios paranasais e maior chance de recidiva após o tratamento cirúrgico. Tendo em vista que não há um tratamento eficiente conhecido para controle eficaz ou cura da PNSE associada a asma e história de intolerância à aspirina. Torna-se possível, avaliar a ação de novo tratamento (Azitromicina) utilizada como imunomodulador. **Objetivos:** Avaliar a ação da Azitromicina, usada como imunomodulador, em pacientes portadores da tríade PNSE, asma e história clínica de intolerância à aspirina, em comparação ao placebo. **Casuística e Método:** Trata-se de estudo experimental, randomizado, duplo mascarado com placebo, em pacientes com a tríade PNSE, asma e história clínica de intolerância à aspirina. Foi realizada a comparação dos pacientes pré-tratamento e pós-tratamento com Azitromicina na dose de 500mg, via oral, três vezes por semana durante 12 semanas. Os pacientes foram submetidos a exame clínico, aplicação da Escala Visual Analógica (EVA), estadiamento, aplicação do questionário SNOT-22 e biópsia dos pólipos nasais no início e ao final do tratamento. **Resultados:** Quarenta e oito pacientes completaram o estudo. Sendo 27 pacientes tratados com Azitromicina e 21 com placebo. A medicação foi bem tolerada de maneira geral. Houve melhora clínica no pós-tratamento (EVA) nos dois grupos, sendo que no grupo Azitromicina foi mais significativa. Em relação ao SNOT e estadiamento, houve queda apenas no grupo tratado ($p < 0,05$) sendo que a diferença em relação ao grupo placebo foi significativa. Observou-se também redução do número de eosinófilos na contagem das lâminas do grupo tratado comparando-se pré e pós intervenção ($p < 0,05$). Dos 48 pacientes que concluíram o tratamento 20 pacientes do grupo Azitromicina (74%) não foram encaminhados para cirurgia, já no grupo placebo apenas 3 (14%) não foram encaminhados para cirurgia. **Conclusão:** A Azitromicina, com base no estudo, pode ser considerada mais uma opção terapêutica em pacientes com a tríade PNSE, asma e história clínica de intolerância à aspirina.

Palavras-chave: Pólipos Nasais. Azitromicina. Questionários. Imagem Tridimensional. Endoscopia. Eosinófilos.

ABSTRACT

Introduction: The Eosinophilic Nasal Polyposis (ENP) is a chronic inflammatory disease characterized by the formation of benign, multiple and bilateral nasal polyps. ENP has a multifactorial pathogenesis, being always associated with chronic inflammation. It is a benign disease, but with severe impairment life's quality of patients. When associated with asthma and a history of aspirin intolerance, it is more serious in relation to paranasal sinus involvement and a greater chance of relapse after surgical treatment. Considering that there is no known efficient treatment for effective control or cure of ENP associated with asthma and history of aspirin intolerance. It is possible to evaluate the action of new treatment (Azithromycin) used as an immunomodulator. **Objectives:** To evaluate the action of Azithromycin used as immunomodulator in patients with the triad ENP, asthma and clinical history of aspirin intolerance, compared to placebo. **Case study and methodology:** This is a randomized double-masked placebo-controlled trial in patients with the triad ENP, asthma, and clinical history of aspirin intolerance. A comparison of pre-treatment and post-treatment azithromycin patients at a dose of 500mg orally three times a week for 12 weeks was performed. Patients underwent clinical examination, and application of the AVS, staging, application of SNOT-22 and biopsy of nasal polyps at the beginning and the end of treatment. **Results:** forty-eight patients completed the study. There were 27 patients treated with azithromycin and 21 with placebo. The medication was well tolerated overall. There was significant clinical improvement in posttreatment (VAS) in both groups, and in the Azithromycin group it was more significant. Regarding SNOT and staging, there was a decrease only in the treated group ($p < 0.05$) and the difference in relation to the placebo group was significant. It was also observed a reduction in the number of eosinophils in the lamina count of the treated group, comparing pre and post-intervention ($p < 0.05$). Of the 48 patients who completed the treatment, 20 patients in the Azithromycin group (74%) were not referred for surgery; in the placebo group only 3 (14%) were not referred for surgery. **Conclusion:** Azithromycin, based on the study, could be considered a therapeutic option for triad ENP, asthma, and clinical history of aspirin intolerance.

Keywords: Nasal polyposis. Azithromycin. Questionnaire. Tridimensional image. Endoscopy. Eosinophils

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Frascos de medicação.....	25
Figura 2: Escala Visual Analógica Utilizada.....	27
Figura 3: Fragmento de pólipos nasal em HE, 400x.....	29
Figura 4: Fragmento de pólipos nasal em Azul de Toluidina, 600x.....	29
Figura 5: Gráfico <i>Box Plot</i> mostrando a distribuição da idade dos pacientes.....	32
Figura 6: Diagrama da casuística do presente estudo	34
Figura 7: Gráfico <i>Box Plot</i> mostrando a variação da pontuação na escala EVA.....	35
Figura 8: Gráfico <i>Box Plot</i> mostrando a variação da pontuação no Estadiamento.....	37
Figura 9: Gráfico <i>Box Plot</i> mostrando a variação da contagem de eosinófilos	39
Figura 10: Gráfico <i>Box Plot</i> mostrando a variação da contagem de mastócitos	40
Figura 11: Gráfico <i>Box Plot</i> mostrando a variação da pontuação no questionário SNOT-22..	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Casuística	33
Tabela 2: Quantidade de pacientes encaminhados para cirurgia ao final do tratamento.....	34
Tabela 3: Resultados pré e pós tratamento na avaliação pelo EVA.....	35
Tabela 4: Resultados pré e pós tratamento na avaliação pelo SNOT-22.....	36
Tabela 5: Resultados pré e pós tratamento na avaliação pelo Estadiamento.....	36
Tabela 6: Resultados pré e pós tratamento na avaliação do infiltrado inflamatório.....	38
Tabela 7: Resultados pré e pós tratamento na contagem de eosinófilos e mastócitos.....	39
Tabela 8: Resultados pré, pós 3 meses e pós 12 meses na avaliação pelo SNOT-22	41
Tabela 9: Transformação do estadiamento tridimensional em números para realização da análise estatística	61
Tabela 10: Dados completos da amostra	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilssalicílico
AERD	<i>Aspirin Exacerbated Respiratory Disease</i>
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DREA	Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina
ECP	Proteína Catiônica Eosinofílica
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EPOS	<i>European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps</i>
EVA	Escala analógica visual
FA	Fosfatase alcalina
FC	Fibrose cística
GATA-3	fator de transcrição de ação "trans" específico de células T
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HE	Hematoxilina-eosina
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IgE	Imunoglobulina E
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-13	Interleucina-13
LT	Leucotrienos
PNS	Polipose nasossinusal
PNSE	Polipose nasossinusal eosinofílica
PNSNE	Polipose nasossinusal não eosinofílica
RSC	Rinossinusite Crônica
SNOT-22	<i>Sino-nasal Outcome Test-22</i> / Teste de desfecho sinonasal-22
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TH1	Linfócitos T <i>helper</i> -1
TH2	Linfócitos T <i>helper</i> -2
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 JUSTIFICATIVA	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS	15
3.2 MACROLÍDEOS	18
3.3 MACROLÍDEOS E RINOSSINUSITE CRÔNICA.....	20
4 OBJETIVOS	21
4.1 OBJETIVO GERAL.....	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
5 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	22
5.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	22
5.2 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO.....	24
5.3 COLETA DO MATERIAL.....	26
5.4 VARIÁVEIS ANALISADAS	26
5.4.1 MELHORA SUBJETIVA	26
5.4.2 ESTADIAMENTO.....	27
5.4.3 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22)	28
5.4.4 AVALIAÇÃO HISTOMORFOLÓGICA.....	28
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5.5.1 ANÁLISE DA HOMOGENEIDADE DAS CARACTERÍSTICAS BASAIS DA AMOSTRA.....	29
5.5.2 ANÁLISE DA DADOS PAREADOS (PRÉ INTERVENÇÃO E PÓS INTERVENÇÃO)	30
5.5.3 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS PÓS INTERVENÇÃO, ENTRE GRUPOS DA INTERVENÇÃO.	31
6 RESULTADOS	31
6.1 ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)	34
6.2 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22)	35
6.3 ESTADIAMENTO.....	36
6.4 AVALIAÇÃO HISTOMORFOLÓGICA.....	37
6.5 SEGUIMENTO.....	40
7 DISCUSSÃO	42
8 CONCLUSÃO.....	47
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
10 ANEXOS	55
ANEXO 1.1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	55
ANEXO 1.2 – EMENDA COEP: ADIÇÃO DE UM GRUPO PLACEBO	56

ANEXO 1.3 – EMENDA COEP: ADEQUAÇÃO DO TÍTULO	57
ANEXO 2 – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	58
ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO SNOT 22	59
ANEXO 4 – ESTADIAMENTO TRIDIMENSIONAL.....	60
ANEXO 5 – DADOS UTILIZADOS NO ESTUDO.....	62

1 INTRODUÇÃO

A Polipose Nasossinusal (PNS) é uma doença inflamatória crônica não neoplásica, comumente encontrada na prática clínica do otorrinolaringologista.(1) Envolve a mucosa nasal e dos seios paranasais e é caracterizada pela presença de formações edematosas que resultam do prolapso da mucosa de revestimento.(2) Apesar de ser uma condição relativamente comum (prevalência estimada na população de 0,5% a 4%), a exata etiologia da PNS ainda é desconhecida. (3, 4) Está dentro do grande grupo das Rinossinusites crônicas (RSC) e é subdividida em polipose nasossinusal não eosinofílica (PNSNE) e polipose nasossinusal eosinofílica (PNSE), sendo essa última a mais comum, correspondendo a aproximadamente 85% a 90% das poliposes, tendo por característica principal os eosinófilos como células inflamatórias predominantes.(5)

Quando a PNSE está associada a asma e intolerância a aspirina caracteriza-se a Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA ou *Aspirin Exacerbated Respiratory Disease* – AERD), doença de caráter eminentemente inflamatório crônico, cujos sintomas são induzidos por uma reação de hipersensibilidade não alérgica, independente de IgE. (6) Em relação ao sintomas nasossinusais locais observamos cefaleia, congestão nasal e secreção crônica, mas também por resultarem em um quadro de mal estar geral (3, 7) impactam sobremaneira a qualidade de vida dos pacientes.

Existem diversos modos de se aferir tal impacto. A gravidade do quadro clínico pode ser classificada de acordo com a representação dos sintomas em uma escala analógica visual (EVA) de 0 a 10 em ligeira (0-3), moderada (4-7) e grave (8-10), sendo que um resultado superior a 5 é sugestivo de impacto na qualidade de vida. (4) O *Sino-nasal outcome test 22* (SNOT-22) (Anexo 3) está entre os principais instrumentos na avaliação da qualidade de vida dos pacientes com rinossinusite crônica, com versão validada no Brasil.(8)

O estadiamento da PNS é recomendado para acompanhar a evolução da doença nos pacientes, assim como para a comparação de resultados entre diferentes tipos de tratamento. Na literatura são descritas várias formas de se estadiar a PNS utilizando-se a endoscopia nasal, porém ainda não há um método de consenso universal. (9-13) O estadiamento escolhido no presente estudo é utilizado no serviço de otorrinolaringologia do Hospital das

Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) há vários anos.(14) Trata-se de um estadiamento tridimensional que tem a vantagem de informar a localização dos pólipos nos três planos do espaço e classifica pólipos que estão em outras regiões que não o meato médio (Anexo 4).

A infiltração dos pólipos pelos eosinófilos (polimorfonucleares) é a característica mais marcante da PNSE, sendo o gatilho para se tentar compreender a patogênese desta afecção. A eosinofilia tecidual pode ser explicada pelo aumento da migração de eosinófilos para o local do processo inflamatório e/ou pelo aumento da sobrevivência destes eosinófilos no tecido, consequente ao retardo no processo de apoptose. (15)

Devido ao caráter multifatorial e às limitações do conhecimento acerca de sua fisiopatologia, não há, até o momento, uma única forma de tratamento para a PNSE. Os corticosteroides são considerados a principal opção terapêutica para a PNSE (16, 17), em decorrência de sua ação na diminuição do processo inflamatório. Porém, a gama de efeitos colaterais desses medicamentos, principalmente em uso sistêmico, torna seu uso prolongado proibitivo. A cirurgia endoscópica nasal aparece como opção terapêutica nos casos refratários ao tratamento clínico.(18) Todavia, as recidivas dos pólipos nasais ainda são frequentes, mesmo após abordagens cirúrgicas amplas, podendo chegar a taxas de 50% nos casos de PNS maciça.(3) Nos pacientes com AERD a recorrência de polipose nasossinusal após cirurgia é quase três vezes maior quando comparados aos que não apresentam AERD.(6) Na prática clínica, a maioria dos pacientes necessita utilizar ambos tratamentos sem, no entanto, alcançar resultados satisfatórios no controle dos sintomas. (18)

A busca por outras opções terapêuticas levou ao estudo de medicações que possam atuar no controle do processo inflamatório, minimizando os efeitos colaterais tão temidos do uso crônico de corticosteroides, além de manter uma resposta terapêutica prolongada. Nesse contexto, ganham importância os macrolídeos usados como imunomoduladores.(19)

Na maioria dos estudos publicados até o momento (17, 19-24), em que foi avaliado o tratamento com macrolídeos na RSC, não houve uma grande preocupação na diferenciação dos grupos incluídos. Pacientes com e sem pólipos nasais foram avaliados conjuntamente,

assim como pacientes com polipose eosinofílica e não eosinofílica. Apesar de semelhantes nos sintomas, a RSC com PNS e a RSC sem PNS são diferentes em nível celular e molecular. Existe crescente evidência científica de que a diferenciação apenas fenotípica da RSC é insuficiente, fazendo-se necessária a diferenciação entre os vários tipos de RSC baseada no endotipo da doença, ou seja, nos marcadores celulares e moleculares. Isso seria vantajoso não apenas para prever o prognóstico do paciente mais especificamente, mas também para o desenvolvimento de novas terapias, prescritas de acordo com o endotipo da RSC. (25-27) Dessa forma, os estudos que buscam novas terapias, deveriam definir de forma mais homogênea o grupo a ser estudado.

Em um estudo piloto realizado no serviço de Otorrinolaringologia do HC-UFGM, Oliveira, I.S. *et al.* (28) avaliaram 33 pacientes com PNSE tratados com Azitromicina na dose imunomoduladora (1 comprimido, 3 vezes por semana) durante 8 semanas. Nesse estudo observou-se melhora no estadiamento (69,7%) e no SNOT 22 (57,6%) após o tratamento. Além disso, todos os pacientes no início do estudo possuíam indicação de cirurgia endoscópica nasal, mas, ao final do estudo, 22 pacientes (66,7%) relataram bom controle dos sintomas e optaram por não se submeterem ao tratamento cirúrgico. Consideraram-se os resultados promissores, havendo a necessidade de realizar novo estudo com delineamento mais detalhado e a inclusão de um grupo placebo para confirmar os achados.

No presente estudo, optou-se por utilizar um subgrupo de pacientes bem definido do ponto de vista clínico e fisiopatológico. A escolha foi feita buscando uma maior homogeneidade da amostra. Além disso, por apresentarem maior gravidade em relação ao acometimento dos seios paranasais e maior chance de recidiva após o tratamento cirúrgico pacientes com PNSE associada a asma e história de intolerância à aspirina necessitam de tratamentos mais prolongados (29) quando comparados aos pacientes com PNSNE ou PNSE sem asma ou intolerância aspirínica. (2) Sendo assim, uma alternativa terapêutica que melhora qualidade de vida nesses pacientes pode ter um impacto significativo e atrasar ou impedir a necessidade de reoperação.

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que não há um tratamento eficiente conhecido para controle eficaz ou cura da PNSE associada a asma e história de intolerância à aspirina e que todos os pacientes elegíveis do estudo já foram submetidos a tratamento padrão ouro existente sem resposta significativa. Torna-se possível, avaliar a ação de novo tratamento (Azitromicina - já utilizado para doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas inferiores com boa resposta (30-32)) e formar dois grupos que serão mantidos com medicação ou placebo no intervalo de tempo entre a falha terapêutica da medicação padrão ouro existente e a cirurgia (tratamento de resgate).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ASPECTOS CLÍNICOS

A PNS faz parte do heterogêneo grupo das RSC. É considerado diagnóstico de RSC a presença, por 12 ou mais semanas, de 2 ou mais dos seguintes sintomas: rinorréia mucopurulenta ou drenagem pós-nasal, obstrução nasal, pressão facial, hiposmia/anosmia, evidência de inflamação no meato médio demonstrada no exame físico, endoscopia nasal ou estudo tomográfico. (4, 25) A prevalência da RSC é bastante significativa, atingindo aproximadamente 15% da população adulta americana. Na Europa, aplicando os critérios do EPOS (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*), a prevalência variou de 6,9% na Finlândia a 27,1% em Portugal (4). Na cidade de São Paulo, conforme inquérito realizado por Pilan et al., a prevalência estimada é de 5,51% na população com idade a partir dos 12 anos.(25) Além disso, o custo econômico é relevante com consequente preocupação na gestão da saúde devido à grande morbidade ocasionada pela doença, apesar da sua baixa mortalidade. (33)

Dentre as RSC, aquela associada com pólipos nasossinusal (PNS), resulta em uma degeneração da mucosa nasossinusal que normalmente se inicia no meato médio e acarreta uma degeneração polipoide desta mucosa e a dos seios paranasais envolvidos. Esta ocorrência pode estar associada à asma e à intolerância ao ácido acetilsalicílico (AAS). Quando esta tríade está presente, é denominada de doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA).(33)

A subdivisão em polipose nasossinusal não eosinofílica (PNSNE) e polipose nasossinusal eosinofílica (PNSE) é importante não só do ponto de vista didático, mas também para correlação com doenças sistêmicas associadas, além de apresentarem uma história clínica distinta. A prevalência também difere entre as duas, sendo a PNSE muito mais comum (85 a 90% das poliposes). (5, 34, 35)

Tos e Morgensen (36) descreveram histologicamente os pólipos nasossinusais como possuindo estroma mixóide, edematoso, predominantemente infiltrado por eosinófilos e recoberto por epitélio respiratório, que frequentemente é acometido por hiperplasia ou metaplasia escamosa.(1) A PNSE tem por característica principal os eosinófilos como células inflamatórias predominantes, não sendo uma entidade nosológica isolada porque se associa a outras condições: asma, rinite ou intolerância à aspirina.(2) Segundo Ingels *et al.*, a caracterização da eosinofilia requer a presença de no mínimo quatro eosinófilos por campo em quatro campos avaliados por microscopia óptica (aumento de 400 vezes, coloração hematoxilina-eosina-HE).(37)

Para Bernstein *et al.*, a teoria da patogênese da PNS é multifatorial. (38) Porém a presença de um processo inflamatório persistente é o fator mais comum associado a qualquer dos grupos de pacientes com polipose.(39) A hipótese da predisposição genética foi sugerida, mas não comprovada. Os agentes infecciosos (bactérias, vírus ou fungos) podem ser os principais fatores ativadores das células epiteliais. Tais células, quando ativadas, parecem ser o principal fator responsável pelo influxo de células inflamatórias, na sua maioria eosinófilos, e pela proliferação e ativação de fibroblastos, resultando na formação de pólipos. As citocinas pró-inflamatórias e os fatores de crescimento desempenham um papel fundamental na perpetuação do fenômeno inflamatório subjacente à PNS.(2, 25) Além disso, dano ao epitélio respiratório, hipersecreção de muco e disfunção mucociliar são responsáveis pela manutenção da inflamação.(40) Baseados em estudos de microbiologia convencional e alguns moleculares, observou-se que o *Staphylococcus aureus* tem sido o principal agente bacteriano encontrado em pacientes ocidentais com RSC. Uma característica peculiar do *S. aureus* é a capacidade de produzir exotoxinas com propriedades de superantígenos. Há evidências de que os superantígenos estafilocócicos podem participar da fisiopatogenia das RSC, especialmente em RSC com PNS, com indução de IgE policlonal específica e estimulação de mastócitos,

aumentos de IL-4, IL-5, eosinófilos e proteína catiônica eosinofílica e associação com asma grave. No entanto, a simples presença de *S. aureus* produtor de enterotoxina na cavidade nasal não é suficiente para produzir reação inflamatória crônica e formação de pólipos. Acredita-se que a ação primordial dos superantígenos seja a de modular a inflamação nas vias aéreas superiores, dependendo das reações particulares de cada indivíduo. (25)

Atualmente, tem-se buscado uma subclassificação para a RSC com PNS, baseada no mecanismo inflamatório predominante, que são as vias das citocinas TH2, da eosinofilia, da mediação da IgE e da mediação do cisteinil-leucotrieno. Essa endotipagem permite estudar uma abordagem terapêutica baseada nos seus biomarcadores inflamatórios, possibilitando um tratamento mais preciso com o uso de terapia biológica, como os anticorpos monoclonais. (27, 33) Na RSC com PNS, há um padrão predominantemente misto inflamatório Th1/Th2 nas populações europeia e americana, mas com franco predomínio Th2, aumento expressivo de expressão de IL-5, além de outras citocinas como IL-4 e IL-13 e do fator de transcrição GATA-3. A IL-5 tem especial importância na RSC com PNS porque é altamente produzida por eosinófilos e sua principal função é induzir eosinofilia tecidual, pelo aumento de influxo dessas células e por diminuir a apoptose das mesmas. Além disso, a IL-5 está associada a maior risco de asma e outras comorbidades e pior prognóstico pós-operatório. Os eosinófilos induzem lesão tecidual, edema e vasodilatação intensa por produzirem proteínas como ECP (proteína catiônica eosinofílica) e LT (leucotrienos), além da produção de colágeno e espessamento de membrana basal no tecido. Esse padrão inflamatório é especialmente encontrado em pacientes que apresentem doença respiratória exacerbada pela exposição ao ácido acetilsalicílico (DREA). (25)

Em resumo, a PNSE seria o resultado final de um processo inflamatório crônico na mucosa nasossinusal associado a aumento da colonização bacteriana local e disfunção mucociliar. Os mastócitos e eosinófilos seriam as principais células inflamatórias envolvidas nesse processo e parecem ter um papel chave na etiopatogênese dessa doença.

3.2 MACROLÍDEOS

Várias evidências surgiram a partir da década de 80 de que os macrolídeos possuíam mecanismo de ação anti-inflamatória independente da sua ação antimicrobiana. O primeiro estudo foi publicado em 1987 por Kudoh *et al.*,(41) onde relataram uma espetacular diminuição dos sintomas e melhora na qualidade de vida de pacientes com panbronquiolite difusa (PBD) quando foram tratados com eritromicina. Antes desse estudo, a PBD era considerada uma doença respiratória rapidamente progressiva e debilitante associada a mau prognóstico. Depois de 1987, houve um crescimento de sobrevida em 10 anos de 10-20% para 90%. Desde então, os macrolídeos vêm sendo testados no tratamento de diversas condições inflamatórias crônicas, em especial de vias aéreas. (42)

Nas últimas três décadas, estudos mostraram que os macrolídeos apresentam um efeito de modulação em muitos componentes da resposta imune. Tais efeitos incluem a redução de citocinas pró-inflamatórias (IL-5, IL-6 e IL-8), inibição da queima oxidativa, degranulação de neutrófilos e estimulação de fagócitos. (43-49) Há também diminuição da adesão de leucócitos e da migração de leucócitos para os tecidos (48). Ocorrendo redução de IL-6 e IL-8 no lavado nasal têm sido observada após tratamento com macrolídeos. (24, 50) Além disso, parecem promover a aceleração da apoptose de leucócitos, inibição da produção de muco *in vivo* e *in vitro* levando a um aumento da depuração mucociliar. (43, 48, 51)

Esta capacidade dos macrolídeos em bloquear a produção de citocinas pró-inflamatórias, em combinação com efeitos sobre o migração e adesão de neutrófilos, formam a base da sua ação. Porém, alguns subgrupos dos macrolídeos apresentam ainda atividades adicionais atuando na alteração da secreção e na síntese de muco. Assim, esses medicamentos têm a capacidade de modificar todos os três fatores que contribuem na fisiopatologia da PNSE (inflamação da mucosa, disfunção mucociliar e microbiota local). (40)

Baseando em tais evidências, os macrolídeos têm sido amplamente utilizados como tratamento de manutenção para várias doenças inflamatórias pulmonares crônicas.(52) E seus mecanismos anti-inflamatórios na RSC tem sido o novo foco de estudo. (40, 53)

Sato *et al.*(54) examinaram o efeito da eritromicina em fibroblastos de pulmões de humanos. A Eritromicina reduziu significativamente a atividade quimiotática de eosinófilos e suprimiu a produção de citocinas, fator estimulador de colônias granulócitomacrófago (GM-CSF), eotaxina e RANTES. Postulou-se, então, que estes efeitos podem ter relevância para o uso de macrolídeos no tratamento da asma brônquica.

Azitromicina é a única droga, dentre os macrolídeos, que não inibe a atividade do citocromo P450 (envolvido no metabolismo de diversos medicamentos e na síntese de colesterol e esteroides).(42) Além disso, é a que teria o maior tempo de permanência intracelular.(43)

Um estudo prospectivo randomizado, controlado, com uso de placebo mostrou a redução do risco ($p < 0.001$) de exacerbações na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com o uso de Azitromicina na dose de 250mg por dia durante um ano. Nesses pacientes, houve uma queda na incidência de colonização de patógenos respiratórios e melhora da qualidade de vida.(30)

Wong *et al.*(31) também avaliaram com 141 pacientes com bronquiectasia sem Fibrose Cística (FC) e utilizaram Azitromicina 500mg, três vezes por semana, durante 6 meses versus placebo. Ao final, foi observada uma importante redução das exacerbações infecciosas nos pacientes tratados com Azitromicina.

Outro trabalho avaliando pacientes com bronquiectasia sem FC, utilizou Azitromicina, 250mg por dia, durante 1 ano. O estudo foi randomizado, controlado e com placebo. Um paciente em cada grupo descontinuou a medicação devido à sintomas adversos. Um paciente do grupo placebo apresentou *rash* cutâneo e foi subsequentemente diagnosticado com psoríase e um paciente no grupo da Azitromicina reportou fadiga progressiva. Dentre os eventos adversos, apenas diarreia mostrou risco relativo elevado. Não houve diferença nas dosagens de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) entre os grupos durante o tratamento. Azitromicina mostrou-se superior ao placebo no controle das exacerbações; melhora da qualidade de vida e da função pulmonar foram observadas nos pacientes tratados. Tais achados foram mantidos até 6 meses após a conclusão da intervenção.(32)

Uma publicação mostrou que a administração de macrolídeos pode resultar em prolongamento do intervalo QT e consequente arritmia *torsades de pointes*. Tal risco é maior na presença de fatores de risco cardiovasculares (prolongamento do intervalo-QT preexistente, hipocalcemia, hipomagnesemia, bradicardia) e o uso concomitante de drogas antiarrítmicas que podem prolongar o intervalo QT (exemplo: Quinidina, Procainamida, Amiodarona). (55)

Svastrom *et al.*(56) compararam o risco de morte por causas cardiovasculares com o uso de Azitromicina ao uso de Penicilina V e a nenhum uso de antibióticos. O acompanhamento foi de 1997 a 2010. Os autores concluíram que não houve um crescimento significativo do risco de morte por causa cardiovascular associado ao uso de Azitromicina na população coorte estudada. Tais achados indicam que a toxicidade cardíaca da Azitromicina não deve ser generalizada para toda a população, mas está limitada a população de maior risco cardiovascular.

Baseado nessa literatura, com a experiência do trabalho anterior (28) somada a experiência do serviço de Pneumologia do HC/UFGM, a escolha do macrolídeo a ser utilizado no atual estudo foi a Azitromicina.

A maioria dos artigos sugere o uso de Azitromicina como imunomodulador na dose de 250mg por dia (30, 32) ou 500 mg três vezes por semana (segunda, quarta e sexta). (57-61) O período de tratamento é controverso, variando de 2 a 12 meses nesses estudos. Tais estudos avaliaram o tratamento de doenças pulmonares como FC e Pneumonia Organizativa Criptogénica. Na RSC o período de tratamento com macrolídeos mais comumente utilizado nos estudos foi de 2 a 3 meses. (22, 24, 50, 62-65)

3.3 MACROLÍDEOS E RINOSSINUSITE CRÔNICA

Videler *et al.* (22) publicaram um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) contra placebo para avaliar a Azitromicina por 12 semanas em 60 pacientes. Foram tratados pacientes com RSC com e sem polipose, e com e sem asma, além de um percentual já operado. E foram avaliados vários desfechos objetivos e subjetivos. Foi administrada uma dose de Azitromicina

três vezes por semana na primeira semana e uma vez por semana nas semanas subsequentes. Não foi encontrada diferença estatística dos desfechos analisados em relação ao grupo placebo.

Wallwork *et al.* (24) também conduziram um ECR contra placebo utilizando-se Roxitromicina. Também foram estudados pacientes com RSC (com e sem pólipos). Nos resultados, detectou-se significância em favor do grupo tratado que apontou para a possibilidade desse tipo de tratamento beneficiar de forma mais significativa uma população específica de pacientes com RSC (sem pólipos, com IgE normal e, possivelmente, com menos doença de mucosa).

Em outro estudo retrospectivo, Videler *et al.*(23) identificaram melhora em alguns desfechos entre pacientes holandeses com RSC, tanto com Azitromicina quanto com Trimetoprin-sulfametoxazol em relação aos que não usaram qualquer antimicrobiano. Os autores salientaram que, diante do tipo de delineamento, não seria ainda apropriado definir o verdadeiro impacto dessas drogas.

Dessa forma, apesar da literatura apontar uma possível aplicação dos macrolídeos utilizados como imunomoduladores nas RSC, ainda faltam estudos bem delineados, em grupos específicos de pacientes, para definir a real eficácia da medicação.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ação da Azitromicina usada como imunomodulador em pacientes portadores da tríade PNSE, asma e história clínica de intolerância à aspirina, em comparação ao placebo.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a resposta clínica do paciente tratado com Azitromicina e placebo padronizado. Baseando-se na Escala Analógica Visual (EVA), estadiamento da polipose e questionário de qualidade de vida (SNOT-22) .

Caracterizar o infiltrado inflamatório e a contagem de eosinófilos e mastócitos, antes e após o tratamento, nas biópsias dos pólipos nasais eosinofílicos dos pacientes.

Acompanhar os pacientes tratados, após finalizarem o tratamento, por um período de um ano.

5 CASUÍSTICA E MÉTODO

O presente estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com nº parecer de aprovação 234.835 (Anexo 1.1). Após primeira submissão, foram realizadas emendas para adição de um grupo placebo ao projeto inicial (nº parecer de aprovação 2.206.423 - Anexo 1.2) e da adequação do título (nº do parecer de aprovação 2.361.591 - Anexo 1.3). Também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos: RBR-9pqqpb Número do UTN: U1111-1201-8926.

Os pacientes foram esclarecidos a respeito do estudo e de seus objetivos e foi solicitada, após leitura assistida e orientação, a assinatura no termo de consentimento pós-informado (Anexo 2).

5.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por 48 pacientes portadores de PNSE, asma e história clínica de intolerância à aspirina, maiores de 18 anos, encaminhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para realização de tratamento cirúrgico no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). A coleta foi realizada de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Tais pacientes com diagnóstico clínico-endoscópico-tomográfico-histopatológico estabelecido de PNSE, asma e história clínica de intolerância à aspirina, que já haviam sido tratados com terapia medicamentosa padrão otimizada (ex: corticosteroides orais ou tópicos) sem resposta adequada e, devido à falta de sucesso com o tratamento clínico, possuíam indicação de tratamento de resgate com cirurgia endoscópica nasossinusal. Eles foram triados no ambulatório de Rinologia no Hospital São Geraldo, anexo do HC-UFMG. Os pacientes, de forma geral, chegavam ao ambulatório sem utilizar nenhuma medicação oral ou tópica para controle dos sintomas da PNSE, uma vez que, a resposta insatisfatória prévia os desestimula a mantê-la.

O tamanho mínimo necessário da amostra para o estudo foi estimado utilizando-se nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) e poder estatístico de 80% ($\beta=0,2$). Para se detectar uma diferença de 14 unidades na avaliação a partir do questionário SNOT-22 (8) e assumindo que o desvio padrão dos resultados dessa avaliação seja menor que 28, o tamanho da amostra necessária calculado foi de, pelo menos, 21 pacientes em cada grupo, 42 pacientes no total. O dimensionamento inicial, foi a coleta de dados de 60 pacientes (considerando-se perdas de seguimento), foram então confeccionados 30 frascos com o medicamento (Azitromicina 500mg) e 30 frascos com placebo padronizado. A randomização da amostra foi realizada através de sorteio. Os 60 frascos foram colocados na mesma caixa, com apenas uma abertura pequena. A cada paciente incluído o pesquisador ia até a caixa e sorteava, aleatoriamente, um frasco.

Foram selecionados 59 pacientes, ao final do estudo, foi possível obter 48 pacientes que foram divididos, por meio de sorteio, em grupo Azitromicina (27 pacientes) e Placebo (21 pacientes). A inclusão de pacientes no estudo foi suspensa, antes de atingirem os 60 pacientes dimensionados, por uma questão administrativa do Hospital. A Central do SUS, suspendeu a marcação de novos pacientes para cirurgia, não sendo possível continuar a inclusão. Como já havia, no mínimo, 21 pacientes em cada grupo, tal medida não impossibilitou o seguimento do projeto.

No procedimento de triagem, os pacientes foram submetidos ao exame otorrinolaringológico completo com especial atenção para o seguimento nasal. As fossas nasais foram exploradas via rinoscopia anterior e nasofibrosopia. A PNSE foi estadiada conforme Sousa *et al.*(14) Foi utilizado nasofibroscópio flexível MACHIDA ENT IIIP®, com diâmetro de 3,2 mm. Em seguida, os pacientes foram submetidos à biópsia dos pólipos nasais para a confirmação diagnóstica da eosinofilia.

Foram selecionados os pacientes que satisfizeram os seguintes critérios:

- **Critérios de inclusão:** pacientes portadores de PNSE, asma e história clínica de intolerância à aspirina, com porcentagem de eosinófilos na biópsia igual ou superior a 40% e que ao exame clínico e endoscópico não apresentavam evidência de infecção nasossinusal ativa (ex:

secreção purulenta em fossa nasal); pacientes que já tenham sido submetidos a tratamento clínico padrão sem melhora satisfatória e com indicação formal de cirurgia endoscópica nasal; pacientes com idade maior de 18 anos. Pacientes que, após explicação sobre o estudo, por livre vontade, concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

• **Critérios de exclusão:** pacientes portadores de poliposes não-eosinofílicas como fibrose cística, síndrome de Kartagener, pólipos antrocoanal e/ou PNSE em vigência de infecção; portadores de PNSE na ausência de Asma ou história clínica de intolerância à aspirina; pacientes que fizeram uso de corticosteroides ou anti-histamínicos nos 30 dias que antecederam o início do estudo; pacientes que fizeram uso de qualquer antibiótico por curto prazo nos 30 dias que antecederam o início do estudo ou no decorrer do estudo; pacientes com idade inferior a 18 anos; paciente portadores de doença cardiovascular e/ou hepática estabelecida e pacientes com alteração no eletrocardiograma (ex: prolongamento do intervalo QT). Pacientes que, após explicação sobre o estudo, por livre vontade, não concordaram em participar ou não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.2 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO

Trata-se de estudo experimental randomizado duplo mascarado com placebo em pacientes com a tríade PNSE, asma e história clínica de intolerância à aspirina. Foi realizada a comparação da resposta clínica dos pacientes pré-tratamento e pós-tratamento em cada grupo e entre os grupos.

A pesquisa iniciou pela avaliação otorrinolaringológica completa, estadiamento da PNSE (14) e biópsia dos pólipos. Foram solicitados exames complementares para preparo do procedimento cirúrgico, tais como: eletrocardiograma, hemograma completo e exames de função hepática: TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina (FA).

Tais procedimentos descritos são realizados em todos os pacientes que chegam ao ambulatório de Rinologia no Hospital São Geraldo, encaminhados pelo SUS para realização de tratamento cirúrgico, independente do presente estudo.

Não havendo alterações nos exames complementares, os pacientes eram esclarecidos sobre a pesquisa e, uma vez que concordaram em participar, eram solicitados a assinar o termo de consentimento pós-informado após orientação e leitura conjunta (Anexo 2). Os pacientes também eram auxiliados, pelo pesquisador, no preenchimento do questionário SNOT-22 (Anexo 3) e respondiam à classificação de EVA com base no incômodo dos sintomas nasossinusais.

A randomização através de sorteio foi realizada para a divisão dos grupos. A medicação prescrita foi AZI® (comprimidos revestidos de 500 mg de azitromicina di-hidratada, Reg. MS: nº 1.3569.0011. Fabricado por: EMS S/A. Hortolândia - SP), por via oral, na dose de 1 comprimido (500mg), três vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira), durante doze semanas. A composição do Placebo respeitou uma padronização pré-estabelecida, resultando em comprimido com ausência de efeito sistêmico (componentes: ácido esteárico, aerosil, celulose microcristalina, croscamelose sódica e lauril sulfato sódio). Os frascos, do medicamento e do placebo, eram idênticos, diferenciando-se apenas pela coloração da tampa (azul ou vermelha, figura 1). A marcação foi realizada pelo farmacêutico responsável pela elaboração do placebo e só foi revelado qual o frasco que continha a AZI® ao final do estudo (Farmácia Set Formulas. Praça Vó Fina 112, Centro. Sete Lagoas/MG. CEP 35.700-549. <http://www.setformulas.com.br/>).



Figura 1: Frascos de medicação. Cada frasco continha 36 comprimidos de medicamento. Frasco azul: placebo padronizado/ Frasco vermelho: AZI®

Na décima terceira semana, o paciente retornava ao ambulatório para nova avaliação clínica, sendo realizada nova biópsia do pólipó nasal e novo preenchimento do questionário SNOT-22, EVA e estadiamento. Após o estudo, os pacientes continuaram sendo

acompanhados trimestralmente pelo pesquisador. Novo questionário SNOT-22 foi aplicado após um ano da intervenção.

A medicação e placebo foram obtidas por meio de doação ao ambulatório de Rinologia do HC-UFMG por parte do pesquisador responsável. Os autores afirmam não haver conflito de interesse no presente estudo.

5.3 COLETA DO MATERIAL

Os pacientes eram submetidos às biópsias (pré e pós-tratamento) dos pólipos no ambulatório de Rinologia do Hospital São Geraldo (HC-UFMG). Após anestesia da fossa nasal com algodão embebido em neotutocaína a 2%, era retirado fragmento do pólipo de cada paciente com pinça de biópsia nasal (formato elíptico, diâmetros 2mm x 5mm, marca EXPLORENT®), com auxílio do endoscópio, nos casos de pequenos pólipos, ou na rinoscopia anterior, em casos de grandes pólipos, evitando-se a maceração dos tecidos.

O fragmento de biópsia era imediatamente fixado em formol a 10% tamponado e encaminhado ao Laboratório de Patologia Comparada do Instituto de Ciências Biológicas (ICB)/UFMG para processamento e inclusão em parafina. Secções histológicas de 4µm foram coradas em HE (hematoxilina-eosina) e utilizadas para a análise histomorfológica. Para contagem de mastócitos foi realizada coloração com azul de toluidina. Foi feita captura das imagens e avaliação do padrão inflamatório e contagem de eosinófilos e mastócitos.

5.4 VARIÁVEIS ANALISADAS

5.4.1 MELHORA SUBJETIVA

Na décima terceira semana após o término do tratamento, ao regressar ao ambulatório, o paciente era questionado sobre a melhora dos sintomas. Utilizando-se a EVA para definição do incômodo com os sintomas naquele momento (Figura 2). A escala visual analógica é descrita como ferramenta para caracterização de gravidade segundo o Consenso Europeu de Rinossinusites. (4)

Também era questionado se consideravam mantida a necessidade de cirurgia naquele momento, baseando-se no fato de que a cirurgia é indicada quando o controle clínico da doença não é atingido com medicação.

Os paciente foram perguntados sobre uso adequado da medicação, possíveis atrasos ou esquecimentos de doses. Assim como possíveis efeitos colaterais.

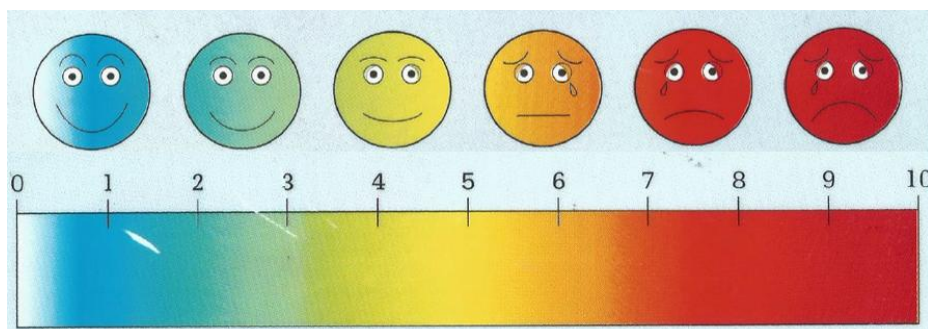


Figura 2: Escala Visual Analógica utilizada (foto do autor)

5.4.2 ESTADIAMENTO

Alguns tipos de estadiamentos endoscópicos foram propostos por diferentes autores. Levine (12), Jorgensen (11), Lund e Mackay (13) e Rasp et al.(9) classificaram os pólipos em três ou quatro categorias, com algumas variações segundo sua localização no meato médio e além dele, e relacionados de alguma forma com a concha média e inferior, na maioria dos casos.

O estadiamento usado neste trabalho, publicado em 2009 por Sousa *et al.*,(14) é baseado somente na endoscopia nasal (nasofibroscopia) e trata-se de uma avaliação tridimensional dos pólipos, nos três planos espaciais: horizontal, vertical e anteroposterior. Cada fossa nasal é estadiada separadamente. Tem a vantagem de informar a localização dos pólipos nos três planos do espaço e classifica pólipos que estão em outras regiões que não o meato médio. O fato de classificar os pólipos nas três dimensões proporciona ao especialista uma visualização mais exata de sua extensão e localização, sem a necessidade de se ver o exame. Ao contrário, os outros métodos não fornecem essa visualização.

As endoscopias foram realizadas por um único examinador, com um nasofibroscópio flexível MACHIDA ENT IIP ® de 3,2 mm. O estadiamento foi realizado durante o exame, segundo o que foi proposto pelos autores do mesmo, para se obter uma maior concordância. (14)

Para avaliação estatística transformou-se o estadiamento de cada paciente em um número, de maneira que, quanto pior o estadiamento, maior o seu valor (Tabela 9 em Anexo 4).

5.4.3 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22)

O SNOT-22 foi traduzido, validado e adaptado para o português em 2011. (8) É composto por 22 questões/sintomas que o paciente pode classificar de zero (nenhum problema) até cinco (pior problema possível). O paciente deve responder as questões baseando-se nos sintomas nos dois meses anteriores (Anexo 3).

A somatória dos valores pode variar de zero a 110 pontos e, quanto maior esse valor, mais sintomático encontra-se o paciente. O limite de normalidade para o SNOT-22 brasileiro é de 10 pontos e considera-se que uma variação maior que 14 pontos, entre os índices dos SNOT-22 de um mesmo paciente, é significativa. (8)

5.4.4 AVALIAÇÃO HISTOMORFOLÓGICA

As lâminas coradas em HE foram avaliadas em microscópio Olympus BX-40 (ocular 10X e objetiva de 40X). As imagens foram capturas com uma microcâmera *Spot Insign Color* adaptada ao microscópio usando o *software SPOT Basic*® 3.4.5 e analisadas através do *Corel Draw*® versão 7.468. A análise da celularidade foi obtida através da exploração de cinco campos do microscópio óptico com aumento de 400 vezes, como sugerido por Ingels *et al.*(37)

A avaliação semi-quantitativa do infiltrado inflamatório obedeceu a um escore bem definido. (28, 66) Sendo classificado pela distribuição e intensidade. Em relação à distribuição a classificação foi em i) focal: presença de um a três focos inflamatórios; ii) multifocal: presença de mais de 3 focos inflamatórios e iii) difuso: presença de células inflamatórias distribuídas uniformemente. A intensidade da reação inflamatória foi categorizada em três subgrupos: discreta (+), moderada (++) ou intensa (+++) com base na análise morfológica do infiltrado inflamatório total.

Para contagem de eosinófilos e mastócitos, foram utilizados os mesmos 5 campos capturados anteriormente com objetiva de 40x e 60x respectivamente. Com a ajuda do programa *ImageJ* foi realizada a contagem do número absoluto de eosinófilos e mastócitos. (Figuras 3 e 4)

A análise de todas as amostras foi realizada por patologista experiente duplo-mascarado. Ele possuía apenas a numeração da lâmina, sem identificação de amostra, se pré ou pós tratamento ou se grupo Azitromicina ou placebo, durante a análise.

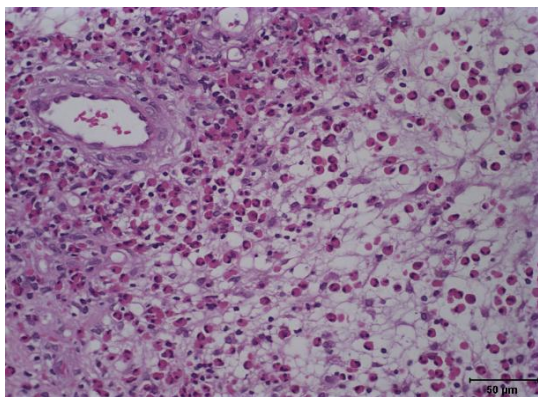


Figura 3: Fragmento de pólipio nasal apresentando infiltrado intenso predominantemente eosinofílico, coloração em HE 400x

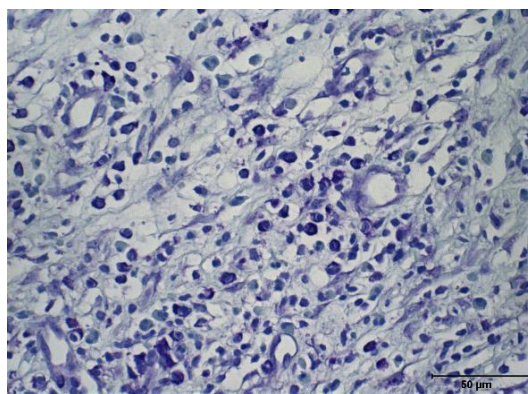


Figura 4: Fragmento de pólipio nasal apresentando infiltrado de mastócitos com evidência dos grânulos citoplasmáticos pelo azul de toluidina. 600x

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.5.1 Análise da homogeneidade das características basais da amostra

Para descrever os pacientes ao início do estudo foram obtidos números absolutos e percentuais em cada estrato da variável categórica em análise. Já no caso de variáveis

contínuas, foram calculados: média, mediana, desvio padrão, intervalo interquartilico, valores mínimos e máximos de cada distribuição de variáveis.

Foram comparadas, entre os grupos, as seguintes variáveis: EVA, SNOT-22, Estadiamento, infiltrado inflamatório, contagem de eosinófilos e contagem de mastócitos. Para sexo, grupos de idade e infiltrado inflamatório foram feitas comparações de proporções, considerando amostras independentes, por meio do teste do Qui Quadrado de Pearson (quando as comparações envolviam quantidades iguais ou superiores a 5) ou teste exato de Fisher (em caso de quantidades inferiores a 5 sendo comparadas). No caso das variáveis idade, EVA, SNOT-22, Estadiamento, contagem de eosinófilos e contagem de mastócitos, compararam-se os valores médios e medianos, utilizando os testes *t* de *Student* e de Mann Whitney, para amostras independentes, respectivamente.

Para todas as comparações o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Foram construídos gráficos do tipo *box plot* no caso de variáveis contínuas. Esse gráfico fornece uma análise visual e comparativa da posição, dispersão, simetria, caudas e valores discrepantes (*outliers*) de cada conjunto de valores.

5.5.2 Análise da dados pareados (pré intervenção e pós intervenção)

Foram obtidos números absolutos e percentuais em cada momento do tempo (inicial e final, ou seja, pré e pós intervenção). Já no caso de variáveis contínuas, foram calculados: média, mediana, desvio padrão, intervalo interquartilico, valores mínimos e máximos da distribuição, também para ambos os momentos.

Além da análise descritiva, foram comparadas as seguintes variáveis, pré e pós intervenção: EVA, SNOT-22, Estadiamento, infiltrado inflamatório, contagem de eosinófilos e contagem de mastócitos. Para sexo, grupos de idade, infiltrado inflamatório, foram feitas comparações de proporções, considerando amostras dependentes entre e si (pareadas) por meio do teste de Wilcoxon. No caso das variáveis idade, EVA, SNOT-22, Estadiamento, contagem de eosinófilos e contagem de mastócitos, compararam-se os valores médios e

medianos, utilizando os testes t de *Student* para dados pareados e de Wilcoxon, para amostras dependentes, respectivamente.

No caso dos valores SNOT pré intervenção, pós intervenção e *follow-up* de 1 ano após intervenção, foram feitas comparações duas a duas (pré e pós; pré e *follow-up* 1 ano; pós e *follow-up* 1 ano). Foram apresentados, ainda, os gráficos boxplots dos três momentos no tempo, estratificando por intervenção.

Também nestas análises, para todas as comparações, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

5.5.3 Comparação dos resultados pós intervenção, entre grupos da intervenção.

Foram comparados os resultados pós intervenção, entre os dois grupos. Foram repetidas as análises descritas no item (5.5.1).

6 RESULTADOS

Foram avaliados 59 pacientes com diagnóstico de PNSE, asma e história clínica de intolerância a aspirina e indicação de tratamento cirúrgico bem estabelecida. Quatro pacientes não quiseram fazer uso da medicação enquanto aguardavam a cirurgia, dois paciente já haviam sido submetido a cirurgia recente e cinco pacientes não possuíam pólipos visíveis ao exame clínico (não sendo possível realizar a biopsia). Desta maneira, 48 pacientes completaram o estudo. Sendo 27 pacientes no grupo Azitromicina e 21 pacientes no grupo Placebo.

A idade dos pacientes variou de 23 a 74 anos, com média de 48,29 anos, sendo 27 mulheres (56,25%) e 21 homens.

Avaliando-se os grupos sorteados quanto ao gênero, não houve diferenças significativas entre os grupos ($p=0,199$). Quanto à idade houve diferença, sendo que o grupo Azitromicina revelou-se cerca de 8 a 10 anos mais velho (média e mediana, respectivamente). (Figura 5). Em relação as variáveis estudadas, os grupos também mostraram-se homogêneos no início do estudo, não havendo diferença significativa em relação à EVA ($p=0,946$), ao

questionário SNOT ($p=0,945$), ao estadiamento ($p=0,771$), ao infiltrado inflamatório ($p=0,445$ e $p=0,174$), à contagem de eosinófilos ($p=0,826$) ou à contagem de mastócitos ($p=0,349$). (Tabela 1)

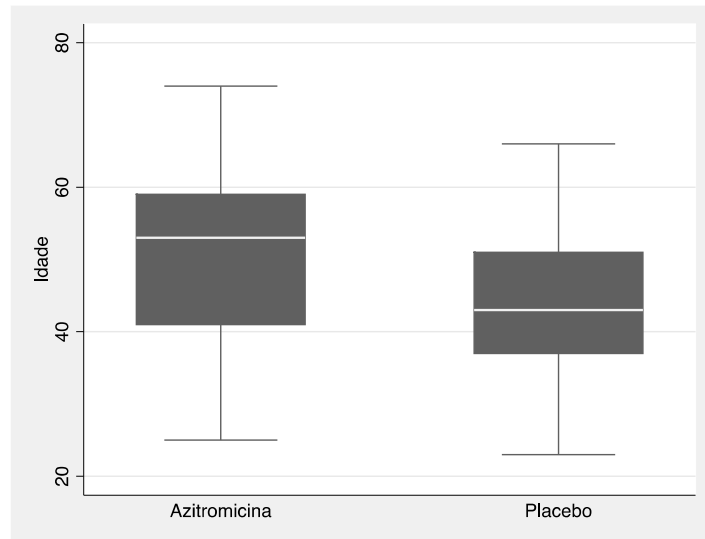


Figura 5: Gráfico Box Plot mostrando a distribuição da idade dos pacientes.

Tabela 1: Casuística dos grupos do estudo (homogeneidade da amostra)

Variáveis	Descrição/Categorias	Grupo Placebo	Grupo Azitromicina	Valor de p
Sexo	Feminino (n; %)	14 (66,7)	13 (48,2)	0,199
	Masculino (n; %)	7 (33,3)	14 (51,9)	
Idade	Média (DP)	43,8 (10,4)	51,8 (13,1)	0,0275
	Mediana (IIQ)	43 (14)	53 (18)	0,0282
	Mínimo; Máximo	23; 66	25; 74	
EVA* pré	Média (DP)	8,67 (1,46)	8,63 (2,13)	0,946
SNOT-22** pré	Média (DP)	65,8 (21,7)	66,3 (22,6)	0,945
Estadiamento pré	Média (DP)	13,9 (2,9)	13,6 (3,3)	0,771
Infiltrado inflamatório pré (Distribuição)	Multifocal (n; %)	2 (9,5)	5 (18,5)	0,445
	Difuso (n; %)	19 (90,5)	22 (81,5)	
Infiltrado inflamatório pré (Intensidade)	Discreto (n; %)	7 (33,3)	10 (37,0)	0,174
	Moderado (n; %)	7 (33,3)	14 (51,9)	
	Intenso (n; %)	7 (33,3)	3 (11,1)	
Contagem eosinófilos pré de	Média (DP)	101,8 (72,9)	96,9 (67,6)	0,826
Contagem mastócitos pré de	Média (DP)	4,6 (1,8)	4,0 (2,3)	0,349

n = número absoluto

DP = desvio padrão

IIQ = intervalo interquartil

*EVA = Escala Visual Analógica

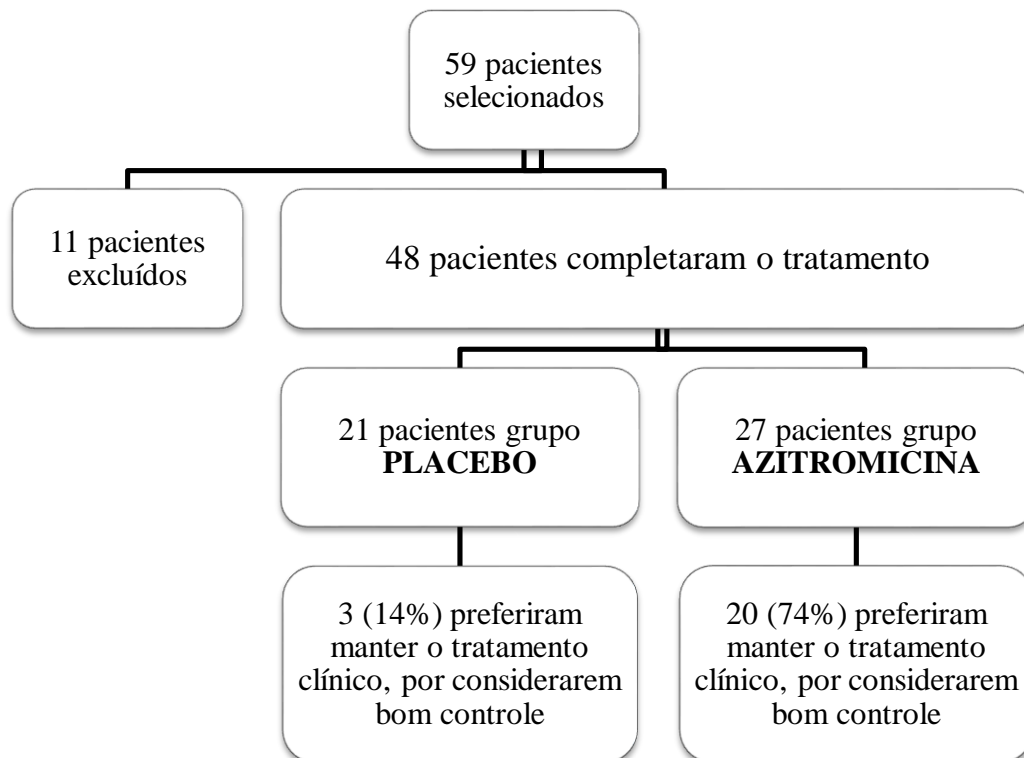
** SNOT-22 = Questionário de qualidade de vida SNOT-22

Ao final do estudo, 20 pacientes do grupo Azitromicina (74%) relataram bom controle dos sintomas e optaram por não se submeter ao tratamento cirúrgico, já no grupo placebo apenas 3 pacientes (14%) não foram encaminhados para cirurgia, os demais (18 pacientes, 86%), mantiveram as queixas e optaram por se submeter a tratamento cirúrgico. Sendo a diferença entre os grupos significativa ($p < 0,01$ - tabela 2). Todos os pacientes foram mantidos em acompanhamento clínico no Ambulatório de Rinologia do Hospital São Geraldo. O diagrama da casuística é mostrado na Figura 6.

Tabela 2: Quantidade de pacientes encaminhados para cirurgia ao final do tratamento

Variável	Categorias	Placebo	Azitromicina	Valor de p
Cirurgia pós 3 meses	Não (n; %)	3 (14,3)	20 (74,1)	<0,001
	Sim (n; %)	18 (85,7)	7 (25,9)	

n = número absoluto de pacientes

**Figura 6: Diagrama da casuística do presente estudo.**

6.1 ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

Houve diferenças significativas na EVA comparando a média do pré e pós tratamento do grupo Placebo ($p=0,038$). No grupo Azitromicina houve queda tanto na média quanto na mediana ($p<0,001$ nas duas medidas). (Tabela 3, Figura 7)

Tabela 3: Resultados pré e pós tratamento na avaliação pelo Escala Visual Analógica

EVA	Categorias	Pré	Pós	Valor de p
Grupo Placebo	Média (DP)	8,67 (1,46)	7,38 (3,26)	0,038
	Mediana (IIQ)	9 (2)	8 (4)	0,267
	Mínimo; Max	5; 10	0; 10	
Grupo Azitromicina	Média (DP)	8,63 (2,13)	5,81 (3,66)	<0,001
	Mediana (IIQ)	10 (2)	7,5 (5)	<0,001
	Mínimo; Max	2; 10	0; 10	

DP = desvio padrão

IIQ = intervalo interquartil

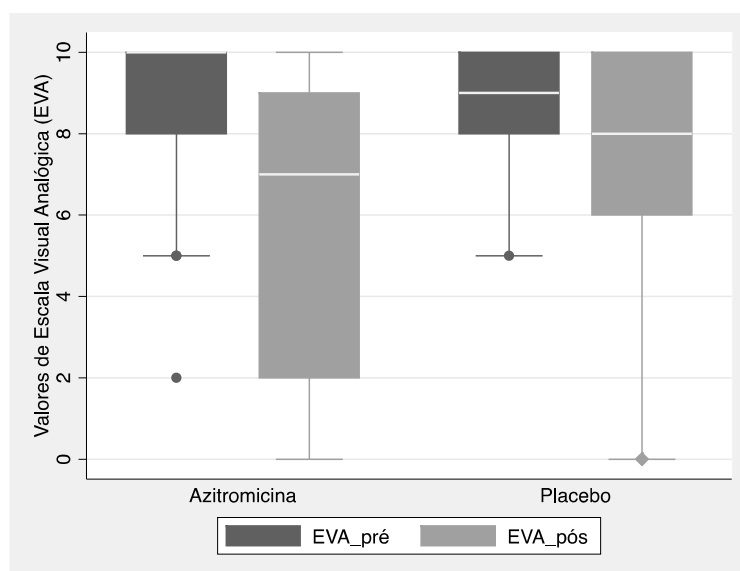


Figura 7: Gráfico Box Plot mostrando a variação da pontuação na escala Escala Visual Analógica, no pré e pós 3 meses de tratamento para os Grupos Placebo e Azitromicina

6.2 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22)

Todos os pacientes possuíam um somatório do questionário acima de 10 pontos no início do estudo (limite da normalidade do SNOT-22 brasileiro). (8) Houve queda significativa da soma do SNOT-22 apenas no grupo Azitromicina ($p < 0,001$), sendo a média de redução do SNOT, nesse grupo, de 17 pontos (no grupo Placebo a média de redução foi de 3,3 pontos, $p = 0,003$). No grupo Azitromicina, 16 pacientes apresentaram redução do SNOT-

22 acima de 14 pontos (59,25%) enquanto no grupo Placebo, apenas 4 pacientes apresentaram essa redução (19,0%).

Tabela 4: Resultados pré e pós tratamento na avaliação pelo questionário SNOT-22

SNOT-22	Categorias	Pré	Pós	Valor de p
Grupo Placebo	Média (DP)	65,8 (21,7)	62,5 (20,9)	0,330
	Mediana (IIQ)	70 (34)	62 (34)	0,664
	Mínimo; Max	30; 104	25; 102	
Grupo Azitromicina	Média (DP)	66,3 (22,6)	49,2 (23,7)	<0,001
	Mediana (IIQ)	63 (33)	47 (35)	<0,001
	Mínimo; Max	22; 105	4; 101	

DP = desvio padrão

IIQ = intervalo interquartil

6.3 ESTADIAMENTO

Houve redução do estadiamento em ambos os grupos, porém no grupo Azitromicina essa redução foi significativa ($p < 0,001$). (Tabela 5, Figura 8) Embora as medianas sejam as mesmas nos dois grupos, observa-se que, após o tratamento, o estadiamento esteve mais concentrado em valores mais baixos comparado ao valores pré tratamento (vide valores mínimo e máximo), o que fez com que o teste não paramétrico de Wilcoxon, que compara as distribuições como um todo, resultasse significativo.

Tabela 5: Resultados pré e pós tratamento na avaliação pelo Estadiamento

Estadiamento	Descrição	Pré	Pós	Valor de p
Grupo Placebo	Média (DP)	13,9 (2,9)	12,5 (4,6)	0,034
	Mediana (IIQ)	14 (5)	14 (5)	0,065
	Mínimo; Max	8; 18	0; 18	
Grupo Azitromicina	Média (DP)	13,6 (3,3)	11,5 (4,6)	<0,001
	Mediana (IIQ)	14 (5)	14 (7)	<0,001
	Mínimo; Max	6; 18	3; 16	

DP = desvio padrão

IIQ = intervalo interquartil

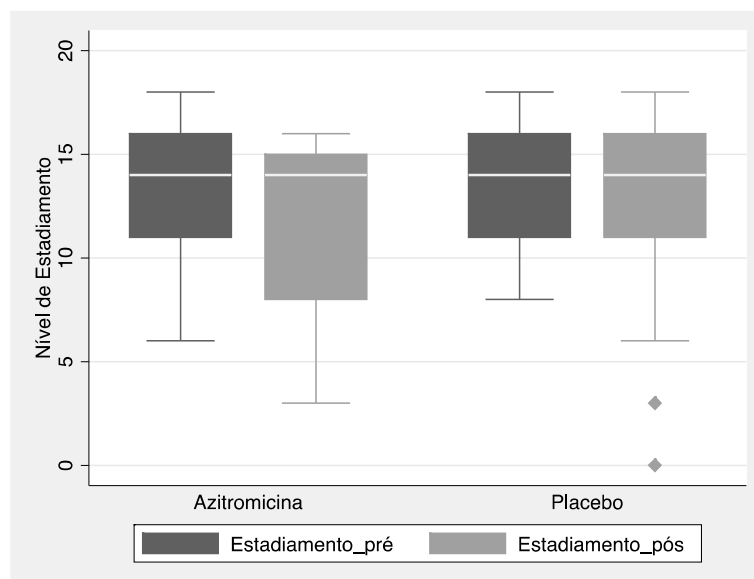


Figura 8: Gráfico Box Plot mostrando a variação da pontuação no Estadiamento, no pré e pós 3 meses de tratamento para os Grupos Placebo e Azitromicina

6.4 AVALIAÇÃO HISTOMORFOLÓGICA

Houve perda de material no processamento das lâminas, excluindo da análise 2 casos do grupo Placebo e 3 do grupo Azitromicina.

Na avaliação do infiltrado inflamatório, não houve diferença entre os achados pré e pós-tratamento. Em relação a distribuição e intensidade, na comparação entre os grupos, as lâminas foram bastante homogêneas tanto comparando pré e pós intervenção. Em relação a distribuição, não houve nenhuma lâmina classificada como focal, tendo obtido apenas classificação como multifocal ou difuso. (Tabela 6)

Tabela 6: Resultados pré e pós tratamento na avaliação do infiltrado inflamatório

Variável	Categorias	Pré	Pós	Valor de p
Distribuição				
Grupo Placebo	Multifocal (n; %)	17 (89,5)	16 (84,2)	>0,999
	Difuso (n; %)	2 (10,5)	3 (15,8)	
Grupo Azitromicina	Multifocal (n; %)	19 (79,2)	23 (95,8)	0,125
	Difuso (n; %)	5 (20,8)	1 (4,2)	
Intensidade				
Grupo Placebo	Discreto (n; %)	6 (31,6)	3 (15,8)	0,520
	Moderado (n; %)	7 (36,8)	11(57,9)	
	Intenso (n; %)	6 (31,6)	5 (26,3)	
Grupo Azitromicina	Discreto (n; %)	8 (33,3)	8 (33,3)	>0,999
	Moderado (n; %)	13(54,2)	12(50,0)	
	Intenso (n; %)	3 (12,5)	4 (16,7)	

n = número absoluto de pacientes

Em relação a contagem do número de eosinófilos, no grupo Azitromicina o número depois do tratamento foi inferior se comparado a antes da intervenção, tanto na média ($p=0,046$) quando na mediana ($p=0,017$), o mesmo não ocorrendo no grupo Placebo ($p=0,726$ e $p=0,453$ respectivamente). Quando se comparam os achados pré e pós tratamento como grupos independentes, não há diferença significativa provavelmente pela variabilidade da amostra (distância entre o menor e maior número de contagem). (Tabela 7, Figura 9) Na contagem de mastócitos, não se observou variação significativa no pré e pós tratamento ou entre os grupos. (Tabela 8, Figura 10)

Tabela 7: Resultados pré e pós tratamento na contagem de eosinófilos e mastócitos

Variável	Categorias	Pré	Pós	Valor de p
Eosinófilos				
Grupo Placebo	Média (DP)	101,8 (69,4)	92,9 (65,4)	0,736
	Mediana (IIQ)	104 (130)	59 (76)	0,453
	Mínimo; Max	0; 323	0; 361	
Grupo Azitromicina	Média (DP)	96,9 (67,6)	67,2 (63,5)	0,046
	Mediana (IIQ)	91 (135)	40 (81)	0,017
	Mínimo; Max	0; 335	0; 401	
Mastócitos				
Grupo Placebo	Média (DP)	4,6 (1,8)	4,4 (2,1)	0,800
	Mediana (IIQ)	5 (2)	4 (3)	0,773
	Mínimo; Max	0,8; 8,4	0,8; 7,8	
Grupo Azitromicina	Média (DP)	4,0 (2,3)	3,9 (2,2)	0,884
	Mediana (IIQ)	3 (4)	3 (4)	0,308
	Mínimo; Max	1; 10	1; 9,4	

DP = desvio padrão

IIQ = intervalo interquartil

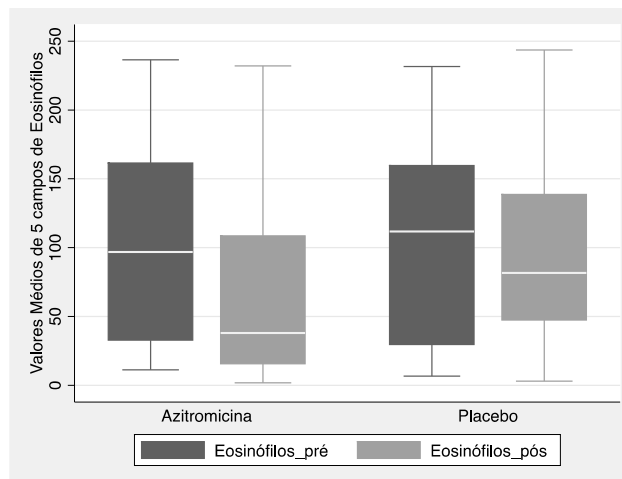


Figura 9: Gráfico Box Plot mostrando a variação da contagem de eosinófilos, no pré e pós 3 meses de tratamento para os Grupos Placebo e Azitromicina

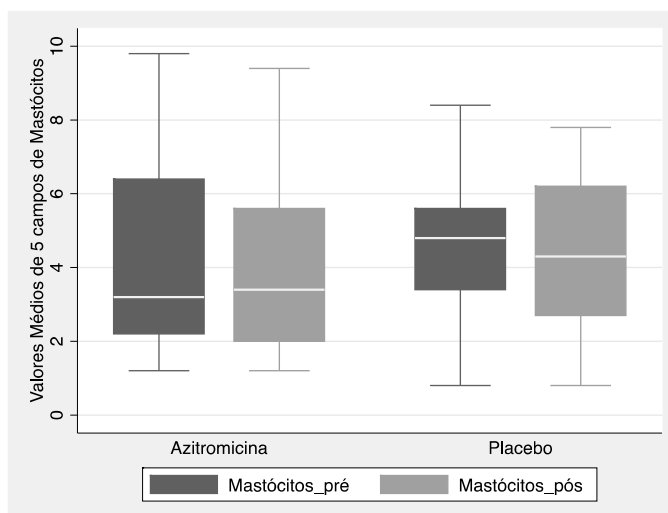


Figura 10: Gráfico Box Plot mostrando a variação da contagem de mastócitos, no pré e pós 3 meses de tratamento para os Grupos Placebo e Azitromicina

De forma geral o medicamento foi bem tolerado pelos pacientes. Do grupo Azitromicina, um paciente queixou diarreia leve, não sendo necessário suspender a medicação. Já no grupo placebo, houve dois pacientes com queixas dispépticas (azia/queimação) e um paciente referiu taquicardia (sem alterações ao ECG). Nenhum deles suspendeu a medicação, referindo as queixas no retorno após 12 semanas. Os demais pacientes, mesmo ao questionamento direcionado, negaram efeitos colaterais. Entre os grupos, a ocorrência de efeitos colaterais não apresentou diferença significativa ($p=0,306$).

6.5 SEGUIMENTO

Após um ano os paciente foram novamente avaliados e novo SNOT-22 preenchido (presencialmente ou via telefonema). Alguns pacientes (11 no total) haviam sido operados e o SNOT-22, nesses casos, não foi considerado por ter havido nova intervenção. Na análise dos demais pacientes, observou-se que o questionário manteve diferença significativa no grupo Azitromicina quando comparado o respondido no início do tratamento e após um ano da intervenção. (Tabela 8, Figura 11)

Tabela 8: Resultados pré, pós 3 meses e pós 12 meses de tratamento na avaliação pelo SNOT-22

SNOT-22	Categorias	Pré	Pós	Pós 1 ano	Valor de p
Grupo Placebo	Média (DP)	64,1 (22,4)		53,4 (24,1)	0,170
	Mediana (IIQ)	68 (44)		50,5 (42)	0,424
	Mínimo; Max	30; 92		3; 83	
Grupo Azitromicina	Média (DP)	66,5 (24,4)		44,9 (26,7)	<0,001
	Mediana (IIQ)	63 (45)		44 (39)	<0,001
	Mínimo; Max	22; 105		3; 105	
Grupo Placebo	Média (DP)		61,9 (22,4)	53,4 (24,1)	0,308
	Mediana (IIQ)		58 (43)	50,5 (42)	0,791
	Mínimo; Max		25; 102	3; 83	
Grupo Azitromicina	Média (DP)		47,3 (25,0)	44,9 (26,7)	0,555
	Mediana (IIQ)		45 (36)	44 (39)	0,405
	Mínimo; Max		4; 102	3; 105	

DP = desvio padrão

IIQ = intervalo interquartil

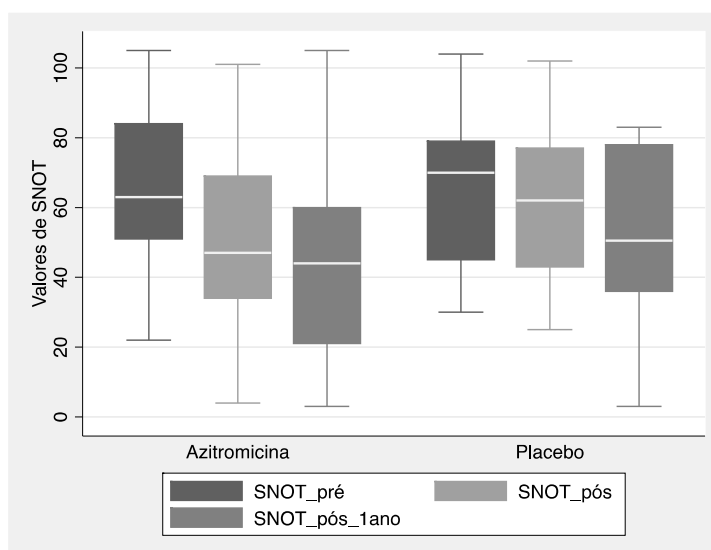


Figura 11: Gráfico Box Plot mostrando a variação da pontuação no questionário SNOT-22, no pré, pós 3 meses de tratamento e pós 12 meses de tratamento para os Grupos Placebo e Azitromicina

7 DISCUSSÃO

Este estudo é parte integrante de uma linha de pesquisa que visa a traçar o perfil imunocitohistológico da PNSE. O caráter multifatorial das RSC e a indefinição etiológica até o momento dificultam a determinação do real papel dos macrolídeos nas doenças inflamatórias de via aérea alta. O presente trabalho teve como principal objetivo avaliar um subgrupo homogêneo de pacientes e a resposta desse ao tratamento estabelecido, tentando assim definir o real benefício da medicação nesse grupo de pacientes.

A escolha do subgrupo foi não só pela maior prevalência da PNSE, mas também por apresentar características distintas. Sabe-se que os pacientes portadores de PNSE, asma e história clínica de intolerância aspirínica apresentam uma doença de difícil controle com necessidade de cirurgia ampla na maioria dos casos e, muitas vezes, sendo submetidos a várias cirurgias ao longo da vida. (6, 29) Nesses pacientes, na opinião dos autores, qualquer tratamento clínico adjuvante que controle de alguma maneira, mesmo que de forma mais discreta, as manifestações clínicas e que melhore a qualidade de vida sem trazer grandes efeitos colaterais adicionais, deve ser considerado. Além disso, o presente estudo é pioneiro dentro da otorrinolaringologia ao analisar a resposta terapêutica do uso de Azitromicina como imunomodulador em um grupo tão homogêneo de pacientes e de fazer um seguimento após um ano de tratamento.

Para fechar o diagnóstico de DREA o teste de provocação é o padrão ouro, sendo a via oral a mais utilizada. (6) Os paciente estudados não foram submetidos a tal teste, tendo relato de história clínica de intolerância a AAS ou anti-inflamatório não hormonal, dessa forma, consideramos tal grupo como tendo quadro sugestivo de DREA.

O tamanho amostral mínimo necessário calculado foi de 42 pacientes e o estudo foi composto por 48 pacientes, logo, teoricamente, ele foi capaz de avaliar a ação clínica da Azitromicina. A partir dos resultados, percebemos que as hipóteses utilizadas no cálculo do tamanho amostral são válidas, uma vez que o desvio padrão dos resultados da avaliação SNOT-22 foram menores que 28 (aproximadamente 22).

Os dois grupos estudados eram homogêneos em relação ao gênero. Quando avaliada a idade média e mediana, o grupo Azitromicina mostrou-se mais velho. Tal diferença, inicialmente, poderia comprometer os achados, tendo em vista trata-se de uma doença crônica que pode apresentar-se mais avançada com o decorrer dos anos (mais tempo de doença, maior chance de acometimento dos seios da face). Entretanto em relação a todas as variáveis analisadas (inclusive estadiamento da polipose), no início do estudo, os grupos mostravam-se homogêneos.

Apesar da literatura apresentar uma tendência em avaliar os níveis de IgE dos pacientes tratados com macrolídeos, não foi realizada tal dosagem e diferenciação no grupo estudado, por uma questão de custo e dificuldade de realização do exame pelo SUS. Sabemos que os níveis de IgE sérica total são influenciados por outros fatores que não só a atopia, em especial as parasitoses intestinais, principalmente causadas por geohelmintos (ex: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichuria*, *Ancylostoma duodenale*, *Stroglyoides stercoralis*), que induzem a produção de IgE policlonal. (67) A população estudada foi constituída de pacientes procedentes da periferia de Belo Horizonte e interior de Minas Gerais onde espera-se alta prevalência de tais parasitoses mesmo que de forma assintomática. Os estudos mostram prevalência de parasitoses intestinais que varia de 18% a 89,4%. (68, 69) Assim, um valor elevado de IgE total nos pacientes do estudo, não permitiria afirmar tal paciente como atópico. O recurso para descartar as parasitoses como causadoras de altas taxas de IgE seria o exame parasitológico de fezes, que sabidamente é um exame de baixa sensibilidade, podendo ser, em alguns casos, de apenas 40% (67), o que não ajudaria a melhor interpretar tais resultados.

Em relação aos efeitos colaterais, a medicação foi bem tolerada de maneira geral. Não havendo relato de efeito adverso grave constatado ou mensurado nos exames solicitados.

Todos os pacientes participantes haviam sido encaminhados ao ambulatório de Otorrinolaringologia já com indicação de cirurgia endoscópica nasal como tratamento de resgate. Todos haviam sido previamente submetidos a tratamento padrão para PNSE sem resultado satisfatório e, por isso, encaminhados à cirurgia. Sendo assim, torna-se um desfecho extremamente relevante o fato de, ao final do tratamento, 74% dos pacientes do grupo Azitromicina optarem por não ser submetidos a tratamento cirúrgico por considerarem um

bom controle sintomatológico da doença. Por outro lado, no grupo Placebo, apenas 14% dos paciente optaram por não operar.

A descrição de qualidade de vida é vista como uma experiência única e pessoal, que reflete não apenas o estado de saúde, mas também outros fatores e circunstâncias da vida do indivíduo. (8) De acordo com esta definição, a comparação entre os valores do SNOT-22 não deve ser realizada entre os pacientes, mas sim pode-se comparar a alteração que ocorre antes e após alguma intervenção em um mesmo paciente. O questionário SNOT-22 tem a vantagem de combinar questões específicas de doença nasossinusal com questões de saúde geral, que podem ser avaliadas isoladamente ou em conjunto tanto no pré como pós-tratamento. (8) A dificuldade de alguns pacientes em compreender a forma de preenchimento do questionário, nos levou a padronizar o preenchimento com a orientação do pesquisador. Foi observada redução significativa do SNOT-22 apenas no grupo tratado com Azitromicina (tanto na média como na mediana), sendo que 16 pacientes (59,25%) apresentaram redução acima de 14 pontos (o que é considerado significativo). (14)

O estadiamento apresentado já é utilizado no serviço de otorrinolaringologia do HC-UFMG há vários anos e acredita-se que seja o que melhor representa a real extensão da PNS além de informar precisamente a localização dos pólipos nas fossas nasais. O estadiamento tridimensional tem a vantagem de informar a localização dos pólipos nos três planos do espaço e classifica pólipos que estão em outras regiões que não o meato médio. Isso proporciona ao especialista uma visualização mais exata de sua extensão e localização (14) Além, é claro, de ser o estadiamento mais utilizado no serviço e aquele que os autores possuem maior familiaridade.

Nos pacientes do grupo Azitromicina, observamos melhora clínica (EVA e estadiamento) e melhora da qualidade de vida (avaliada pelo questionário SNOT-22) após o tratamento por três meses (12 semanas), mais relevante que no grupo Placebo. Tais achados corroboram estudos anteriores. (24, 28, 62, 64, 65, 70) Porém, pela primeira vez, foi avaliado de um grupo homogêneo, bem determinado, versus um grupo placebo, mascarado. Apesar do estudo de Wallork *et al.* (24) sugerir que os macrolídeos seriam eficazes apenas em um grupo específico de pacientes com RSC (sem pólipos, com IgE normal e, possivelmente, com menos doença de mucosa), não correspondeu ao encontrado no presente estudo.

As Diretrizes Brasileiras de Rinosinusites de 2008 citam que vários estudos confirmaram que os macrolídeos inibem o gene de expressão das interleucinas IL-6 e IL-8 e inibem a molécula de adesão intercelular essencial para o recrutamento de células inflamatórias. Porém, ainda não foi estabelecido se isto é um mecanismo clínico relevante. (71) Os eosinófilos são células inflamatórias predominantes na PNSE e parecem ter um papel chave na etiopatogênese dessa doença. São responsáveis pela secreção de citocinas relacionadas à manutenção do curso inflamatório e ao dano tecidual. (72) Quando relacionada a participação do *S. aureus* na fisiopatologia da PNS, observa-se a participação de mastócitos e eosinófilos na cascata inflamatória desencadeada pela presença de superantígenos perpetuando a inflamação crônica presente. (25)

Na avaliação das biópsias dos pólipos, quanto às características gerais do infiltrado inflamatório, não foi encontrada alteração significativa no padrão inflamatório nas amostras antes e após o tratamento. Acredita-se que tal achado se deve ao fato dessa avaliação ser semi-quantitativa e o padrão inflamatório global presente no pólipo não se modificou ao longo dos três meses de tratamento. Manteve-se principalmente um padrão multifocal moderado nos dois grupos (antes e após o tratamento).

Em relação a contagem de mastócitos, realizada com objetivo de detalhar melhor o aspecto citológico envolvido, não houve diferença na contagem entre os grupos ou entre pré e pós tratamento. Já a avaliação da eosinofilia tecidual foi realizada segundo a literatura em amostras pré e pós-tratamento. (37, 73, 74) Observou-se uma redução significativa do número de eosinófilos nas amostras pós tratamento em relação as amostras pré tratamento do grupo Azitromicina, tanto na média quando na mediana ($p=0,046$, $p=0,017$ respectivamente). O mesmo não ocorreu no grupo Placebo. Como os eosinófilos são as células inflamatórias mais importantes no processo inflamatório da RSC com PNSE, tal achado apresenta bastante relevância. Pode-se considerar que, a ausência de observação semelhante no estudo anterior (28) pode dever-se a menor quantidade de amostras analisadas.

Matsuoka *et al.* (75) relataram que Claritromicina inibiu significativamente a expressão de moléculas de adesão a ICAM-1 e VCAM-1 em células semelhantes a fibroblastos (sinoviais). Foi demonstrado que ambas as moléculas desempenham um papel importante no extravasamento de eosinófilos no tecido em modelos de inflamação de vias

aéreas. (45, 53) Tais achados sugerem que macrolídeos podem apresentar um efeito anti-eosinofílico importante, o que justificaria seu uso na PNSE e pode estar relacionado aos achados no presente trabalho.

Em relação ao tempo de tratamento, o intervalo escolhido baseou-se na literatura (62, 63, 76) e no intervalo de tempo médio existente no serviço entre a primeira consulta e a realização da cirurgia (em geral, dois a três meses). Desta forma, o trabalho buscou não causar um transtorno adicional de deslocamento para os pacientes. Por outro lado, também não estaria atrasando a realização do tratamento cirúrgico já indicado, caso não houvesse melhora dos sintomas com o tratamento proposto.

Observa-se em alguns artigos que a melhora ou os benefícios do tratamento são maiores quanto maior a duração. (42) Hashiba *et al.*(77) mostraram que o tratamento em 2, 4, 6 e 12 semanas apresentou taxa de melhora de 4.7%, 47.7%, 62.8% e 70.6%, respectivamente.

Há uma especulação de que a restauração da mucosa é lenta e seriam necessárias mais que 12 semanas para sua regeneração.(42) Dessa forma, prolongando o tempo de tratamento, poderemos alcançar ainda melhores resultados. Em doenças inflamatórias pulmonares crônicas, a Azitromicina, na dose utilizada, já tem sido mantida por períodos mais prolongados sem adicionar efeitos colaterais significativos. (57-61)

Outro ponto importante a ser levantado é que a população estudada não estava em uso de corticosteroides (oral ou tópico nasal). Assim, levanta-se a hipótese que, como foi observada melhora clínica com a Azitromicina em dose imunomoduladora utilizada isoladamente, a associação do macrolídeo com o corticosteroide tópico poderia alcançar melhores resultados em relação ao tratamento isolado, sem, no entanto, aumentar efeitos colaterais de maneira significativa. Sendo uma doença de caráter multifatorial, talvez uma associação de tratamentos seja necessária para alcançar um controle ainda mais adequado da sintomatologia. Com os resultados observados no presente estudo, poderia ser avaliado, em estudos futuros, a associação de tratamentos clínicos, corticosteroides tópicos e Azitromicina, por exemplo.

O seguimento de um ano realizado no presente estudo, também é inédito na literatura. Pode-se avaliar que mesmo 12 meses após o término do tratamento, os pacientes do grupos

Azitromicina mantiveram um questionário SNOT-22 com pontuação significativamente menor da pontuação obtida no pré tratamento. Na literatura, observamos que a taxa de recidiva da polipose, mesmo após cirurgia, é alta. Sendo considerada taxas de até 50% de recidiva em estudos que acompanharam os pacientes por dois a cinco anos após a cirurgia. (3, 78, 79)

8 CONCLUSÃO

O tratamento com Azitromicina, 500mg, três vezes por semana, durante 12 semanas, na população estudada, apresentou evidência de resposta. Foi observada melhora clínica significativa baseando-se na EVA, questionário de qualidade de vida (SNOT-22) e estadiamento da polipose. Além disso, observou-se redução do número de eosinófilos nas biópsias dos pólipos dos pacientes tratados com a medicação.

Diante desses achados, a Azitromicina pode ser considerada mais uma opção terapêutica da PNSE associada a asma e história clínica de intolerância à aspirina. Entretanto, mais estudos são necessários para se definir o real mecanismo de ação envolvido.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Couto LG, Fernandes AM, Brandão DF, Santi Neto D, Valera FC, Anselmo-Lima WT. Histological aspects of rhinosinusal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(2):207-12.
2. Fonseca AL, Arrobas AM. Allergic inflammatory diseases of the upper airways and their impact on asthma--following on from a case report. *Rev Port Pneumol.* 2006;12(5):563-79.
3. Hoseini SM, Saedi B, Aghazadeh K. Meticulous endoscopic sinus surgery to prevent recurrence of massive nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 2012;126(8):789-94.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
5. Anjos CP, Vasconcelos AC, Crosara PF, Anjos GC, Becker CG, Guimarães RE. Apoptosis in eosinophilic nasal polyps treated in vitro with mitomycin C. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(3):32-7.

6. Spies JW, Valera FC, Cordeiro DL, de Mendonça TN, Leite MG, Tamashiro E, et al. The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(3):263-8.
7. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(1):83-92.
8. Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VM, Cursino MM, Mendes Neto JA, Gregório LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(5):663-9.
9. Rasp G, Kramer MF, Ostertag P, Kastenbauer E. [A new system for the classification of ethmoid polyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy]. *Laryngorhinootologie.* 2000;79(5):266-72.
10. Malm L. Assessment and staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(4):465-7.
11. Jorgensen RA. Endoscopic and computed tomographic findings in ostiomeatal sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(3):279-87.
12. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. *Laryngoscope.* 1990;100(1):79-84.
13. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-4.
14. Sousa MCA, Becker HMG, Becker CG, Castro MM, Sousa NJA, Guimarães RES. Reproducibility of the three-dimensional endoscopic staging system for nasal polyposis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology;* 2009. p. 814-20.
15. Woolley KL, Gibson PG, Carty K, Wilson AJ, Twaddell SH, Woolley MJ. Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(1):237-43.
16. Saunders MW, Wheatley AH, George SJ, Lai T, Birchall MA. Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies. *Laryngoscope.* 1999;109(5):785-90.
17. Deng J, Chen F, Lai Y, Luo Q, Xu R, Ou C, et al. Lack of additional effects of long-term, low-dose clarithromycin combined treatment compared with topical steroids alone for chronic rhinosinusitis in China: a randomized, controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(1):8-14.

18. Pynnonen MA, Venkatraman G, Davis GE. Macrolide therapy for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(3):366-73.
19. Shimizu T, Suzaki H. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43(2):131-6.
20. Head K, Chong LY, Piroomchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011994.
21. Bewick J, Ahmed S, Carrie S, Hopkins C, Sama A, Sunkaraneni V, et al. The value of a feasibility study into long-term macrolide therapy in chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(1):131-8.
22. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2011;66(11):1457-68.
23. Videler WJ, van Hee K, Reinartz SM, Georgalas C, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Long-term low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis. *Rhinology.* 2012;50(1):45-55.
24. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006;116(2):189-93.
25. Anselmo-Lima WT, Sakano E, Tamashiro E, Nunes AA, Fernandes AM, Pereira EA, et al. Rhinosinusitis: evidence and experience: October 18 and 19, 2013 - São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(1 Suppl 1):S1-S49.
26. Narayanankutty A, Palma-Lara I, Pavón-Romero G, Pérez-Rubio G, Camarena Á, Teran LM, et al. Association of TRPM3 Polymorphism (rs10780946) and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD). *Lung.* 2016;194(2):273-9.
27. Lavigne P, Lee SE. Immunomodulators in chronic rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;4(3):186-92.
28. de Oliveira IS, Borges Crosara PF, Cassali GD, Dos Reis DC, Rodrigues DS, Nunes FB, et al. Azithromycin for the treatment of eosinophilic nasal polyposis: Clinical and histologic analysis. *Allergy Rhinol (Providence).* 2016;7(2):55-61.
29. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(3):231-6.

30. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689-98.
31. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):660-7.
32. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251-9.
33. Pignatari SSN, Anselmo-Lima WT. *Tratado de Otorrinolaringologia*. 3 ed. Rio de Janeiro 2018.
34. Campos CAH, Costa HOQ. *Tratado de Otorrinolaringologia*. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2003.
35. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(1):1-6.
36. Tos M, Mogensen C. Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology*. 1977;15(2):87-95.
37. Ingels K, Durdurez JP, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal biopsy is superior to nasal smear for finding eosinophils in nonallergic rhinitis. *Allergy*. 1997;52(3):338-41.
38. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yankaskas JR. Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):165-75.
39. Dabirmoghaddam P, Mehdizadeh Seraj J, Bastaninejad S, Meighani A, Mokhtari Z. The efficacy of clarithromycin in patients with severe nasal polyposis. *Acta Med Iran*. 2013;51(6):359-64.
40. Harvey RJ, Wallwork BD, Lund VJ. Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(4):689-703.

41. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1987;25(6):632-42.
42. Cervin A, Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(3):416.
43. Cazzola M, Blasi F, Tarsia P, Zanardelli M, Allegra L. Role of Macrolides as Immunomodular Agents. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2006;13.
44. Wallwork B, Coman W, Feron F, Mackay-Sim A, Cervin A. Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112(10):1827-30.
45. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Cervin A. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2004;114(2):286-90.
46. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope*. 1997;107(12 Pt 1):1661-6.
47. Nakajima T, Yoshizawa I, Kawano Y, Noma T. Suppressive effect of roxithromycin on the induction of IL-2 responsiveness by DF-stimulated lymphocytes from patients with bronchial asthma. *Arerugi*. 1996;45(6):554-61.
48. Ishida Y, Abe Y, Harabuchi Y. Effects of macrolides on antigen presentation and cytokine production by dendritic cells and T lymphocytes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(2):297-305.
49. Hodge S, Hodge G, Jersmann H, Matthews G, Ahern J, Holmes M, et al. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(2):139-48.
50. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol*. 2000;14(3):143-8.
51. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest*. 2004;125(2 Suppl):41S-50S; quiz 1S.

52. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms. *Respiration*. 2011;81(1):67-74.
53. Wallwork B, Coman W. Chronic rhinosinusitis and eosinophils: do macrolides have an effect? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(1):14-7.
54. Sato E, Nelson DK, Koyama S, Hoyt JC, Robbins RA. Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(2):401-6.
55. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1665-8.
56. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1704-12.
57. Vaz AP, Morais A, Melo N, Caetano Mota P, Souto Moura C, Amorim A. Azithromycin as an adjuvant therapy in cryptogenic organizing pneumonia. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(4):186-9.
58. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957-69.
59. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(17):1707-15.
60. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-56.
61. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2006;61(10):895-902.
62. Perić A, Vojvodić D, Matković-Jožin S. Effect of long-term, low-dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the

'regulated on activation, normal T cell expressed and secreted' chemokine in the nasal secretions of patients with nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 2012;126(5):495-502.

63. Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology.* 2009;47(1):66-71.

64. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope.* 2004;114(5):923-30.

65. Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(6):e203-7.

66. Estrela-Lima A, Araújo MS, Costa-Neto JM, Teixeira-Carvalho A, Barrouin-Melo SM, Cardoso SV, et al. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. *BMC Cancer.* 2010;10:256.

67. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Motta ME, Oliveira FH, Sarinho ES. Total IgE level in respiratory allergy: study of patients at high risk for helminthic infection. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(4):255-9.

68. Menezes AL, Lima VM, Freitas MT, Rocha MO, Silva EF, Dolabella SS. Prevalence of intestinal parasites in children from public daycare centers in the city of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008;50(1):57-9.

69. Carvalho OoS, Guerra HL, Campos YR, Caldeira RL, Massara CL. Prevalence of intestinal helminths in three regions of Minas Gerais State. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(6):597-600.

70. Oliveira IS, Crosara PF, Cassali GD, Reis DC, Resende CB, Nunes FB, et al. Evaluation of the improvement of quality of life with Azithromycin in the treatment of eosinophilic nasal polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(2):198-202.

71. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.* 2008;74:6-59.

72. Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *Laryngoscope.* 2003;113(8):1374-7.

73. Mullarkey MF. Eosinophilic nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(5 Pt 2):941-9.
74. Crosara PF, Vasconcelos AC, Guimarães RE, Becker HM, Becker CG, Crosara SL, et al. Effect of mitomycin C on the secretion of granulocyte macrophages colonies stimulating factor and interleukin-5 in eosinophilic nasal polyps stromal culture. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(4):459-63.
75. Matsuoka N, Eguchi K, Kawakami A, Tsuboi M, Kawabe Y, Aoyagi T, et al. Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells. *Clin Exp Immunol*. 1996;104(3):501-8.
76. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, Gotoh S, Oshima T, Furukawa M, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2000;62(3):121-7.
77. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;525:73-8.
78. Abritta D, Coraçari AR, Maniglia JV. Microsurgery in nasal poliposis: clinical and srgical evolutive analysis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2004;70.
79. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254 Suppl 1:S85-8.

10 ANEXOS

Anexo 1.1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE –05599012.3.0000.5149

Interessado(a): Prof. Roberto Eustáquio Santos Guimarães
Departamento de Oftalmologia e
Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 02 de abril de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo da apoptose de eosinófilos em biopsias de pólipos nasais eosinofílicos de pacientes submetidos a tratamento com azitromicina em baixa dose por longo tempo**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo 1.2 – Emenda COEP: adição de um grupo placebo



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE –05599012.3.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Roberto Eustáquio Santos Guimarães
Departamento de Oftalmologia e
Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de agosto de 2017, a emenda abaixo relacionada, o projeto de pesquisa intitulado "Estudo da apoptose de eosinófilos em biopsias de pólipos nasais eosinofílicos de pacientes submetidos a tratamento com azitromicina em baixa dose por longo tempo".

- Adição de um grupo placebo ao projeto original.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG**

Anexo 1.3 – Emenda COEP: adequação do título



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE –05599012.3.0000.5149


**Interessado(a): Prof. Roberto Eustáquio Santos Guimarães
Departamento de Oftalmologia e
Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 30 de outubro de 2017, a emenda abaixo relacionada, o projeto de pesquisa intitulado "Azitromicina no tratamento da polipose nasossinusal eosinofílica: análise clínica e histomorfológica em um estudo randomizado mascarado com placebo".

- Adequação do título de pesquisa.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG**

Anexo 2 – Consentimento livre e esclarecido

Sr(a),....., você está sendo convidado a participar da pesquisa: “AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASOSSINUSAL EOSINOFÍLICA: ANÁLISE CLÍNICA E HISTOMORFOLÓGICA EM UM ESTUDO RANDOMIZADO MASCARADO COM PLACEBO”. Você foi selecionado por ser portador(a) de polipose nasossinusal, asma e intolerância a aspirina.

Esse estudo consiste no uso de medicação oral da seguinte maneira: você irá tomar um comprimido na segunda-feira, um comprimido na quarta-feira e um comprimido na sexta-feira durante doze semanas (três meses).

Além disso, você será submetido ao exame clínico otorrinolaringológico, a um exame de videoendoscopia nasossinusal (filmagem do nariz) e a duas biópsias – uma antes do início do tratamento e uma após o tratamento. Tais procedimentos (exame clínico, filmagem e biópsia) são realizados de rotina em nosso ambulatório em todos os pacientes portadores de polipose nasossinusal.

Considerações sobre a biópsia

Biópsia consiste na retirada de um pequeno pedaço do pólipos para as análises. A biópsia faz parte de seu tratamento, devendo ser realizada em todos os casos, normalmente em regime ambulatorial, sem necessidade de qualquer preparo especial, com duração de alguns minutos e não lhe impossibilitando para suas funções normais imediatamente e após o procedimento. No material biopsiado serão analisados os eosinófilos, que são células inflamatórias presentes nos pólipos e serão comparadas as amostras de antes e depois do tratamento. Por isso a importância da segunda biópsia (que só será realizada em você devido ao nosso estudo).

Considerações sobre a Azitromicina

A Azitromicina é um medicamento bem tolerado, apresentando poucos efeitos colaterais. A maioria dos efeitos observados foi de natureza leve a moderada, quando usada alta dose da medicação por longo tempo. Este medicamento, usado da mesma maneira que no nosso estudo, tem apresentando bons resultados no tratamento de doenças pulmonares inflamatórias. Como estamos testando o efeito da medicação, teremos dois grupos de pacientes: um grupo receberá a Azitromicina e outro grupo receberá uma medicação sem efeito (placebo). Entretanto o paciente tanto do grupo placebo como do grupo intervenção não saberá em qual grupo pertence no momento da terapia. O pesquisador também não saberá, quem compõe cada grupo que só será revelado ao final do estudo.

Considerações sobre o estudo

O objetivo final do estudo é o desenvolvimento de novas perspectivas de tratamento para a polipose nasossinusal. Pois ela, até hoje, não apresenta tratamento clínico nem cirúrgico satisfatório.

A sua participação na pesquisa não altera o curso do tratamento. Os dados coletados serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a sua participação. Não há remuneração para os participantes da pesquisa. A participação no estudo poderá ser interrompida quando você quiser, a qualquer momento, sem restrições ou consequências ao tratamento habitual.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador e do Comitê de Ética em pesquisa responsável pela aprovação desse projeto. Você pode tirar as suas dúvidas a qualquer momento.

Após leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu, portador de polipose nasossinusal, aceito voluntariamente participar da pesquisa “AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASOSSINUSAL EOSINOFÍLICA: ANÁLISE CLÍNICA E HISTOMORFOLÓGICA EM UM ESTUDO RANDOMIZADO MASCARADO COM PLACEBO”. Autorizo a realização de biópsias nasais. Estou ciente de que esta pesquisa não envolverá qualquer risco à minha saúde, que meu tratamento seguirá seu curso normal dentro dos parâmetros atuais e que tenho total liberdade para abandonar a pesquisa, em qualquer momento, sem prejuízo do meu tratamento.

ASSINATURAS:

Eu pessoalmente expliquei ao paciente o propósito deste estudo científico, bem como seus detalhes, os procedimentos a serem realizados e os termos do consentimento.

..... Belo Horizonte, ____/ ____/ ____

Investigador responsável: Isamara Simas de Oliveira

Av. Alfredo Balena, s/n. Santa Efigênia / Hosp São Geraldo, fone: 3409-9582

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP): Av. Antônio Carlos, 6.627, Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2.005. Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil. telefax 31-3409.4592.

Eu confirmo que entendi os termos do consentimento acima e do qual recebo cópia. Perguntei e fui esclarecido sobre todos os detalhes da pesquisa. Portanto, eu, voluntariamente, dou meu consentimento para minha inclusão neste estudo.

..... Belo Horizonte, ____/ ____/ ____

Assinatura do paciente

Anexo 3 – Questionário SNOT 22

Considerando a gravidade dos problemas, classifique a intensidade dos sintomas circulando o número correspondente da escala →	Nenhum problema	Problema muito leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave	Pior problema possível
1. Necessidade de "assoar" o nariz	0	1	2	3	4	5
2. Espirros	0	1	2	3	4	5
3. Nariz "escurrendo"	0	1	2	3	4	5
4. Tosse	0	1	2	3	4	5
5. Secreção do nariz indo para a garganta	0	1	2	3	4	5
6. Secreção grossa saindo do nariz	0	1	2	3	4	5
7. Sensação de ouvido cheio ou tampado	0	1	2	3	4	5
8. Tontura ou vertigem	0	1	2	3	4	5
9. Dor de ouvido	0	1	2	3	4	5
10. Dor ou pressão no rosto	0	1	2	3	4	5
11. Dificuldade para conseguir dormir	0	1	2	3	4	5
12. Acorda no meio da noite	0	1	2	3	4	5
13. Falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4	5
14. Acorda cansado	0	1	2	3	4	5
15. Fadiga ou cansaço durante o dia	0	1	2	3	4	5
16. Diminuição do seu rendimento para realizar atividades do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
17. Diminuição da sua concentração para realizar atividades do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
18. Frustrado, agitado ou irritado	0	1	2	3	4	5
19. Tristeza	0	1	2	3	4	5
20. Sensação de vergonha	0	1	2	3	4	5
21. Dificuldade para sentir "cheiros" ou "gostos"	0	1	2	3	4	5
22. Nariz entupido	0	1	2	3	4	5

TOTAL: _____

NOME: _____ SEXO: _____ IDADE: _____ RH: _____

DATA: ____/____/____ DATA DA CIRURGIA: ____/____/____ CIRURGIA REALIZADA: _____

DIAGNÓSTICO: _____

Após a cirurgia, você ficou: () Muito melhor; () Pouco melhor; () Igual; () Pouco pior; () Muito pior; comparado a antes da cirurgia.

Anexo 4 – Estadiamento Tridimensional

(SOUSA, Marcelo Castro Alves *de et al.* Reprodutibilidade do estadiamento endoscópico tridimensional da polipose nasal. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 75, n. 6, Dec. 2009)

Este estadiamento fornece informações sobre a localização dos pólipos nas fossas nasais nas três dimensões do espaço, ou seja, nos planos ântero-posterior, horizontal e vertical.

No plano Horizontal (H), os pólipos são classificados como (Figuras 1 e 2)

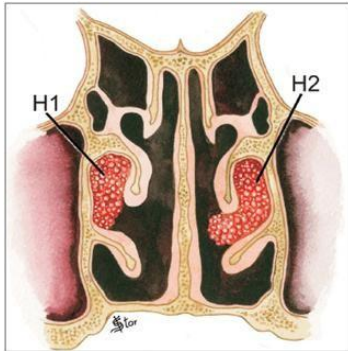


Figura 1

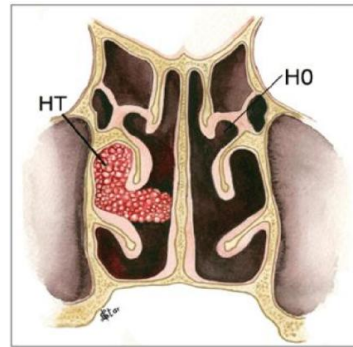


Figura 2

- H0 - ausência de pólipos
- H1- pólipos restritos ao meato médio
- H2 - pólipos saem do meato médio, sem tocar o septo nasal.
- HT - pólipos saem do meato médio e tocam o septo

No plano Vertical (V), os pólipos são classificados como (Figuras 3 e 4):

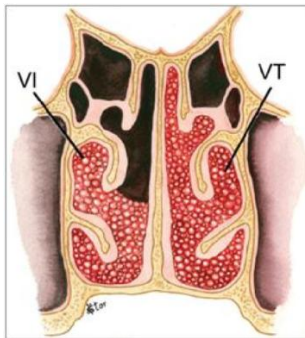


Figura 3

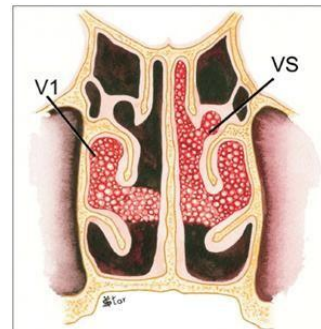


Figura 4

- V0 - ausência de pólipos
- V1 - pólipos restritos ao meato médio
- VI - pólipos com extensão inferior ao meato médio, ultrapassando a borda superior da concha inferior
- VS - pólipos com extensão superior ao meato médio, entre septo e concha média
- VT - pólipos que ocupam toda a extensão vertical da fossa nasal

No plano anteroposterior (P), os pólipos são classificados como (Figuras 5, 6, 7 e 8):

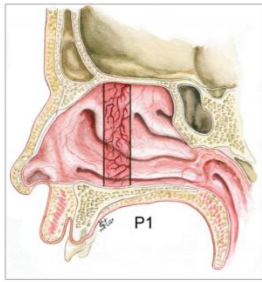


Figura 5

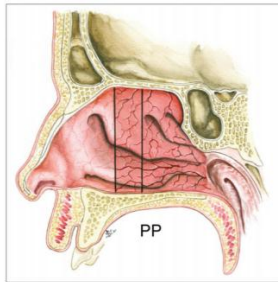


Figura 6

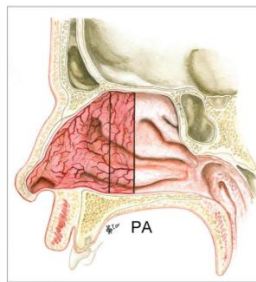


Figura 7

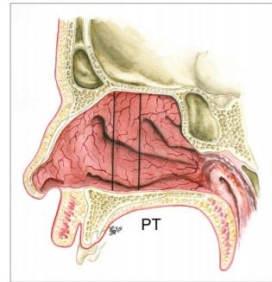


Figura 8

- P0- ausência de pólipos
- P1 - pólipos restritos ao meato médio
- PA - pólipos com extensão anterior ao meato médio, chegando à cabeça da concha inferior
- PP - pólipos com extensão posterior ao meato médio, chegando à cauda das conchas inferior e média
- PT - pólipos que ocupam toda a extensão antero-posterior da fossa nasal

Tabela 9: Transformação do estadiamento tridimensional em números para realização da análise estatística

Estadiamento horizontal	Pontuação	Estadiamento vertical	Pontuação	Estadiamento anteroposterior	Pontuação
H0	0	V0	0	P0	0
H1	1	V1	1	P1	1
H2	2	VI/S	2	PA/PP	2
HT	3	VT	3	PT	3

Anexo 5 – Dados Utilizados no Estudo

Tabela 10: Dados completos da amostra (parte 1)

Tabela apresenta os dados coletados para cada paciente do estudo, incluindo nº no estudo, idade, gênero, avaliação EVA pré e pós, avaliação SNOT-22 pré, pós 3 meses, pré-pós, pós 1 ano, estadiamento tridimensional do pólipos lados direito e esquerdo nos eixos horizontal, vertical e anteroposterior.

Nº	Idade	Gênero	EVA		SNOT-22			Estadiamento (D-E)						
			Pré	Pós	Pré	Pós (3 m)	Pré-Pós	Pós (1 a)	Ha	Va	Pa	Hd	Vd	Pd
1	58	M	6	5	51	24	27	59	1-1	1-2	2-2	1-1	1-1	2-2
2	54	F	6	6	31	58	-27	51	2-2	2-2	1-1	2-2	2-2	1-1
3	54	F	10	9	46	45	1	44	1-1	1-1	1-1	1-0	1-0	1-0
4	59	F	8	7	46	58	-12	49	2-3	2-2	1-1	2-3	2-2	1-1
5	52	F	6	0	53	36	17	33	3-3	3-3	2-2	1-1	1-1	1-2
6	41	F	5	7	44	4	40	25	3-2	3-2	2-1	3-1	3-1	2-1
7	62	F	2	0	22	15	7	8	3-1	2-1	2-2	1-1	1-1	2-2
8	51	F	10	10	45	43	2	8*	3-3	3-3	2-2	3-3	3-3	2-2
9	53	F	8	6	77	61	16	58	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	2-2
10	73	M	8	5	65	47	18	10*	3-3	2-3	1-2	3-3	3-3	1-1
11	43	F	8	0	86	63	23	83	1-1	1-1	1-1	0-0	0-0	0-0
12	73	M	10	0	33	10	23	3	3-3	2-2	2-2	1-3	2-2	1-1
13	25	M	10	7	76	63	13	37*	3-3	3-3	2-2	3-3	2-3	2-2
14	35	F	8	10	66	85	-19	33	1-3	1-2	1-2	3-3	2-2	1-1
15	40	F	10	7	98	69	29	60	3-3	3-3	1-1	3-3	3-3	1-1
16	45	M	10	10	79	52	27	77	3-3	3-3	2-2	3-3	3-3	2-2
17	29	F	8	8	66	56	10	60	1-3	1-2	1-2	1-1	1-1	1-1
18	66	F	10	8	104	80	24	67*	3-3	2-2	2-2	3-3	2-2	2-2
19	34	M	10	2	84	48	36	33	3-3	2-2	2-2	3-3	2-2	2-2
20	49	F	9	8	77	73	4	55	3-3	2-2	2-2	3-3	2-2	2-2
21	57	F	10	10	59	62	-3	6*	3-3	2-2	2-2	3-2	2-2	2-2
22	37	F	10	10	92	88	4	3	3-3	3-3	2-2	3-3	2-2	2-2
23	40	F	10	10	88	85	3	81	3-3	2-2	2-2	2-2	2-2	1-1
24	74	M	8	4	40	21	19	26	1-3	1-3	1-2	0-1	0-1	0-1
25	37	M	10	6	40	32	8	4*	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	2-2

26	39	F	8	5	77	62	15	16*	1-3	1-3	1-2	0-1	0-1	0-1
27	28	M	10	10	94	90	4	95	3-3	3-3	2-3	3-3	3-3	2-2
28	59	F	10	0	63	41	22	51	3-3	3-3	3-3	3-3	2-2	2-2
29	41	F	5	3	30	38	-8	36	3-3	2-2	2-2	3-3	2-2	2-2
30	23	F	9	10	70	77	-7	23*	3-3	2-3	2-2	3-3	2-2	2-2
31	50	F	9	8	79	49	30	53	3-3	2-2	1-1	3-3	2-2	1-1
32	58	M	10	8	54	47	7	40	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	2-2
33	59	F	10	0	102	50	52	61	3-3	3-3	2-2	3-2	3-2	2-2
34	55	F	9	10	74	76	-2	19*	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3
35	66	M	5	1	53	33	20	20	1-1	1-1	1-2	1-0	1-0	1-0
36	50	M	8	10	42	39	3	40	3-3	2-2	2-2	3-3	3-3	2-2
37	55	M	10	10	74	71	3	70	3-3	3-3	2-2	3-3	3-3	2-2
38	46	M	10	8	91	43	48	77	3-3	2-2	2-2	3-3	2-2	2-2
39	47	F	10	8	94	80	14	21	3-3	2-2	2-2	3-3	2-2	2-2
40	44	F	10	7	74	75	-1	78	3-3	3-3	2-2	3-3	2-2	2-2
41	41	M	10	10	74	77	-3	17*	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3
42	32	M	7	0	39	25	14	50	3-3	2-2	2-2	3-3	2-2	2-2
43	45	F	10	10	89	102	-13	78	3-3	2-2	2-2	3-3	2-2	2-2
44	46	F	10	9	60	69	-9	5*	2-2	2-2	1-1	1-1	1-1	1-1
45	37	M	10	10	36	34	2	15	3-3	3-3	2-2	3-3	3-3	2-2
46	37	F	10	10	105	101	4	105	3-3	3-3	2-2	3-3	3-3	2-2
47	65	M	7	5	59	43	16	20	3-1	2-1	1-1	1-0	1-0	1-0
48	54	M	8	5	70	42	28	29	3-3	2-2	2-2	3-2	2-2	2-2

Nº = número do paciente no estudo

Idade = idade em anos

M = masculino

F = feminino

EVA = Escala Visual Analógica

SNOT-22 = questionário de qualidade de vida SNOT-22 Pós 3m = pós 3 meses Pós 1a = pós 1 ano

Estadiamento = avaliação tridimensional dos pólipos (D-E) = direito e esquerdo

Ha: estadiamento horizontal antes do tratamento

Hd: estadiamento horizontal depois do tratamento

Va: estadiamento vertical antes do tratamento

Vd: estadiamento vertical depois do tratamento

Pa: estadiamento ântero-posterior antes do tratamento

Pd: estadiamento ântero-posterior depois do tratamento

*SNOT-22 Pós-cirurgia

Tabela 10: Dados completos da amostra (parte 2)

Tabela apresenta os dados coletados para cada paciente do estudo, incluindo encaminhamento para cirurgia após 3 meses de tratamento, intensidade e distribuição do infiltrado inflamatório pré e pós, contagem de eosinófilos pré e pós e contagem de mastócitos pré e pós.

Nº	Cirurgia*	Infiltrado Inflamatório				Contagem de Eosinófilos		Contagem de Mastócitos			
		Intensidade		Distribuição		Soma		Soma		Media	
		Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
1	Não	D	I	MF	DF	66	71	10	36	2	7,2
2	Não	M	M	DF	DF	51	257	24	11	4,8	2,2
3	Não	I	M	DF	DF	396	9	15	11	3	2,2
4	Não	I	M	DF	DF	745	288	18	14	3,6	2,8
5	Não	D	M	MF	MF	56	14	6	8	1,2	1,6
6	Não	M	M	DF	DF	817	238	20	23	4	4,6
7	Não	M	M	MF	DF	975	764	36	38	7,2	7,6
8	Sim	M	M	MF	DF	983	458	23	21	4,6	4,2
9	Não	M	D	MF	DF	176	51	13	8	2,6	1,6
10	Sim	I	D	DF	DF	-	416	25	16	5	3,2
11	Sim	I	D	DF	MF	798	15	17	22	3,4	4,4
12	Não	M	D	DF	DF	366	99	18	20	3,6	4
13	Sim	D	D	DF	DF	156	158	32	10	6,4	2
14	Sim	M	I	DF	DF	-	-	-	-	-	-
15	Não	M	M	DF	DF	1182	722	33	7	6,6	1,4
16	Sim	I	M	DF	MF	458	70	25	13	5	2,6
17	Sim	M	I	DF	DF	815	693	12	22	2,4	4,4
18	Sim	I	D	DF	DF	109	329	20	16	4	3,2
19	Não	M	M	DF	DF	802	725	9	10	1,8	2
20	Não	M	M	DF	DF	717	220	32	6	6,4	1,2
21	Sim	D	M	DF	DF	94	783	33	13	6,6	2,6
22	Não	I	M	DF	MF	895	241	25	32	5	6,4
23	Sim	D	-	DF	-	33	-	15	39	3	7,8
24	Não	D	I	DF	DF	172	167	9	16	1,8	3,2

25	Sim	M	M	MF	DF	659	624	23	22	4,6	4,4
26	Sim	I	I	DF	DF	598	237	31	6	6,2	1,2
27	Sim	I	M	MF	DF	-	48	21	28	4,2	5,6
28	Não	M	I	DF	DF	813	1160	30	28	6	5,6
29	Sim	M	M	DF	DF	379	569	13	8	2,6	1,6
30	Sim	D	D	DF	DF	56	207	4	36	0,8	7,2
31	Não	D	D	DF	DF	239	190	11	10	2,2	2
32	Não	D	M	DF	DF	110	543	6	29	1,2	5,8
33	Não	D	-	DF	-	458	274	14	20	2,8	4
34	Sim	D	I	DF	DF	148	1218	28	30	5,6	6
35	Não	M	M	DF	DF	-	110	17	47	3,4	9,4
36	Sim	D	M	DF	DF	195	408	27	20	5,4	4
37	Sim	D	D	DF	DF	607	119	12	8	2,4	1,6
38	Não	M	D	DF	DF	882	68	35	30	7	6
39	Não	M	I	DF	DF	271	527	7	17	1,4	3,4
40	Sim	D	M	DF	DF	39	861	10	37	2	7,4
41	Sim	M	M	DF	DF	1158	828	26	22	5,2	4,4
42	Sim	D	I	DF	DF	386	757	31	4	6,2	0,8
43	Sim	D	M	DF	DF	458	144	33	16	6,6	3,2
44	Sim	M	M	DF	DF	572	123	49	13	9,8	2,6
45	Não	M	D	DF	DF	140	78	12	22	2,4	4,4
46	Sim	M	M	DF	DF	845	680	16	29	3,2	5,8
47	Não	D	D	DF	DF	602	279	16	22	3,2	4,4
48	Sim	I	M	DF	DF	916	519	42	33	8,4	6,6

Nº = número do paciente no estudo

*Paciente encaminhado para cirurgia ao final de 3 meses de tratamento

D = discreto

M = moderado

I = intenso

MF = Multifocal

DF = difuso

- = amostra foi perdida (coloração ruim, problemas no processamento, dificuldade na leitura)

Tabela 10: Dados completos da amostra (parte 3)

Tabela apresenta a distribuição de pacientes pelos grupos, placebo e azitromicina

Nº	
Grupo Placebo	2, 4, 8, 11, 14, 16, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 34, 36, 40, 41, 42, 43, 48
Grupo Azitromicina	1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 44, 45, 46, 47