

Isamara Simas de Oliveira

AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASOSSINUSAL
EOSINOFÍLICA: ANÁLISE CLÍNICA E HISTOMORFOLÓGICA

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia
Belo Horizonte – MG
2014

Isamara Simas de Oliveira

AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASOSSINUSAL
EOSINOFÍLICA: ANÁLISE CLÍNICA E HISTOMORFOLÓGICA

Dissertação 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 mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Roberto Eustáquio Santos Guimarães
Coorientador: Prof. Paulo Fernando Tormin Borges Crosara

Belo Horizonte – MG

2014

Oliveira, Isamara Simas de.
O482a Azitromicina no tratamento da Polipose Nasossinusal Eosinofílica
[manuscrito]: análise clínica e histomorfológica. / Isamara Simas de Oliveira. -
- Belo Horizonte: 2014.
65f.: il.
Orientador: Roberto Eustáquio Santos Guimarães.
Coorientador: Paulo Fernando Tomim Borges Crosara.
Área de concentração: Resposta Inflamatória À Agressão Tecidual.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade
de Medicina.

1. Pólipos Nasais. 2. Azitromicina. 3. Questionários. 4. Imagem
Tridimensional. 5. Endoscopia. 6. Eosinófilos. 7. Dissertações Acadêmicas. I.
Guimarães, Roberto Eustáquio Santos. II. Crosara, Paulo Fernando Tomim
Borges. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV.
Titulo

NLM : WV 410

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Renato Santiago Gomes

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

Coordenador

Prof. José Renan da Cunha Melo

Subcoordenadora

Prof^a. Ivana Duval Araújo

Colegiado

Prof. Marcelo Dias Sanches

Prof^a. Ivana Duval Araújo

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Prof. Alcino Lazaro da Silva

Prof. Renato Santiago Gomez

Prof. Marcio Bittar Nehemy

“Não sei que artifícios tão maravilhosos valem-se os erros gráficos para se camuflarem tão perfeitamente dentro do texto, quando da sua revisão, e de que milagres valem-se eles mesmos para aparecerem tão flagrantemente, quando de sua publicação.”

Monteiro Lobato

A Thales Evandro Simas, eterna
presença em minha vida

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a fé e energia necessárias.

Ao Prof. Dr. Roberto Eustáquio Santos Guimarães a presença em minha formação acadêmica, o incentivo constante e o privilegio 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 ao doutorando Diego Carlos dos Reis, a paciência, disponibilidade e apoio na análise dos resultados.

Ao Camilo Resende o interesse, orientação na análise estatística e disponibilidade.

Ao Hospital das Clínicas, minha segunda casa há 12 anos, 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.

Aos residentes (e ex-residentes) do serviço de Otorrinolaringologia do HC-UFMG a caminhada compartilhada, o auxílio na coleta de dados e a certeza de serem bem mais do que simples colegas de profissão.

A minha família o amor e apoio incondicional.

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

À Taismara, minha irmã, exemplo profissional a ser seguido.

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 benignos, múltiplos e bilaterais. Apresenta patogênese multifatorial, estando a inflamação crônica sempre associada. Trata-se de uma doença benigna, porém com grande comprometimento da qualidade de vida dos portadores. Os tratamentos utilizados (corticosteroides e cirurgia endoscópica nasal) levam ao controle dos sintomas, porém recidivas são frequentes. Os macrolídeos usados como imunomoduladores são uma promissora ferramenta para um controle mais eficaz da doença. **Objetivos:** Avaliar o tratamento com Azitromicina em baixa dose por tempo prolongado na PNSE com base na avaliação subjetiva do paciente, estadiamento da polipose e questionário de qualidade de vida (SNOT-22). Caracterizar o comportamento inflamatório e o percentual de eosinófilos, antes e após o tratamento, nas biópsias dos pólipos nasais eosinofílicos através de escore e correlacionar a melhora clínica do paciente com a alteração histomorfológica encontrada. **Casuística e Metodologia:** Trata-se de estudo de casuística auto pareado em pacientes com PNSE. Foi realizada a comparação dos pacientes pré-tratamento e pós-tratamento com Azitromicina na dose de 500mg, VO, três vezes por semana durante 8 semanas. Os pacientes foram submetidos a exame clínico, estadiamento, aplicação do questionário SNOT-22 e biópsia dos pólipos nasais no início e ao final do tratamento. **Resultados:** Trinta e três pacientes completaram o estudo. A medicação foi bem tolerada de maneira geral. Houve melhora clínica significativa no pós-tratamento nas três variáveis estudadas: avaliação subjetiva do paciente (60,6%), estadiamento da polipose (69,7%) e questionário SNOT-22 (57,6%). Não encontramos alteração significativa no padrão inflamatório, no percentual ou no número absoluto de eosinófilos por campo, nas amostras antes e após o tratamento ($p>0,05$). Não houve diferença entre as respostas dos grupos com e sem asma/intolerância à aspirina. Pacientes com estadiamento inicial avançado apresentaram menores índices de melhora subjetiva e redução do estadiamento. **Conclusão:** A Azitromicina, com base no estudo, poderia ser considerada mais uma opção terapêutica da PNSE. Mais estudos são necessários para definir o real mecanismo de ação envolvido.

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. The treatments (corticosteroids and nasal endoscopic surgery) lead to control symptoms, but relapses are frequent. Macrolides used as immunomodulators are a promising tool for more effective disease control.

Objectives: The evaluation of the treatment with low-dose long term azithromycin in ENP was based on subjective patient assessment, staging polyposis and quality of life questionnaire (SNOT-22). To characterize the inflammatory behavior and the percentage of eosinophils, before and after treatment, in biopsies of eosinophilic nasal polyps through score and correlate clinical improvement in patients with the histomorphological change.

Patients and Methods: It's self-matched study of series in patients with ENP. Comparison of pretreatment and post-treatment with Azithromycin at a dose of 500 mg, orally, three times per week for 8 weeks were evaluated. Patients underwent clinical examination, staging, application of SNOT-22 and biopsy of nasal polyps at the beginning and the end of treatment.

Results: Thirty-three patients completed the study. The medication was well tolerated overall. After treatment, was observed significant clinical improvement: subjective assessment of the patient (60.6%), staging of polyps (69.7%) and SNOT-22 (57.6%). We don't found significant change in the inflammatory pattern, in the percentage or absolute number of eosinophils per field, in the samples before and after treatment ($p > 0.05$). There was no difference between the responses of the groups with and without asthma/aspirin intolerance. Patients that have an advanced stage in de beginning of the study showed less subjective improvement and reduced staging.

Conclusion: Azithromycin, based on the study, could be considered a therapeutic option for ENP. More studies are needed to define the real mechanism of action involved.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Corte histopatológico. Coloração: Cromotrope 2R. Aumento: 400x.	32
Figura 2: Diagrama da casuística.....	34
Figura 3: Variação da intensidade, da distribuição e do padrão inflamatório.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados utilizados no estudo (1/2).	35
Tabela 2: Resultados referentes às variáveis analisadas	37
Tabela 3: Análise da correlação entre as variáveis analisadas e a opção por cirurgia.....	39
Tabela 4: Análise para subgrupos com/sem asma ou intolerância à aspirina e com/sem estadiamento inicial avançado.	39
Tabela 5: Transformação do estadiamento tridimensional em números para realização da análise estatística.....	63
Tabela 6: Dados utilizados no estudo (2/2).	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FA	Fosfatase alcalina
FC	Fibrose cística
GM-CSF	Fator estimulador de colônias macrófago-granulócito
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HE	Hematoxilina-eosina
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IgE	Imunoglobulina E
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
LPC	Laboratório de Patologia Comparada
PBD	Panbronquiólite difusa
PNS	Polipose nasossinusal
PNSE	Polipose nasossinusal eosinofílica
PNSNE	Polipose nasossinusal não eosinofílica
RANTES	Regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais
RSC	Rinossinusite Crônica
SF 36	<i>Short Form 36 Health Survey</i> (sem tradução oficial para o português)
SNOT-20	<i>Sino-nasal Outcome Test-20</i> / Teste de desfecho sinonasal-20
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
TC	Tomografia computadorizada
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i> / Escala analógica visual
VCAM-1	Molécula de adesão celular-vascular-1

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS	16
3.2 MACROLÍDEOS	18
3.2.1 MACROLÍDEOS E POLIPOSE NASOSSINUSAL.....	20
3.2.2 AZITROMICINA.....	23
4 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	26
4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	26
4.2 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO	27
4.3 COLETA DO MATERIAL.....	28
4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS	29
4.4.1 MELHORA SUBJETIVA.....	29
4.4.2 ESTADIAMENTO	30
4.4.3 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22).....	30
4.4.4 AVALIAÇÃO HISTOMORFOLÓGICA	31
4.5 FORMAÇÃO DOS SUBGRUPOS	32
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
5 RESULTADOS	34
5.1 MELHORA SUBJETIVA.....	36
5.2 ESTADIAMENTO.....	36
5.3 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22)	36
5.3 AVALIAÇÃO HISTOMORFOLÓGICA	37
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO.....	47
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS	59
ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO SNOT-22	59
ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	60
ANEXO 3 – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	61
ANEXO 4 – ESTADIAMENTO TRIDIMENSIONAL.....	62
ANEXO 5 – DADOS UTILIZADOS	64

ANEXO 6 – CÓPIA DA ATA DA DEFESA	65
ANEXO 7 – FOLHA DE APROVAÇÃO	66

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}

A PNS é subdividida em polipose nasossinusal não eosinofílica (PNSNE) e polipose nasossinusal eosinofílica (PNSE), sendo a última mais comum, correspondendo a aproximadamente 85% a 90% das poliposes, tendo por característica principal os eosinófilos como células inflamatórias predominantes.^{5; 6; 7} Ambas pertencem ao heterogêneo grupo das Rinossinusites Crônicas (RSC). Doenças que atingem nariz e seios paranasais, de caráter eminentemente inflamatório crônico, que não só pelos sintomas locais (cefaleia, congestão nasal e secreção crônica), mas também por resultarem em um quadro de mal estar geral^{3; 8} impactam sobremaneira a qualidade de vida dos pacientes.

Existem diversos modos de se aferir tal impacto. O *Sino-nasal outcome test 22* (SNOT-22) (Anexo 1) está entre os principais instrumentos na avaliação da qualidade de vida dos pacientes com rinossinusite crônica, com versão validada no Brasil.⁹

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 e ainda não há um método de consenso universal. A maioria deles classifica os pólipos nasais de forma bidimensional nas fossas nasais e em relação ao meato médio e fora dele. 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. 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.¹⁰

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.¹¹

Mesmo com inúmeras pesquisas na área, a PNSE ainda é considerada uma doença de difícil tratamento.³ Atualmente, os corticosteroides constituem a principal terapêutica clínica,¹² 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.¹³ 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

A imunossupressão clássica causada pelos imunossupressores usuais, como os corticosteroides, pode suprimir todos os componentes do sistema imune, o que não parece ser a forma mais adequada para atingir a homeostase da mucosa. Imunomodulação no lugar de imunossupressão é a característica da atividade não antimicrobiana dos macrolídeos e proporciona uma abordagem terapêutica, teoricamente mais eficaz, para o distúrbio da resposta inflamatória em doenças inflamatórias crônicas como a PNSE.¹⁴

O uso de macrolídeos como imunomoduladores já é bem estabelecido em doenças inflamatórias pulmonares crônicas como a panbronquiolite difusa (PBD) e a fibrose cística (FC). Nas outras doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas é ainda necessário estabelecer um algoritmo de tratamento bem definido.¹⁴

Dessa forma, tendo como parâmetro o efeito imunomodulador da Azitromicina já comprovado em doenças pulmonares, tornou-se necessário avaliar o mesmo efeito na PNSE. Buscamos encontrar uma opção terapêutica segura que atue sobre o mecanismo fisiopatológico da doença e possa, em última análise, diminuir o índice de recidivas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ação da Azitromicina usada como imunomodulador em pacientes portadores de Polipose Nasossinusal Eosinofílica (PNSE).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a resposta clínica do paciente portador de PNSE tratado com Azitromicina em baixa dose por tempo prolongado. Baseando-se na avaliação subjetiva do paciente em relação à melhora, estadiamento da polipose e questionário de qualidade de vida (SNOT-22).

Caracterizar o comportamento inflamatório e o percentual de eosinófilos, antes e após o tratamento, nas biópsias dos pólipos nasais eosinofílicos dos pacientes tratados com Azitromicina em baixa dose por tempo prolongado através de escore.

Correlacionar a melhora clínica do paciente com a alteração do infiltrado inflamatório e/ou do percentual de eosinófilos das biópsias dos pólipos nasais eosinofílicos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ASPECTOS CLÍNICOS

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 radiográfico.⁴ A PNS é considerada um subgrupo das RSC, no qual ocorre associação dos sintomas citados e degeneração polipoide no meato médio, vista por endoscopia nasal.¹⁵ Apesar de a prevalência estimada ser de 0,5 a 4%, um estudo em cadáveres, encontrou incidência de 42% das dissecções nasossinusais de adultos,⁴ o que mostra, talvez, que é uma doença subdiagnosticada. Existe predomínio no sexo masculino, com pico de incidência na quinta década de vida. A ocorrência em crianças é possível, mas nesses casos é mandatória a investigação de doenças sistêmicas associadas como fibrose cística e discinesia ciliar.¹⁵

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;6;7}

Tos e Morgensen¹⁶ 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, a caracterização da eosinofilia requer a presença de no mínimo quatro eosinófilos em quatro campos avaliados por microscopia óptica (aumento de 400 vezes, coloração hematoxilina-eosina-HE).¹⁷

Para Bernstein *et al.*, a teoria da patogênese da PNS é multifatorial.¹⁸ Porém a presença de um processo inflamatório persistente é o fator mais comum associado a qualquer dos grupos de pacientes com polipose.¹⁹ 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 Além disso, dano ao epitélio respiratório, hipersecreção de muco, disfunção mucociliar são responsáveis pela manutenção da inflamação.¹⁴

Estudos encontraram interleucina (IL)-5 em níveis significativamente aumentados em pólipos nasais, quando comparados a controles. Esse aumento foi independente da existência de alergia. O papel chave da IL-5 foi confirmado pelo fato de que o tratamento com anticorpo monoclonal anti-IL-5 do tecido polipoide com infiltrado eosinofílico resultou em apoptose dos eosinófilos e diminuição da eosinofilia tecidual. O conjunto desses achados sugere que a produção aumentada de IL-5 influencia a predominância e a ativação de eosinófilos em pólipos nasais, independente de atopia.²⁰

Alguns autores têm demonstrado que fibroblastos de pólipos nasais podem desempenhar um papel no recrutamento de eosinófilos através da liberação da quimiocina RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*) e de outras quimiocinas.²¹ RANTES é um polipeptídeo de ligação à heparina e tem sido descrito como um fator quimiotático seletivo para eosinófilos, linfócitos T de memória e monócitos.²² Esta quimiocina parece induzir a migração transendotelial de eosinófilos e gerar a ativação desses, o que resulta na liberação de agentes citotóxicos, tais como superóxido e proteína eosinofílica catiônica.^{22; 23} Além destes mediadores tóxicos, eosinófilos ativados também são capazes de produzir uma variedade de citocinas e quimiocinas, especialmente IL-4, IL-5, IL-6 e RANTES.²⁴ Isso sugere que os eosinófilos parecem ser responsáveis por prolongar seu tempo de vida e aumentar a sua infiltração tecidual de uma maneira autócrina.²⁵

Mais recentemente, a "hipótese da barreira imunológica" propôs que defeitos na barreira mecânica e/ou na resposta imune inata do epitélio nasossinusal manifestam-se como RSC.²⁶ Estes defeitos teoricamente conduzem a um aumento da colonização microbiana, gerando danos na barreira mucosa e uma resposta imune adaptativa compensatória. Dano epitelial e/ou disfunção na barreira mucosa do hospedeiro resulta na colonização por *Staphylococcus aureus*. Tal colonização gera secreção subsequente de toxinas superantigênicas que tem efeitos em vários tipos de células incluindo células epiteliais, linfócitos, eosinófilos, fibroblastos e mastócitos. Os efeitos primários desse fenômeno no hospedeiro são um deslocamento da resposta inflamatória para a direção Th2, geração de IgE policlonal local, manutenção da sobrevivência de eosinófilos (impedindo apoptose), degranulação de mastócitos e alteração do metabolismo de eicosanóides. A soma destes efeitos locais no tecido, acredita-se, promoveria a formação de pólipos. A capacidade de *S. aureus* de residir no interior das células epiteliais das vias aéreas provavelmente só aumenta com esse processo.⁴

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 eosinófilos seriam as principais células inflamatórias envolvidas nesse processo e parecem ter um papel chave na etiopatogênese dessa doença.

3.2 MACROLÍDEOS

Macrolídeos são antimicrobianos quimicamente constituídos por um anel macrocíclico de lactona, ao qual se ligam um ou mais açúcares. O anel lactâmico é formado por estruturas cíclicas com 14 a 16 elementos (átomos de carbono, oxigênio e/ou nitrogênio). De acordo com sua estrutura cíclica, os macrolídeos são divididos em três grupos: o de 14 elementos do qual fazem parte a eritromicina (primeiro macrolídeo, isolada em 1952 a partir do actinomiceto *Streptomyces erythraeus*), a Roxitromicina, a Claritromicina e a Diritromicina; o de 15 elementos, que é o grupo onde se encontra a Azitromicina; e o de 16 elementos ao qual pertence a Miocamicina.²⁷

Todos os macrolídeos têm mecanismo de ação semelhante, com atividade bacteriostática por inibir a síntese proteica bacteriana. Eles se ligam à subunidade 50S do ribossomo, impedindo a transferência dos aminoácidos conduzidos pelo RNA transportador para a cadeia polipeptídica em formação, resultando em inibição da síntese proteica.²⁷

Os macrolídeos apresentam atividade contra bactérias Gram-positivas (incluindo anaeróbios) e limitada ação contra cocos Gram-negativos. Por apresentar concentração no meio intracelular de várias células, como leucócitos polimorfonucleares e macrófagos, podem tratar infecções provocadas por patógenos intracelulares. Os antibióticos macrolídeos atingem concentrações mais altas nos tecidos do que no plasma, persistindo os níveis teciduais por mais tempo.^{27; 28; 29}

Várias evidências surgiram a partir da década de 80 mostrando 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.*,³⁰ 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.²⁸

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.^{29; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38} Redução de IL-6 e IL-8 no lavado nasal têm sido observada após tratamento com macrolídeos.^{39; 40}

Esta capacidade dos macrolídeos em bloquear a produção de citocinas pró-inflamatórias, em combinação com efeitos sobre a 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).¹⁴

Baseado em tais evidências, os macrolídeos têm sido amplamente utilizados como tratamento de manutenção para várias doenças inflamatórias pulmonares crônicas.²⁷ Os mecanismos anti-inflamatórios na RSC tem sido o novo foco de estudo.^{14; 41}

Sato *et al.*⁴² examinaram o efeito de eritromicina em fibroblastos de pulmões de humanos. Eritromicina reduziu significativamente a atividade quimiotática de eosinófilos e suprimiu a produção de citocinas quimiotáticas de eosinófilos, fator estimulador de colônias granulócito-macrófago (GM-CSF), eotaxina e RANTES. Postulou-se, então, que estes efeitos podem ter relevância para o uso de macrolídeos no tratamento da asma brônquica. Matsuoka *et al.*⁴³ 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.⁴¹ Tais achados sugerem que macrolídeos podem apresentar um efeito anti-eosinofílico importante, o que justificaria seu uso na PNSE.

3.2.1 MACROLÍDEOS E POLIPOSE NASOSSINUSAL

Na última edição do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*⁴ citam-se que poucos estudos definiram corretamente as populações estudadas em com ou sem pólipos nasais. São mencionados no texto apenas três estudos que utilizaram macrolídeos em longo prazo para tratamento da Polipose Nasossinusal. Os três estudos citados foram realizados com 20, 40 e 12 pacientes, respectivamente. No primeiro foi usado Claritromicina e nos demais Roxitromicina. Foi identificado um efeito moderado na redução do tamanho dos pólipos, sendo, tal efeito, mais duradouro do que o alcançado com o uso de corticoides sistêmicos e mais significativo nos pacientes com menores estadiamentos no início do estudo. Porém, ainda houve falha, nesses estudos, na avaliação da qualidade de vida e do benefício

clínico para o paciente. Segundo a mesma referência, a segurança do tratamento com macrolídeos em longo prazo na rinosinusite crônica está estabelecida.

Segundo a última publicação das Diretrizes Brasileiras de Rinosinusites, alguns trabalhos demonstraram que o uso de baixas doses de macrolídeos por longo período de tempo é efetivo no tratamento da RSC incurável tanto com o uso de glicocorticoides quanto com o tratamento cirúrgico, com melhora dos sintomas variando entre 60% e 80%.²⁰

Em um estudo publicado em 2002, o efeito de Claritromicina sobre a produção de citocinas na RSC foi comparado com o de Prednisolona. Foi utilizado um modelo *in vitro*. Claritromicina causou uma redução significativa, dose-dependente, na produção de citocinas eosinofílicas (IL-5 e GM-CSF). Essa redução foi igual à observada com Prednisolona.³¹

Nos primeiros estudos que avaliaram a eficácia dos macrolídeos na RSC com ou sem pólipos, não era feita uma distinção adequada entre os grupos tratados. Pacientes com PNSE eram avaliados no mesmo grupo dos pacientes sem pólipos nasais ou com pólipos não eosinofílicos. Como se sabe, tratam-se de entidades nosológicas distintas, com prognósticos diferenciados. Por isso, não devem ser comparadas como se fossem a mesma doença.

Estudos mais recentes começaram a diferenciar populações definidas dentro do heterogêneo grupo das RSC. A divisão mais encontrada na literatura é a presença ou ausência de alergia. Muitas vezes avaliada nos estudos pela dosagem de Imunoglobulina E (IgE).

Videler *et al.*⁴⁴, em estudo multicêntrico que incluiu 60 pacientes randomizados em Azitromicina e placebo, usaram Azitromicina na dose de 500 mg por 3 dias durante a primeira semana, seguida de 500 mg por semana nas próximas 11 semanas. Foram avaliados SNOT-22, SF 36 (*Short Form 36 Health Survey*), VAS (*Visual Analogue Scale*), pico de fluxo nasal, avaliação de endoscopia nasal, teste olfatório e cultura, guiada por endoscopia, de meato médio. Não houve diferença significativa entre a resposta do grupo tratado e do placebo. O estudo incluiu pacientes com e sem pólipos nasais, requerendo um escore alto na TC, segundo Mackay-Lund,⁴⁵ sugerindo doença mais avançada. Não há citação sobre dosagem de IgE dos grupos.

Estudo de Haruna *et al.*⁴⁶ também observou uma resposta ruim ao tratamento com macrolídeos no grupo de pacientes com pólipos, principalmente, pólipos eosinofílicos e nos pacientes com asma.

Seguindo a mesma linha, Suzuki *et al.*,⁴⁷ estudando 16 pacientes com RSC tratados com Claritromicina ou Roxitromicina por 2 a 3 meses, demonstraram que a contagem de eosinófilos, no sangue periférico ou na biópsia de mucosa nasal, era inversamente proporcional a melhora sintomática. E os pacientes com dosagem normal de IgE apresentaram melhores respostas ao tratamento com macrolídeos quando comparados aos pacientes com altos níveis de IgE. Porém, pode-se observar nos resultados desse estudo que nos pacientes com IgE alta ou eosinofilia não houve piora dos sintomas, mas sim uma melhora mais discreta se comparada ao outro grupo. Além disso, outro ponto importante destacado, foi a ausência de correlação entre a severidade da doença e a resposta ao tratamento.

Wallwork *et al.*⁴⁰ obtiveram resultados semelhantes estudando pacientes com RSC sem pólipos usando placebo e Roxitromicina 150 mg por dia. Avaliando-se SNOT-20 (*Sino-nasal Outcome Test-20*), teste da sacarina e endoscopia nasal, observou-se uma melhora significativa do grupo tratado em relação ao placebo, porém houve maior resposta no grupo de pacientes com dosagem normal de IgE em comparação com o grupo com elevados níveis de IgE.

Por outro lado, estudo de Ichimura *et al.*⁴⁸ avaliou pacientes com polipose nasossinusal e o tratamento com Roxitromicina isolada comparada com a associação de Roxitromicina com Azelastina. Os autores observaram melhora dos dois grupos, não tendo diferença significativa entre eles. Afirmaram, ao final, que a associação com alergia e infiltração eosinofílica não apresentavam relação com a resposta ao tratamento.

Peric *et al.*,²⁵ em 2012, estudaram o tratamento com Claritromicina 500mg/dia durante 8 semanas em 40 pacientes com PNS. Dividindo os grupos em alérgicos (18 pacientes) e não alérgicos (22 pacientes). Sendo que o critério usado para determinação de alergia foi o teste cutâneo positivo. Ao final do tratamento observaram melhora semelhante nos dois grupos, inclusive em relação à redução do estadiamento dos pólipos. Os autores demonstraram que o

tratamento com macrolídeos pode possuir efeitos imunomoduladores diferentes, porém resposta clínica semelhante em pacientes alérgicos e não alérgicos. Concluindo, ao final do estudo, que a presença de alergia não tem influencia na eficácia clínica dos macrolídeos.

Avaliando a cirurgia como opção terapêutica estabelecida da PNSE, um estudo comparou a cirurgia endoscópica nasal com o tratamento por 12 semanas com macrolídeos em 90 pacientes. Houve melhora significativa em ambos os grupos, baseando-se no SNOT-20, no SF-36 e no teste da sacarina. A única diferença ocorreu no volume nasal, que foi maior nos pacientes submetidos à cirurgia.⁴⁹ Pode-se avaliar, tendo em vista os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico, que o tratamento com macrolídeos poderia ser uma opção terapêutica com menores riscos associados.

Zeng *et al.* compararam o uso de furoato de mometasona (spray nasal 200µg uma vez ao dia) com Claritromicina 250mg uma vez ao dia por 12 semanas. Houve redução significativa dos sintomas nasais nos dois grupos. Só houve diferença significativa entre os tratamentos nos pacientes alérgicos, em que o grupo do spray nasal apresentou menores escores no edema e secreção.⁵⁰

Mesmo na PNS maciça a claritromicina mostrou eficácia no tratamento. Avaliando-se 40 pacientes, tratados por 8 semanas, observou-se melhora clínica e radiológica (TC) significativas.¹⁹

3.2.2 AZITROMICINA

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).²⁸ Além disso, é a que teria o maior tempo de permanência intracelular.²⁹ Segundo a bula do medicamento, o tempo de meia-vida varia de 2 a 4 dias.

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.⁵¹ Wong *et al.*⁵² também conduziram um estudo com 141 pacientes com bronquiectasia sem Fibrose Cística (FC) e utilizaram Azitromicina 500mg, três vezes por semana, durante 6 meses versus placebo. Ao final do estudo, foi observada uma importante redução das exacerbações infecciosas nos pacientes tratados com Azitromicina.

Outro estudo 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 foi observada nos pacientes tratados. Tais achados foram mantidos até 6 meses após a conclusão da intervenção.⁵³

Em relação aos efeitos colaterais, a Azitromicina é bem tolerada, apresentando baixa incidência de reações adversas. A maioria dos efeitos observados foi de natureza leve a moderada. Um total de 0,7% dos pacientes descontinuou o tratamento devido a reações adversas. A maioria das reações adversas foi de origem gastrointestinal, incluindo anorexia, náusea, vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispepsia, desconforto abdominal (dor/cólica), constipação e flatulência. Esses sintomas foram observados ocasionalmente. Disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido (ruído auditivo) foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados com o uso prolongado de altas doses em estudos de investigação. Nos casos onde informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível (bula do medicamento).

Estudo recente 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).⁵⁴

Svastrom *et al.*⁵⁵ comparam 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. O estudo concluiu 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.

A maioria dos estudos sugere o uso de Azitromicina como imunomodulador na dose de 250mg por dia⁵¹ ou 500 mg três vezes por semana (segunda, quarta e sexta).^{56; 57; 58; 59; 60} O período de tratamento é controverso, variando de 2 a 12 meses nesses estudos. Tais estudos avaliaram o tratamento de doenças pulmonares como Fibrose Cística e Pneumonia Organizativa Criptogénica. Na RSC o período de tratamento com macrolídeos mais comumente utilizado nos estudos foi de 2 a 3 meses.^{25; 39; 40; 44; 46; 49; 50}

4 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 2). Os pacientes foram esclarecidos a respeito do estudo e de seus objetivos e foi-lhes solicitada, após leitura assistida e orientação, a assinatura no termo de consentimento pós-informado (Anexo 3).

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por 41 pacientes portadores de PNSE, na faixa etária entre 18 e 70 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). Tais pacientes com diagnóstico clínico-endoscópico-radiológico estabelecido de PNS, já haviam sido tratados com terapia medicamentosa padrão otimizada (ex: corticosteroides orais ou tópicos) sem resposta adequada e, devido ao falta de sucesso com o tratamento clínico, possuíam indicação de tratamento com cirurgia endoscópica nasossinusal. Eles foram triados no ambulatório de Rinologia no Hospital São Geraldo, anexo do HC-UFMG. Os pacientes, de forma geral, chegam ao ambulatório sem utilizar nenhuma medicação oral ou tópica para controle dos sintomas da PNS, uma vez que, a resposta insatisfatória prévia os desestimula a mantê-la.

O tamanho da amostra necessária para o estudo foi estimada 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 e assumindo que o desvio padrão dos resultados dessa avaliação seja menor que 28 ($\sigma/\varepsilon=2$), o tamanho da amostra necessária é 32, a partir da fórmula: $n = \sigma^2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})/\varepsilon^2$.

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 nasofibroscopia. A PNS foi estadiada conforme Sousa *et al.*¹⁰ Foi

utilizado nasofibrosópio flexível MACHIDA ENT IIP ®, com diâmetro de 3,2 mm. Após, os pacientes foram submetidos a biópsia dos pólipos nasais para a confirmação diagnóstica da eosinofilia.

Foram selecionados os pacientes que satisfaziam os seguintes critérios:

- **Critérios de inclusão:** pacientes portadores de PNSE, com porcentagem de eosinófilos na biópsia, igual ou superior a 20% que ao exame clínico e endoscópico não apresentavam evidência de infecção nasossinusal ativa (ex: secreção purulenta em fossa nasal); pacientes que já haviam sido submetidos a tratamento clínico padrão sem melhora satisfatória e com indicação formal de cirurgia endoscópica nasal; pacientes com idade entre 18 e 70 anos.

- **Critérios de exclusão:** pacientes portadores de poliposes não-eosinofílicas como fibrose cística, síndrome de Kartagener, pólipos antrocoanal e/ou PNSE em vigência de infecção; 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 ou acima de 70 anos; pacientes portadores de doença cardiovascular e/ou hepática estabelecida e pacientes com alteração no eletrocardiograma (ex: prolongamento do intervalo QT).

4.2 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO

Trata-se de estudo de casuística autopareado em pacientes com PNSE. Foi realizada a comparação dos pacientes pré-tratamento e pós-tratamento com Azitromicina.

A pesquisa iniciou pela avaliação otorrinolaringológica completa, estadiamento da PNS¹⁰ (Anexo 4) e biópsia dos pólipos para a confirmação diagnóstica de PNSE. Foram solicitados exames complementares para preparo do procedimento cirúrgico, tais como: eletrocardiograma, hemograma completo e exames de função hepática: transaminase glutâmico oxalacética (TGO/AST), transaminase glutâmico pirúvica (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.

Confirmado o diagnóstico de PNSE e não havendo alterações nos exames complementares, os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e, uma vez que concordaram em participar, foram solicitados a assinar o termo de consentimento pós-informado após orientação e leitura conjunta (Anexo 3). Os pacientes também foram auxiliados, pelo pesquisador, no preenchimento do questionário SNOT-22 (Anexo 1).⁹

Foi prescrita, então, 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)^{56; 57; 58; 59; 60}, durante oito semanas.^{25; 39; 40; 44; 46; 49; 50} A medicação foi obtida por meio de doação ao ambulatório de Rinologia do HC-UFMG e eram entregues ao paciente os 24 comprimidos necessários ao tratamento completo. A forma de uso foi prescrita em receituário médico e exaustivamente orientada ao paciente e acompanhante (quando presente).

Na nona semana, o paciente retornou ao ambulatório para nova avaliação clínica, endoscópica e estadiamento, sendo realizada nova biópsia do pólipó nasal e novo preenchimento do questionário SNOT-22.

Os autores afirmam não haver conflito de interesse no presente estudo.

4.3 COLETA DO MATERIAL

Os pacientes foram 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%, foi retirado fragmento do pólipó 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 foi imediatamente fixado em formol a 10% tamponado e encaminhado ao Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG para processamento e inclusão em parafina. Secções histológicas de 4µm foram coradas em HE e utilizadas para a análise histomorfológica.

Posteriormente, as lâminas foram encaminhadas ao Laboratório de Patologia Comparada (LPC) do Departamento de Patologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas - ICB- da UFMG, onde foi feita captura das imagens e avaliação do padrão inflamatório e da porcentagem de eosinófilos. Foram também realizadas novas secções histológicas de 4µm para coloração com Cromotrope 2R e melhor identificação dos eosinófilos.

4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS

4.4.1 MELHORA SUBJETIVA

Na nona semana após o tratamento, ao regressar ao ambulatório, o paciente era questionado sobre a melhora dos sintomas. Era utilizada pergunta simples e direta: "O que o(a) Sr(a) achou do tratamento? Como estão os sintomas do nariz?" Em caso de resposta positiva (melhora após o tratamento/redução dos sintomas do nariz) era considerado "sim" na melhora subjetiva, caso negativo (piora após o tratamento/manutenção ou aumento dos sintomas) era considerado "não" na melhora subjetiva.

Nesse momento, o paciente também era questionado sobre possíveis efeitos colaterais. Tal questionamento era realizado de forma livre (ex: "O medicamento lhe fez algum mal? Sentiu algo diferente durante o uso da medicação?") e direcionada ("O(a) Sr(a) sentiu/apresentou perda de apetite, náuseas, vômitos/diarreia, queimação/azia/pirose, dor abdominal, constipação, flatulência? Apresentou alguma reação alérgica de pele, coceira/prurido? Mal estar? Alteração auditiva como perda auditiva, surdez, zumbido?"). O principal objetivo do

questionamento direcionado era tentar identificar todos os possíveis efeitos colaterais da medicação prescrita, mesmo que não relatados de forma espontânea pelo paciente.

Era questionado ao paciente sobre uso adequado da medicação, possíveis atrasos ou esquecimentos de doses. Todos os pacientes relataram ter feito uso correto e completo da medicação fornecida.

4.4.2 ESTADIAMENTO

O estadiamento usado neste trabalho, publicado em 2009 por Sousa *et al.*,¹⁰ 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 (Anexo 4).

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.¹⁰

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 4 em Anexo 4).

4.4.3 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22)

O SNOT-22 foi traduzido, validado e adaptado para o português em 2011.⁹ 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 nas duas semanas anteriores.

A somatória dos valores pode variar de zero a 110 pontos e, quanto maior esse valor, mais sintomático encontra-se o paciente (Anexo 1). 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.⁹

Os pacientes, sob auxílio do pesquisador, preencheram o questionário SNOT-22 antes do início do tratamento e no retorno após as oito semanas de tratamento.

4.4.4 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 microcámara 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.*¹⁷

A avaliação semi-quantitativa do infiltrado inflamatório obedeceu a um escore bem definido.⁶¹ Foi classificado pela distribuição, intensidade e tipo celular predominante. Em relação à distribuição a classificação foi em i) focal: presença de focos inflamatórios 1-3; 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. E ainda foi avaliado o padrão celular predominante, classificando como: mononuclear, misto ou polimorfonuclear. Para análise estatística foram graduados em números (1, 2, 3) segundo a piora na distribuição da inflamação, o aumento da intensidade do infiltrado e o aumento do padrão polimorfonuclear.

Para avaliação do percentual de eosinófilos, foi escolhido o campo (dentre os 5 capturados) com maior infiltrado inflamatório (mais representativo) e foram contados cem leucócitos em cada amostra (pré e pós-tratamento) com objetiva de 40x.^{62; 63} Optou-se por realizar coloração das lâminas também com Cromotrope 2R para melhor identificação dos eosinófilos e confirmação das observações realizadas. Com a ajuda do programa *imagej* foi realizada a contagem do número absoluto de eosinófilos, em cinco campos capturados, nas lâminas coradas com o Cromotrope 2R. A coloração com Cromotrope 2R só pôde ser realizada em 20 casos antes e após o tratamento pois não tivemos sucesso em readquirir todos os blocos para realizarmos secções histológicas para as novas lâminas.

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

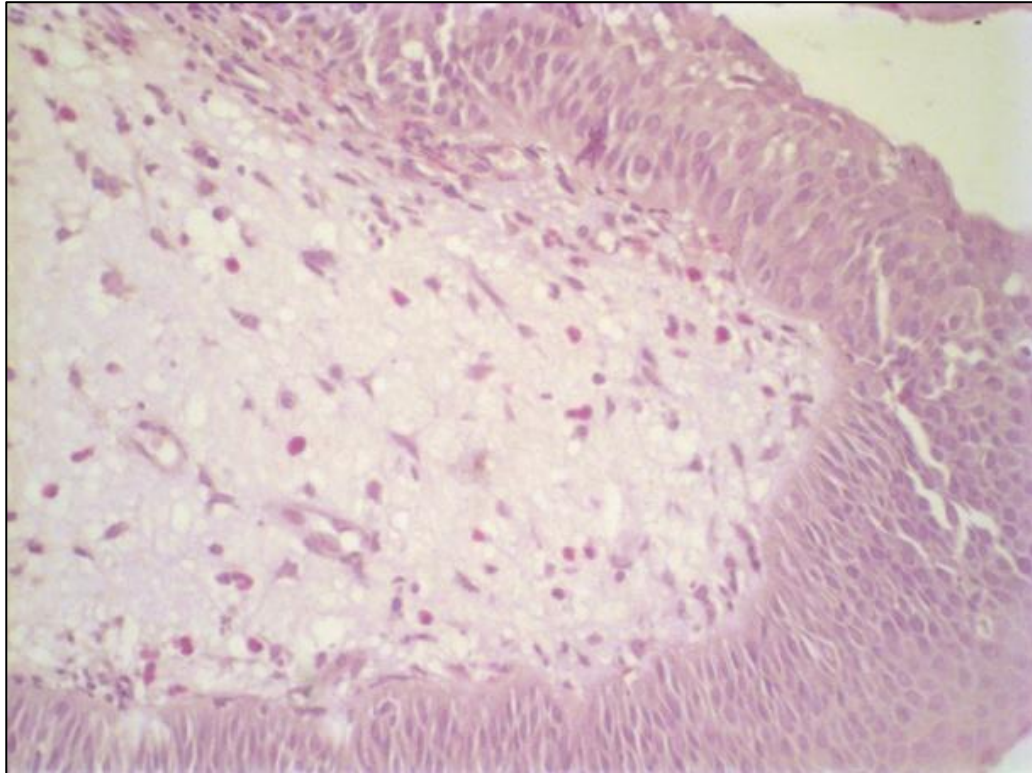


Figura 1: Corte histopatológico. Coloração: Cromotrope 2R. Aumento: 400x.
Fragmento de biópsia de pólipos nasais eosinofílicos pré-tratamento com Azitromicina, evidenciando eosinófilos corados com Cromotrope 2R. Coloração utilizada para realização da contagem do número absoluto de eosinófilos.

4.5 FORMAÇÃO DOS SUBGRUPOS

Ao final do tratamento, tendo em vista que nem todos os pacientes apresentavam asma e/ou intolerância à aspirina optou-se por separar em subgrupos distintos paciente com asma e/ou intolerância à aspirina e sem asma e/ou intolerância à aspirina. Desta forma, foi realizada a análise da resposta ao tratamento de forma geral e investigada a diferença entre as respostas observadas em cada subgrupo.

Outra divisão utilizada foi a diferenciação entre pacientes que possuíam estadiamento inicial avançado ao início do tratamento. Foi considerado que aquele paciente com estadiamento inicial maior do que 14 apresentavam um estadiamento inicial avançado. Esse valor foi obtido de modo a dividir os pacientes em dois subgrupos de tamanhos semelhantes. As respostas encontradas em cada subgrupo também foram comparadas.

No retorno após o tratamento com Azitromicina, foi perguntado ao paciente sobre a satisfação com o controle dos sintomas e se mantinham o desejo de submeter-se a cirurgia. Pacientes que optaram e não optaram por cirurgia, após o tratamento proposto, também foram separados em subgrupos para análise das variáveis.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se o teste t pareado para a comparação das médias antes e depois do tratamento. Os intervalos de confiança para as porcentagens foram obtidos pelo método de Clopper-Pearson. A frequência de variáveis binárias em diferentes subgrupos foi comparada através do teste qui-quadrado.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software Rx64 versão 2.15.2, de domínio público, e as conclusões extraídas dos resultados foram obtidas considerando-se nível de significância igual a 5% e intervalo de confiança de 95%. As informações coletadas foram digitadas em banco de dados desenvolvido no Microsoft Excel®.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 41 pacientes com diagnóstico de PNSE e indicação de tratamento cirúrgico bem estabelecida. Quatro pacientes foram excluídos do estudo, pois fizeram uso de antibióticos por curto período, prescritos por outro médico, durante o curso do tratamento. Em outros quatro pacientes houve perda de seguimento. Desta maneira, 33 pacientes completaram o estudo (resultados na tabela 1). A idade dos pacientes variou de 18 a 69 anos, com média de 48,84 anos, sendo 21 mulheres (63,6%) e 12 homens. Dezesete pacientes (51,5%) apresentavam asma e/ou intolerância à aspirina.

Ao final do estudo, 22 pacientes (66,7%) relataram bom controle dos sintomas, e optaram por não se submeter ao tratamento cirúrgico. Foram mantidos em acompanhamento clínico no Ambulatório de Rinologia do Hospital São Geraldo. Onze pacientes (33,3%) optaram por se submeter ao procedimento cirúrgico por não se sentirem plenamente satisfeitos com o resultado pós-tratamento. O diagrama da casuística é mostrado na Figura 2.

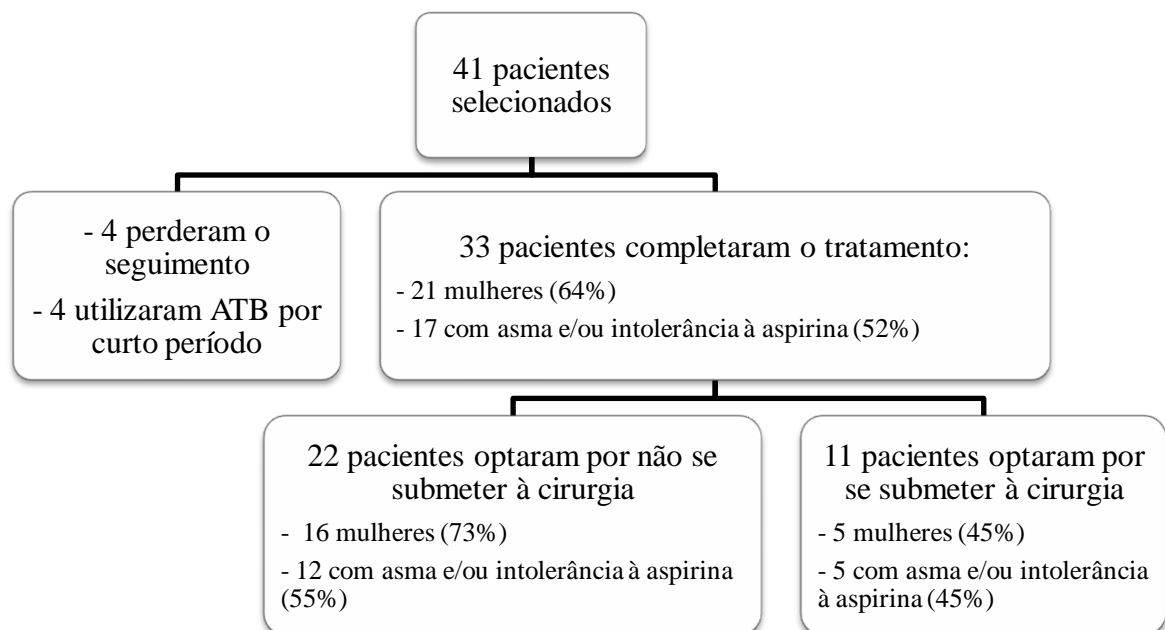


Figura 2: Diagrama da casuística.

Diagrama da casuística dos pacientes portadores de PNSE tratados com Azitromicina no presente estudo.

Tabela 1: Dados utilizados no estudo (1/2).

Tabela apresentando resultados relativos ao gênero e à análise da melhora subjetiva, do estadiamento, do questionário SNOT-22, da presença ou ausência de asma/intolerância à aspirina dos 33 pacientes que completaram o estudo.

#	Gênero	Melhora Subjetiva	Asma/IASS	SNOT-22		ESTADIAMENTO (ANTES-DEPOIS)					
				Antes	Depois	H (D)	H (E)	V (D)	V (E)	P (D)	P (E)
1	F	1	0	102	50	3-1	2-1	2-1	1-1	2-1	2-1
2	M	1	0	36	12	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3
3	M	0	0	24	18	3-3	3-3	3-3	3-3	2-2	2-2
4	F	1	1	44	19	3-2	3-2	3-2	3-2	2-2	2-2
5	F	1	1	24	8	1-1	1-1	1-1	1-1	1-1	2-1
6	F	1	1	51	37	3-1	3-1	2-1	2-1	2-1	2-1
7	F	1	1	32	30	3-1	3-1	2-1	2-1	2-1	2-1
8	F	1	0	69	27	2-1	3-1	2-1	2-1	2-1	2-1
9	F	0	0	90	73	3-3	3-1	3-3	2-1	3-3	2-1
10	M	0	0	6	6	3-3	1-1	3-3	1-1	2-2	2-2
11	F	0	1	101	92	3-3	3-3	3-3	3-3	2-2	2-2
12	M	0	1	73	63	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3
13	M	0	0	56	32	1-1	1-1	2-1	2-1	2-1	2-1
14	F	1	1	90	30	3-1	3-2	3-1	3-2	2-1	2-2
15	M	0	0	77	57	3-3	3-3	3-3	3-3	2-1	2-1
16	F	1	1	45	37	3-3	1-1	2-2	1-1	2-2	2-1
17	M	1	0	30	14	1-1	1-1	1-1	1-1	1-1	2-1
18	F	1	1	54	48	3-3	3-3	3-3	3-3	2-2	2-2
19	F	0	1	87	32	3-1	3-1	2-1	2-1	2-1	2-1
20	F	1	0	39	5	3-3	3-3	2-2	2-2	2-1	2-1
21	M	1	1	46	18	3-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1
22	F	1	0	44	12	1-0	1-0	1-0	1-0	1-0	1-0
23	F	1	1	79	49	3-2	2-1	2-2	2-1	2-1	2-1
24	F	1	0	30	16	3-2	1-1	2-2	1-1	2-1	2-1
25	M	0	1	98	88	2-2	2-2	2-2	2-2	2-2	2-2
26	F	0	1	89	93	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3
27	F	1	0	33	7	2-1	3-1	2-1	3-1	2-1	2-1
28	M	0	0	31	32	3-3	3-3	3-3	3-3	2-2	2-2
29	F	0	1	49	45	3-3	3-3	3-3	3-3	2-1	2-1
30	F	1	1	74	32	3-1	3-1	3-1	3-1	2-1	2-1
31	M	1	0	31	21	3-2	2-2	3-2	2-2	2-1	2-1
32	M	0	1	63	45	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3	3-3
33	F	1	0	61	39	3-2	3-2	2-2	2-2	2-1	2-1

IASS: Intolerância à AAS (aspirina); **H:** estadiamento horizontal; **V:** estadiamento vertical; **P:** estadiamento ântero-posterior; **D:** fossa nasal direita; **E:**fossa nasal esquerda; **M:** masculino; **F:** feminino; **1:** resposta positiva/presença de asma/intolerância à aspirina; **0:** resposta negativa/ausência de asma/intolerância à aspirina.

5.1 MELHORA SUBJETIVA

Em relação às variáveis analisadas, vinte pacientes (60,6%) relataram melhora subjetiva dos sintomas, ou seja, apresentaram resposta positiva às perguntas realizadas no retorno após uso da Azitromicina. Estima-se que 45% a 77% dos pacientes, em geral, possam perceber melhora subjetiva após tratamento. Os resultados das variáveis analisadas são mostrados na Tabela 2.

5.2 ESTADIAMENTO

Nenhum paciente apresentou piora do estadiamento no pós-tratamento em relação ao pré-tratamento. Em média, o estadiamento reduziu 3,4 unidades, sendo que 23 pacientes (69,7%) apresentaram melhora do estadiamento após o tratamento. Uma paciente apresentou cavidade nasal livre de pólipos (mesmo à nasofibrosopia) no pós-tratamento. Estima-se que 54% a 84% dos pacientes, em geral, possam apresentar melhora de estadiamento após tratamento (Tabela 1).

5.3 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22)

Considerando que o limite de normalidade para o questionário SNOT-22 brasileiro é de 10 pontos, ⁹ no presente estudo, um paciente apresentava índice normal de SNOT-22 no pré-tratamento e 4 pacientes no pós-tratamento. Somente dois pacientes apresentaram piora na avaliação pelo SNOT-22 (aumentos de 1 e 4 pontos, valores considerados não significativos segundo a literatura ⁹). O valor do índice SNOT-22 (diferença entre o valor antes e após o tratamento) dos pacientes reduziu 20,3 pontos, em média. Dezenove pacientes (57,6%) apresentaram redução maior que 14 pontos, considerada significativa. ⁹ Estima-se que 42% a 74% dos pacientes, em geral, possam apresentar melhora na avaliação do SNOT-22 após o tratamento (Tabela 1).

5.3 AVALIAÇÃO HISTOMORFOLÓGICA

Dois pacientes não participaram da avaliação histomorfológica. Uma paciente não autorizou a biópsia após o tratamento, apesar de afirmar ter tido melhora clínica e a amostra de uma biópsia no pré-tratamento não foi representativa. Em uma paciente houve regressão total dos pólipos, sendo realizada a biópsia, no pós-tratamento, da mucosa do meato médio.

Na análise do percentual de eosinófilos comparou-se a porcentagem antes e após o tratamento em cada paciente (N=31). Em relação ao número absoluto dos eosinófilos, foi feita a média dos cinco campos e comparados os resultados (N=20). O percentual de eosinófilos dos pacientes reduziu 5,9%, em média. Dezoito pacientes (58,1%) apresentaram redução do percentual de eosinófilos. Estima-se que 42% a 75% dos pacientes, em geral, possam apresentar redução do percentual de eosinófilos após tratamento. O número médio absoluto de eosinófilos por campo nos pacientes aumentou 8,7. Dez pacientes (50,0%) apresentaram redução do número absoluto de eosinófilos. Estima-se que 42% a 75% dos pacientes, em geral, possam apresentar redução do número absoluto de eosinófilos após tratamento. As análises dos resultados do percentual de eosinófilos e do número absoluto de eosinófilos são mostradas na Tabela 1.

Tabela 2: Resultados referentes às variáveis analisadas

Tabela apresentando resultados relativos à análise da melhora subjetiva, do estadiamento, do questionário SNOT-22, do percentual de eosinófilos e contagem do número absoluto de eosinófilos dos pacientes com PNSE após o tratamento com Azitromicina.

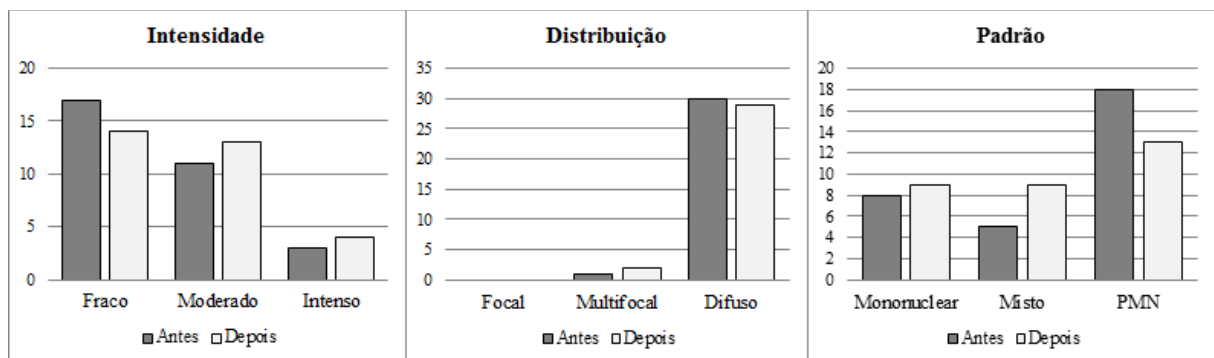
Variável	N	Número e percentual de pacientes que apresentaram melhora na variável	Intervalo de confiança 95% (Clopper-Pearson)
Melhora Subjetiva	33	20 (60,6%) *	45,1% a 77,1%
Melhora no estadiamento > 0	33	23 (69,7%) *	54,5% a 84,4%
Redução do SNOT-22 > 14	33	19 (57,6%) *	42,2% a 74,5%
Redução do % de eosinófilos	31	18 (58,1%) †	42,3% a 75,5%
Redução do nº eosinófilos	20	10 (50,0%) †	31,6% a 72,8%

N: número de pacientes avaliados

*: p<0,001

†: p>0,05

As características do infiltrado inflamatório, antes e depois do tratamento, para os 31 pacientes avaliados, são mostradas na Figura 3. Não ocorreram mudanças significativas na intensidade, distribuição ou padrão do infiltrado inflamatório ($p>0,5$). Sete pacientes (22,6%) apresentaram melhora na intensidade (de intenso para moderado ou de moderado para fraco) e 11 (35,5%) apresentaram piora (de fraco para moderado ou de moderado para intenso). Dois pacientes (6,4%) apresentaram melhora na distribuição (de difuso para multifocal) e 1 (3,2%) apresentou piora (de multifocal para difuso). Onze pacientes (35,5%) apresentaram melhora no padrão (tendência do infiltrado inflamatório para mononuclear) e 6 (19,3%) apresentaram piora (tendência do infiltrado inflamatório para polimorfonuclear). Analisando a figura 3, pode-se dizer que houve uma tendência de aumento da intensidade do infiltrado e também uma tendência à redução do padrão polimorfonuclear em direção ao mononuclear, já em relação à distribuição praticamente não houve mudança.



PMN: Polimorfonuclear

Figura 3: Variação da intensidade, da distribuição e do padrão inflamatório.

Gráficos apresentando classificação do infiltrado inflamatório das amostras de pólipos nasais eosinofílicos antes (barras escuras) e após (barras claras) o tratamento com Azitromicina de acordo com a intensidade do processo inflamatório, distribuição e padrão celular predominante respectivamente.

Optou-se por avaliar qual das variáveis analisadas melhor se correlacionava com opção do paciente por se submeter à cirurgia após o tratamento com Azitromicina. Foi observado que a única variável que apresentou correlação significativa foi a melhora subjetiva (todos os pacientes que apresentaram melhora subjetiva optaram por não se submeter a cirurgia ao final do tratamento). Daqueles que optaram por se submeter à cirurgia, nenhum paciente apresentou melhora subjetiva. Apenas dois dos 22 pacientes (9,1%), mesmo não relatando melhora subjetiva dos sintomas, preferiram não se submeter ao procedimento cirúrgico. Nas demais variáveis, não foi observada correlação significativa (Tabela 2).

Tabela 3: Análise da correlação entre as variáveis analisadas e a opção por cirurgia

Tabela apresentando resultados referentes a correlação entre as variáveis analisadas no estudo e a opção por cirurgia dos pacientes com PNSE após tratamento com Azitromicina

Pacientes que apresentaram	N	Optou por cirurgia (N=11)	Não optou por cirurgia (N=22)	P (qui-quadrado)
Melhora Subjetiva	20	0 (0%)	20 (90,9%)	<0,001
Melhora no estadiamento > 0	23	5 (45,5%)	18 (81,8%)	0,08
Redução do SNOT-22 >14	19	4 (36,4%)	15 (68,2%)	0,17
Redução do % de eosinófilos	18	7 (63,6%)	11 (55,0%)	0,93
Redução do nº eosinófilos	10	4 (57,1%)	6 (46,2%)	0,99

N: número de pacientes avaliados

Analisou-se também se a resposta ao tratamento foi diferente nos subgrupos com/sem asma ou intolerância à aspirina e com/sem estadiamento avançado. Dezesete pacientes (51,5%) apresentavam asma ou intolerância à aspirina. Não foi encontrada diferença significativa entre a melhora subjetiva, a redução significativa do SNOT-22 ou a redução do estadiamento entre os subgrupos com ou sem asma/intolerância à aspirina.

Quatorze pacientes (42,4%) apresentavam estadiamento inicial avançado e, nesse subgrupo, a melhora subjetiva e a redução do estadiamento foram significativamente menores que no subgrupo com estadiamento inicial não avançado. Os resultados das análises de subgrupos são mostrados na Tabela 3.

Tabela 4: Análise para subgrupos com/sem asma ou intolerância à aspirina e com/sem estadiamento inicial avançado.

Tabela apresentando avaliação da diferença dos resultados para as três variáveis clínicas analisadas entre os grupos com e sem asma e intolerância à aspirina e com e sem estadiamento inicial avançado.

Critério	Asma / Intolerância à aspirina			Estadiamento inicial > 14		
	Sim (17)	Não (16)	Valor-p	Sim (14)	Não (19)	Valor-p
Melhora Subjetiva	10 (58,8%)	10 (62,5%)	0,888	5 (35,7%)	15 (78,9%)	0,031 *
Redução SNOT-22 >14	8 (47,1%)	11 (68,8%)	0,364	7 (50,0%)	12 (63,1%)	0,689
Redução Estadiamento	11 (64,7%)	12 (75,0%)	0,792	6 (42,8%)	17 (89,5%)	0,012 *

*: significativo em 5%

De forma geral o medicamento foi bem tolerado pelos pacientes. Apenas uma paciente relatou efeitos colaterais (pirose/queimação) durante o uso da medicação, não sendo necessário, porém, descontinuar o tratamento. Os demais pacientes, mesmo ao questionamento direcionado, negaram efeitos colaterais.

Tendo em vista que a PNSE apresenta predomínio pelo gênero masculino e na presente casuística houve maior percentual de mulheres (63,6%), foi avaliado o resultado de cada variável separadamente no grupo dos homens e das mulheres. Apenas na variável melhora subjetiva houve diferença significativa entre as respostas ($p=0,04$), sendo que 16 mulheres (76,2%) relataram melhora subjetiva e apenas 4 homens (33,3%). Nas demais variáveis o gênero não influenciou na resposta encontrada, não se observou diferença ($p>0,05$) entre os grupos.

6 DISCUSSÃO

Este estudo é parte integrante de uma linha de pesquisa que visa a traçar o perfil imunocito-histológico da PNSE.

Devido ao caráter multifatorial e às limitações do conhecimento acerca de sua fisiopatologia, não há uma única forma de tratamento para a PNSE. Os corticosteroides atualmente são considerados a principal opção terapêutica para a PNSE.¹² Porém, as altas taxas de recidiva da doença, a baixa manutenção da resposta, a persistência dos sintomas e os efeitos colaterais dos corticosteroides por via sistêmica constituem os principais desafios ao tratamento.^{3; 64; 65} A cirurgia endoscópica nasal é reservada para os casos de falha na terapêutica clínica, porém, mesmo em mãos experientes pode apresentar taxas de recorrência que variam de 35% a 50% dos casos.^{3; 19; 66; 67} Na prática clínica, a maioria dos pacientes necessita utilizar ambos tratamentos sem, no entanto, alcançar resultados satisfatórios no controle dos sintomas.¹³

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.

Na maioria dos estudos publicados até o momento, 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. Entendemos que apesar de fazerem parte de um mesmo grupo (o das RSC), a presença ou ausência dos pólipos e da eosinofilia torna cada subgrupo diferenciado, devendo ser analisado de forma individualizada.

No presente estudo, optou-se por utilizar um subgrupo de pacientes bem definido do ponto de vista clínico e fisiopatológico. Dentro do heterogêneo grupo de pacientes com RSC selecionamos pacientes com Polipose Nasossinusal Eosinofílica. A escolha foi não só por sua maior prevalência, mas também por apresentar características distintas. Sabe-se que os pacientes portadores de PNSE tendem a apresentar maior gravidade em relação ao

acometimento dos seios paranasais e mais chance de recidiva após o tratamento cirúrgico⁶⁸ quando comparados aos pacientes com PNSNE. Além da associação com outras doenças sistêmicas (asma, rinite ou intolerância à aspirina).²

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. 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 geohelminhos (ex: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichuria*, *Ancylostoma duodenale*, *Strogyloides stercoralis*), induzem a produção de IgE policlonal.⁶⁹ 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 de forma assintomática. Os estudos mostram prevalência que varia de 18% a 89,4%.^{70; 71} 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%⁶⁹, o que não ajudaria a melhor interpretar tais resultados.

Desta forma, optou-se por fazer uma subdivisão no grupo de pacientes com PNSE entre pacientes com asma/intolerância à aspirina e sem asma/intolerância à aspirina. Separando pacientes que poderiam ter um mecanismo fisiopatológico diferente envolvido, podendo apresentar respostas diferentes ao tratamento.

As variáveis analisadas no estudo encontram respaldo na literatura. A observação do paciente em relação a melhora mostrou-se coerente com a opção por não submeter-se a tratamento cirúrgico na totalidade dos casos (100%).

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 paciente.⁹ 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 determinado 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.⁹ A dificuldade de alguns pacientes em compreender a forma de preenchimento do questionário, nos levou a padronizar o preenchimento com a orientação do pesquisador.

O estadiamento apresentado no estudo já é utilizado no serviço de otorrinolaringologia do HC-UFGM 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, sem a necessidade de se visibilizar o exame.¹⁰ Além, é claro, de ser o estadiamento mais utilizado no serviço e aquele que os autores possuem maior familiaridade.

Nos pacientes estudados, observamos melhora clínica (avaliação subjetiva e estadiamento) e melhora da qualidade de vida (avaliada pelo questionário SNOT-22) significativas após o tratamento com Azitromicina por dois meses (8 semanas). Tais achados corroboram estudos anteriores.^{25; 40; 49; 50}, porém, pela primeira vez, foi feito estudo de um grupo específico, bem determinado. Não foi observada diferença significativa na resposta ao tratamento entre os grupos com ou sem asma/intolerância à aspirina nas variáveis clínicas analisadas.

O presente estudo foi pioneiro ao utilizar o estadiamento tridimensional¹⁰ como parâmetro clínico para avaliação do tratamento com macrolídeos. Foi observado, nos pacientes estudados, o estadiamento avançado levou a uma resposta menos significativa ao tratamento em relação à melhora subjetiva e à redução do estadiamento, o que vai de encontro com o estudo de Suzuki *et al.*(46).

Esse resultado também confronta o estudo de Videler *et al.*,⁴⁴ no qual a ausência de resposta encontrada pelos autores, após tratamento com Azitromicina, poderia ser justificada pelo estadiamento avançado dos pacientes estudados.

Nas Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites de 2008 citam-se 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.²⁰ 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

Na avaliação das biópsias dos pólipos, quanto às características do infiltrado inflamatório, não foi encontrada alteração significativa no padrão inflamatório, no percentual ou no número absoluto de eosinófilos por campo, nas amostras antes e após o tratamento. A avaliação da eosinofilia tecidual, no estudo, foi realizada segundo a literatura em amostras pré e pós-tratamento.^{17; 62; 63} Não foi possível, então, nesse grupo de pacientes, apesar da melhora clínica significativa observada, inferir um mecanismo de ação da Azitromicina envolvido no processo.

A melhora no *clearance* e na produção do muco e redução do tempo de depuração sacarina é outro mecanismo de ação dos macrolídeos, também relatado na literatura. Este efeito é provavelmente resultado de alterações nas propriedades físicas do muco, criando assim *clearance* mais eficaz.¹⁴ Seria um mecanismo de ação não avaliado no estudo, mas que não pode ser esquecido e talvez ajude a compreender a melhora clínica encontrada apesar da ausência de mudança no infiltrado inflamatório.

Em relação ao tempo de tratamento, o intervalo escolhido no presente estudo baseia-se na literatura^{25; 46; 47} e no intervalo de tempo médio existente no serviço entre a primeira consulta e a realização da cirurgia (em geral, dois meses). Desta forma, o estudo buscou não causar um transtorno adicional de deslocamento para os pacientes. E por outro lado, o estudo não estaria atrasando a realização do tratamento cirúrgico já indicado, caso não houvesse melhora dos sintomas com o tratamento proposto.

Porém observa-se em alguns estudos que a melhora ou os benefícios do tratamento são maiores quanto maior a duração.²⁸ Hashiba *et al.*⁷³ 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 seria necessário mais que 12 semanas para sua regeneração.²⁸ Dessa forma, o tempo de tratamento utilizado no estudo pode ter sido curto e, em teoria, poderíamos ter alcançado ainda melhores resultados caso fosse prolongado por mais semanas. Em doenças inflamatórias pulmonares crônicas a Azitromicina, na dose utilizada, já tem sido mantida por períodos mais prolongados sem adicionar efeitos colaterais significativos.^{56; 57; 58; 59; 60}

Outro ponto importante a ser levantado é que a população estudada não estava em uso de corticosteroides (oral ou tópico). 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.

Inúmeros trabalhos afirmam que o uso dos macrolídeos só estaria indicado nos pacientes com baixas dosagens de IgE.^{4; 40; 46; 47} Porém, no presente estudo, apesar de não realizada tal dosagem, ao avaliar o subgrupo de pacientes com PNSE associado a asma e intolerância à aspirina esta se avaliando um grupo com grande prevalência de atopia (provável IgE elevada). No estudo, tal subgrupo também apresentou melhora significativa e essa foi semelhante ao subgrupo sem asma e/ou intolerância à aspirina. Como não se conhecem as dosagens reais de IgE dos grupos, não se pode extrapolar os resultados.

Os pacientes com PNSE, e em especial com asma e intolerância à aspirina, 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. 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.

Interessante notar que, nesse estudo, a melhora subjetiva foi o único fator determinante da decisão do paciente quanto a se submeter ou não a cirurgia, significativamente diferente nos grupos que optaram ou não pela cirurgia. O estadiamento, a avaliação SNOT-22, o número ou percentual de eosinófilos não afetaram de maneira significativa essa escolha.

A ausência de grupo controle com placebo seria a principal fragilidade do estudo. Não foi realizado pela existência de uma literatura ainda controversa sobre o tema e, principalmente, pela dificuldade de padronização do medicamento placebo.

O tamanho amostral necessário calculado foi de 32 pacientes e o estudo foi composto por 33 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 o desvio padrão dos resultados da avaliação SNOT-22 foram menores que 28 (aproximadamente 25).

Sendo uma doença de caráter multifatorial, talvez uma associação de tratamentos seja necessária para alcançar um controle 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. Nos casos de pacientes com estadiamento inicial avançado, que mostraram uma resposta menos significativa, poder-se-ia avaliar talvez o uso da Azitromicina no pós-operatório, na tentativa de diminuir as chances de recidiva da doença.

7 CONCLUSÃO

O tratamento com Azitromicina, 500mg, três vezes por semana, durante 8 semanas, na população estudada, apresentou melhora clínica significativa baseando-se na avaliação subjetiva do paciente em relação à melhora, estadiamento da polipose e questionário de qualidade de vida (SNOT-22). Não havendo diferença na melhora entre os grupos com e sem asma/intolerância à aspirina.

Não foi encontrada alteração significativa das características do infiltrado inflamatório entre as amostras antes e após o tratamento com Azitromicina.

Não houve correlação entre a melhora clínica do paciente e a alteração das características do infiltrado inflamatório na população estudada.

Diante desses achados, a Azitromicina pode ser considerada mais uma opção terapêutica da PNSE. Porém, mais estudos são necessários para se definir o real mecanismo de ação envolvido.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 COUTO, L. G. et al. Histological aspects of rhinosinusal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol*, v. 74, n. 2, p. 207-12, 2008 Mar-Apr 2008. ISSN 1808-8694. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568198> >.

2 FONSECA, A. L.; ARROBAS, A. M. Allergic inflammatory diseases of the upper airways and their impact on asthma--following on from a case report. *Rev Port Pneumol*, v. 12, n. 5, p. 563-79, 2006 Sep-Oct 2006. ISSN 0873-2159. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117326> >.

3 HOSEINI, S. M.; SAEDI, B.; AGHAZADEH, K. Meticulous endoscopic sinus surgery to prevent recurrence of massive nasal polyposis. *J Laryngol Otol*, v. 126, n. 8, p. 789-94, Aug 2012. ISSN 1748-5460. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22804852> >.

4 FOKKENS, W. J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*, n. 23, p. 3 p preceding table of contents, 1-298, Mar 2012. ISSN 1013-0047. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607> >.

5 CAMPOS, C. A. H.; COSTA, H. O. Q. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, 2003.

6 ANJOS, C. P. et al. Apoptosis in eosinophilic nasal polyps treated in vitro with mitomycin C. *Braz J Otorhinolaryngol*, v. 78, n. 3, p. 32-7, Jun 2012. ISSN 1808-8686. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22714844> >.

7 PAWANKAR, R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, v. 3, n. 1, p. 1-6, Feb 2003. ISSN 1528-4050. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12582307> >.

⁸ CERVIN, A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. **Acta Otolaryngol**, v. 121, n. 1, p. 83-92, Jan 2001. ISSN 0001-6489. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11270500> >.

⁹ KOSUGI, E. M. et al. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 77, n. 5, p. 663-9, 2011 Sep-Oct 2011. ISSN 1808-8686. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22030978> >.

¹⁰ SOUSA, M. C. A. et al. **Reproducibility of the three-dimensional endoscopic staging system for nasal polyposis**: Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 75: 814-20 p. 2009.

¹¹ WOOLLEY, K. L. et al. Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 154, n. 1, p. 237-43, Jul 1996. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8680686> >.

¹² SAUNDERS, M. W. et al. Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies. **Laryngoscope**, v. 109, n. 5, p. 785-90, May 1999. ISSN 0023-852X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334231> >.

¹³ PYNNONEN, M. A.; VENKATRAMAN, G.; DAVIS, G. E. Macrolide therapy for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 148, n. 3, p. 366-73, Mar 2013. ISSN 1097-6817. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314162> >.

¹⁴ HARVEY, R. J.; WALLWORK, B. D.; LUND, V. J. Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 29, n. 4, p. 689-703, Nov 2009. ISSN 1557-8607. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879444> >.

¹⁵ CALDAS NETO, S. et al. **Tratado de Otorrinolaringologia**. 2ª. São Paulo: Roca, 2011.

¹⁶ TOS, M.; MOGENSEN, C. Pathogenesis of nasal polyps. **Rhinology**, v. 15, n. 2, p. 87-95, Jun 1977. ISSN 0300-0729. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/918518> >.

¹⁷ INGELS, K. et al. Nasal biopsy is superior to nasal smear for finding eosinophils in nonallergic rhinitis. **Allergy**, v. 52, n. 3, p. 338-41, Mar 1997. ISSN 0105-4538. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9140527> >.

¹⁸ BERNSTEIN, J. M. et al. Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). **J Allergy Clin Immunol**, v. 99, n. 2, p. 165-75, Feb 1997. ISSN 0091-6749. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042040> >.

¹⁹ DABIRMOGHADDAM, P. et al. The efficacy of clarithromycin in patients with severe nasal polyposis. **Acta Med Iran**, v. 51, n. 6, p. 359-64, 2013. ISSN 1735-9694. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852839> >.

²⁰ Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, p. 6-59, 2008. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000700002&nrm=iso >.

²¹ NONAKA, M. et al. Distinct expression of RANTES and GM-CSF by lipopolysaccharide in human nasal fibroblasts but not in other airway fibroblasts. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 119, n. 4, p. 314-21, Aug 1999. ISSN 1018-2438. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10474037> >.

- ²² MEYER, J. E. et al. The role of RANTES in nasal polyposis. **Am J Rhinol**, v. 19, n. 1, p. 15-20, 2005 Jan-Feb 2005. ISSN 1050-6586. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794069> >.
- ²³ SAJI, F.; NONAKA, M.; PAWANKAR, R. Expression of RANTES by IL-1 beta and TNF-alpha stimulated nasal polyp fibroblasts. **Auris Nasus Larynx**, v. 27, n. 3, p. 247-52, Jul 2000. ISSN 0385-8146. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10808113> >.
- ²⁴ BACHERT, C. et al. Mediators in nasal polyposis. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 2, n. 6, p. 481-7, Nov 2002. ISSN 1529-7322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359119> >.
- ²⁵ 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**, v. 126, n. 5, p. 495-502, May 2012. ISSN 1748-5460. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22559798> >.
- ²⁶ KERN, R. C. et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. **Am J Rhinol**, v. 22, n. 6, p. 549-59, 2008 Nov-Dec 2008. ISSN 1050-6586. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786300> >.
- ²⁷ ALTENBURG, J. et al. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms. **Respiration**, v. 81, n. 1, p. 67-74, 2011. ISSN 1423-0356. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733281> >.
- ²⁸ CERVIN, A.; WALLWORK, B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 14, n. 3, p. 416, Mar 2014. ISSN 1534-6315. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429901> >.

²⁹ CAZZOLA, M. et al. Role of Macrolides as Immunomodular Agents. **Clinical Pulmonary Medicine**, v. 13, 2006.

³⁰ KUDOH, S. et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. **Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi**, v. 25, n. 6, p. 632-42, Jun 1987. ISSN 0301-1542. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3682440> >.

³¹ WALLWORK, B. et al. Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis. **Laryngoscope**, v. 112, n. 10, p. 1827-30, Oct 2002. ISSN 0023-852X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368623> >.

³² WALLWORK, B. et al. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis. **Laryngoscope**, v. 114, n. 2, p. 286-90, Feb 2004. ISSN 0023-852X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755204> >.

³³ SUZUKI, H. et al. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. **Laryngoscope**, v. 107, n. 12 Pt 1, p. 1661-6, Dec 1997. ISSN 0023-852X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396683> >.

³⁴ NAKAJIMA, T. et al. Suppressive effect of roxithromycin on the induction of IL-2 responsiveness by DF-stimulated lymphocytes from patients with bronchial asthma. **Arerugi**, v. 45, n. 6, p. 554-61, Jun 1996. ISSN 0021-4884. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8776950> >.

³⁵ 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**, v. 71, n. 2, p. 297-305, Feb 2007. ISSN 0165-5876. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17137638> >.

³⁶ TAMAOKI, J. The effects of macrolides on inflammatory cells. **Chest**, v. 125, n. 2 Suppl, p. 41S-50S; quiz 51S, Feb 2004. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14872000> >.

³⁷ ISHIZAWA, K. et al. Erythromycin increases bactericidal activity of surface liquid in human airway epithelial cells. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 289, n. 4, p. L565-73, Oct 2005. ISSN 1040-0605. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148051> >.

³⁸ HODGE, S. et al. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 178, n. 2, p. 139-48, Jul 2008. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420960> >.

³⁹ YAMADA, T. et al. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. **Am J Rhinol**, v. 14, n. 3, p. 143-8, 2000 May-Jun 2000. ISSN 1050-6586. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10887619> >.

⁴⁰ WALLWORK, B. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. **Laryngoscope**, v. 116, n. 2, p. 189-93, Feb 2006. ISSN 0023-852X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467702> >.

⁴¹ WALLWORK, B.; COMAN, W. Chronic rhinosinusitis and eosinophils: do macrolides have an effect? **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 12, n. 1, p. 14-7, Feb 2004. ISSN 1068-9508. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14712113> >.

⁴² SATO, E. et al. Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts in vitro. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 45, n. 2, p. 401-6, Feb 2001. ISSN 0066-4804. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158732> >.

⁴³ MATSUOKA, N. et al. Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells. **Clin Exp Immunol**, v. 104, n. 3, p. 501-8, Jun 1996. ISSN 0009-9104. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099936> >.

⁴⁴ VIDELER, W. J. et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. **Allergy**, v. 66, n. 11, p. 1457-68, Nov 2011. ISSN 1398-9995. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884529> >.

⁴⁵ LUND, V. J.; MACKAY, I. S. Staging in rhinosinusitis. **Rhinology**, v. 31, n. 4, p. 183-4, Dec 1993. ISSN 0300-0729. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8140385> >.

⁴⁶ HARUNA, S. et al. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. **Rhinology**, v. 47, n. 1, p. 66-71, Mar 2009. ISSN 0300-0729. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382498> >.

⁴⁷ SUZUKI, H. et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, v. 62, n. 3, p. 121-7, 2000 May-Jun 2000. ISSN 0301-1569. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10810255> >.

⁴⁸ ICHIMURA, K. et al. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. **Auris Nasus Larynx**, v. 23, p. 48-56, 1996. ISSN 0385-8146. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8809323> >.

⁴⁹ RAGAB, S. M.; LUND, V. J.; SCADDING, G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. **Laryngoscope**, v. 114, n. 5, p. 923-30, May 2004. ISSN 0023-852X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126758> >.

⁵⁰ ZENG, M. et al. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. **Am J Rhinol Allergy**, v. 25, n. 6, p. e203-7, 2011 Nov-Dec 2011. ISSN 1945-8932. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22185725> >.

⁵¹ ALBERT, R. K. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. **N Engl J Med**, v. 365, n. 8, p. 689-98, Aug 2011. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864166> >.

⁵² WONG, C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 380, n. 9842, p. 660-7, Aug 2012. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901887> >.

⁵³ ALTENBURG, J. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. **JAMA**, v. 309, n. 12, p. 1251-9, Mar 2013. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532241> >.

⁵⁴ MOSHOLDER, A. D. et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. **N Engl J Med**, v. 368, n. 18, p. 1665-8, May 2013. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635046> >.

⁵⁵ SVANSTRÖM, H.; PASTERNAK, B.; HVIID, A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. **N Engl J Med**, v. 368, n. 18, p. 1704-12, May 2013. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635050> >.

⁵⁶ VAZ, A. P. et al. Azithromycin as an adjuvant therapy in cryptogenic organizing pneumonia. **Rev Port Pneumol**, v. 17, n. 4, p. 186-9, 2011 Jul-Aug 2011. ISSN 0873-2159. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21652172> >.

⁵⁷ FLUME, P. A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 176, n. 10, p. 957-69, Nov 2007. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761616> >.

⁵⁸ SAIMAN, L. et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 303, n. 17, p. 1707-15, May 2010. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442386> >.

⁵⁹ SAIMAN, L. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 290, n. 13, p. 1749-56, Oct 2003. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519709> >.

⁶⁰ CLEMENT, A. et al. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. **Thorax**, v. 61, n. 10, p. 895-902, Oct 2006. ISSN 0040-6376. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809416> >.

⁶¹ ESTRELA-LIMA, A. et al. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. **BMC Cancer**, v. 10, p. 256, 2010. ISSN 1471-2407. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525350> >.

⁶² MULLARKEY, M. F. Eosinophilic nonallergic rhinitis. **J Allergy Clin Immunol**, v. 82, n. 5 Pt 2, p. 941-9, Nov 1988. ISSN 0091-6749. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3057047> >.

⁶³ CROSARA, P. F. 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**, v. 71, n. 4, p. 459-63, 2005 Jul-Aug 2005. ISSN 1808-8694. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446960> >.

⁶⁴ SIESKIEWICZ, A. et al. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis: a preliminary investigation. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 115, n. 7, p. 490-4, Jul 2006. ISSN 0003-4894. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900802> >.

⁶⁵ SHETH, A.; REDDYMASU, S.; JACKSON, R. Worsening of asthma with systemic corticosteroids. A case report and review of literature. **J Gen Intern Med**, v. 21, n. 2, p. C11-3, Feb 2006. ISSN 1525-1497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606375> >.

⁶⁶ LARSEN, K.; TOS, M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 254 Suppl 1, p. S85-8, 1997. ISSN 0937-4477. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065636> >.

⁶⁷ MORLEY, A. D.; SHARP, H. R. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? **Clin Otolaryngol**, v. 31, n. 2, p. 103-9, Apr 2006. ISSN 1749-4478. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16620328> >.

⁶⁸ RYAN, M. W. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 16, n. 3, p. 231-6, Jun 2008. ISSN 1531-6998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18475077> >.

⁶⁹ MEDEIROS, D. et al. Total IgE level in respiratory allergy: study of patients at high risk for helminthic infection. **J Pediatr (Rio J)**, v. 82, n. 4, p. 255-9, 2006 Jul-Aug 2006. ISSN 0021-7557. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858505> >.

⁷⁰ MENEZES, A. L. et al. 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**, v. 50, n. 1, p. 57-9, 2008 Jan-Feb 2008. ISSN 0036-4665. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18327490> >.

⁷¹ CARVALHO, O. O. S. et al. Prevalence of intestinal helminths in three regions of Minas Gerais State. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 6, p. 597-600, 2002 Nov-Dec 2002. ISSN 0037-8682. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612741> >.

⁷² SHIN, S. H. et al. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. **Laryngoscope**, v. 113, n. 8, p. 1374-7, Aug 2003. ISSN 0023-852X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897562> >.

⁷³ HASHIBA, M.; BABA, S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. **Acta Otolaryngol Suppl**, v. 525, p. 73-8, 1996. ISSN 0365-5237. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8908275> >.

ANEXOS

Anexo 1 – Questionário SNOT-22

Quadro 1. Versão em Língua Portuguesa do SNOT-22.

QUESTIONÁRIO SNOT-22 (Português-BR)

Abaixo, você encontrará uma lista de sintomas e problemas sociais/emocionais que afetam os pacientes que sofrem de rinosinusite. Nós gostaríamos de saber mais sobre esses problemas e ficariamos gratos por responder as seguintes perguntas sobre os seus sintomas. Não há nenhuma resposta certa ou errada e somente você pode nos fornecer esta informação. Avalie por favor como foram seus problemas nas duas últimas semanas. Obrigado pela sua participação. Caso tenha alguma dúvida no preenchimento do questionário solicite auxílio ao médico.

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 "escorrendo"	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: ____/____/____ TELEFONE: _____ 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 2 – 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 3 – Consentimento livre e esclarecido

Sr(a),....., você está sendo convidado a participar da pesquisa: “Estudo da apoptose de eosinófilos em biópsias de pólipos nasais eosinofílicos de pacientes submetidos a tratamento com Azitromicina em baixa dose por longo período”. Você foi selecionado por ser portador(a) de polipose nasossinusal, uma doença caracterizada por pólipos no nariz.

Esse estudo consiste no uso de Azitromicina oral da seguinte maneira: você irá tomar um comprimido na segunda-feira, um comprimido na quarta-feira e um comprimido na sexta-feira durante oito semanas (dois 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 com Azitromicina. 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 pólipo 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 a 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.

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 “Estudo da apoptose de eosinófilos em biópsias de pólipos nasais eosinofílicos de pacientes submetidos a tratamento com Azitromicina em baixa dose por longo período”. 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 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)

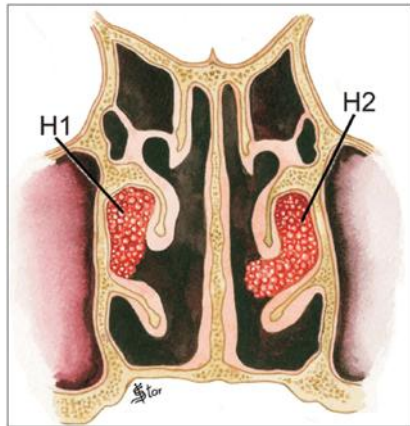


Figura 1. Estadiamento da PN no plano Horizontal - H1 - pólipos restritos ao meato médio H2 - pólipos que saem do meato médio sem tocar o septo

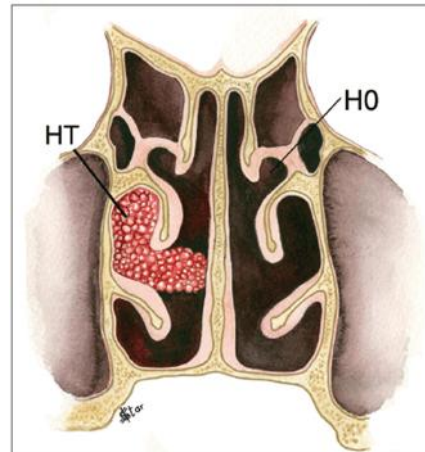


Figura 2. Estadiamento da PN no plano Horizontal - H0 - ausência de pólipos HT - pólipos que saem do meato médio e tocam o septo

- 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):

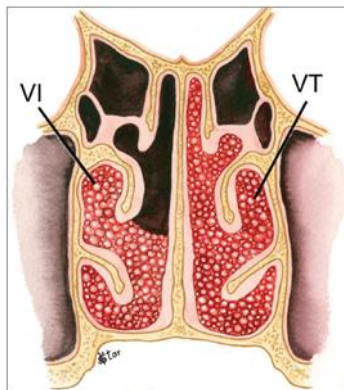


Figura 4. Estadiamento da PN no plano Vertical - VI - pólipos com extensão inferior ao meato médio VT - pólipos ocupando toda extensão vertical da fossa nasal

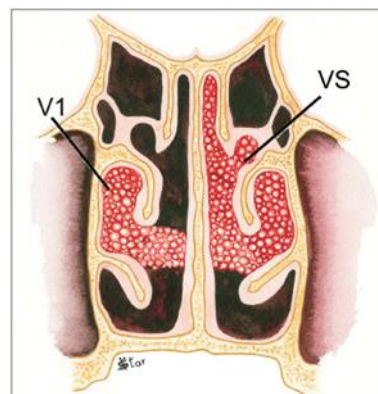


Figura 3. Estadiamento da PN no plano Vertical - V1 - pólipos restritos ao meato médio VS - pólipos com extensão superior ao meato médio

- 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 ântero-posterior (P), os pólipos são classificados como (Figuras 5, 6, 7 e 8):

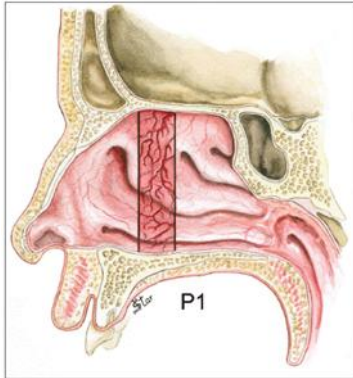


Figura 5. Estadiamento da PN no plano ântero-posterior - P1 - pólipos restritos à região do meato médio

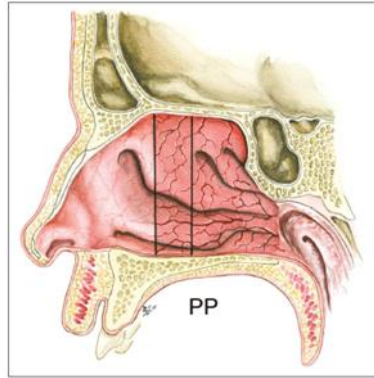


Figura 6. Estadiamento da PN no plano ântero-posterior - PP - pólipos com extensão posterior ao meato médio

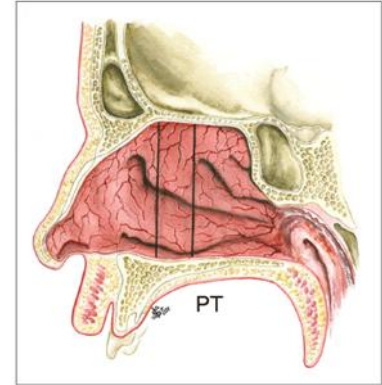


Figura 7. Estadiamento da PN no plano ântero-posterior - PT - pólipos ocupando toda extensão ântero-posterior da fossa nasal

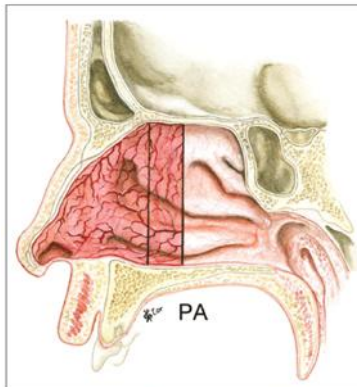


Figura 8. Estadiamento da PN no plano ântero-posterior - PA - pólipos com extensão anterior ao meato médio

- 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 5: Transformação do estadiamento tridimensional em números para realização da análise estatística

Estadiamento horizontal	Pontuação	Estadiamento vertical	Pontuação	Estadiamento Ântero-posterior	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

Tabela 6: Dados utilizados no estudo (2/2).

#	Avaliação Histológica da Inflamação - Antes					Avaliação Histológica da Inflamação - Depois				
	Intens	Distrib	Pad	# Eos	% Eos	Intens	Distrib	Pad	# Eos	% Eos
1	IN	D	MN	97	78	MD	D	PMN	95.2	22
2	MD	D	MN	-	11	MD	D	Misto	17	77
3	F	D	PMN	-	64	MD	MF	MN	-	84
4	F	D	Misto	10.4	56	F	D	PMN	10	23
5	MD	D	PMN	-	84	MD	D	Misto	44.8	79
6	IN	D	MN	27.4	74	IN	D	MN	196.8	62
7	MD	MF	PMN	-	71	F	D	MN	-	76
8	F	D	PMN	2.6	33	F	D	MN	7	52
9	MD	D	MN	1.4	76	F	D	PMN	5	53
10	F	D	PMN	-	87	MD	D	PMN	22.2	83
11	F	D	PMN	-	72	MD	D	PMN	8	5
12	IN	D	Misto	-	1	MD	D	MN	7.4	93
13	F	D	PMN	89.2	9	F	D	PMN	39	34
14	F	D	PMN	-	32	MD	D	Misto	14.4	12
15	F	D	PMN	8.2	73	MD	D	Misto	10.8	42
16	MD	D	PMN	-	7	IN	D	Misto	-	17
17	F	D	MN	4.75	71	F	D	PMN	32.4	2
18	MD	D	PMN	13.8	74	MD	D	PMN	68.6	13
19	F	D	PMN	-	72	F	D	PMN	-	75
20	F	D	PMN	14.8	71	F	D	PMN	-	55
21	F	D	PMN	50.4	76	MD	D	PMN	57.4	57
22	MD	D	MN	2.6	25	IN	D	MN	0.8	68
23	-	-	-	-	78	-	-	-	-	76
24	F	D	Misto	1.4	84	F	D	MN	1	69
25	MD	D	PMN	12.4	84	F	D	PMN	22.4	89
26	F	D	MN	10.6	10	MD	D	Misto	4.2	8
27	F	D	Misto	6.4	83	MD	D	Misto	9.6	-
28	MD	D	PMN	32	59	F	MF	Misto	17.2	6
29	MD	D	PMN	30.8	82	IN	D	PMN	42.2	91
30	-	-	-	-	39	-	-	-	18.2	37
31	MD	D	Misto	21.4	-	F	D	Misto	13.8	-
32	F	D	PMN	36.6	47	F	D	MN	12.8	56
33	F	D	MN	26.4	20	F	D	MN	12.8	21

Intens: Intensidade; **Dist:** Distribuição; **Pad:** Padrão; **# Eos:** Número absoluto de eosinófilos; **% Eos:** Percentual de eosinófilos; **F:** Fraco; **MD:** Moderado, **IN:** Intenso; **D:** Difuso; **MF:** Multifocal; **MN:** Mononuclear; **PMN:** Polimorfonuclear.

Anexo 6 – Cópia da ata da defesa

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA	
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA ISAMARA SIMAS DE OLIVEIRA

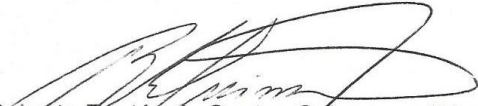
Realizou-se, no dia 10 de dezembro de 2012, às 15:00 horas, sala 340, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASOSSINUSAL EOSINOFÍLICA: ANÁLISE CLÍNICA E HISTOMORFOLÓGICA*, apresentada por ISAMARA SIMAS DE OLIVEIRA, número de registro 2013655473, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Roberto Eustáquio Santos Guimaraes - Orientador (UFMG), Prof(a). Paulo Fernando Tormin Borges Crosara (UFMG), Prof(a). Flavio Barbosa Nunes (UFMG), Prof(a). Wilma Terezinha Anselmo Lima (FMRP).

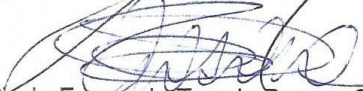
A Comissão considerou a dissertação:

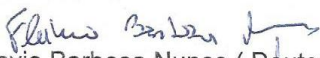
Aprovada


Reprovada


Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 10 de dezembro de 2012.


Prof(a). Roberto Eustáquio Santos Guimaraes (Doutor)


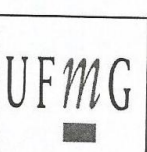

Prof(a). Paulo Fernando Tormin Borges Crosara (Doutor)


Prof(a). Flavio Barbosa Nunes (Doutor)


Prof(a). Wilma Terezinha Anselmo Lima (Doutora)


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFGM

Anexo 7 – Folha de Aprovação

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA	
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

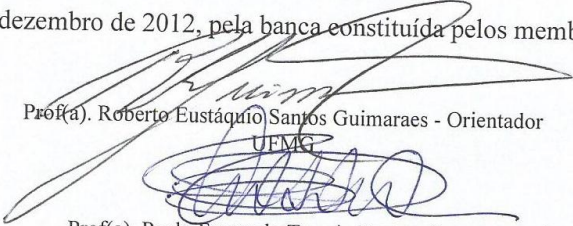
FOLHA DE APROVAÇÃO

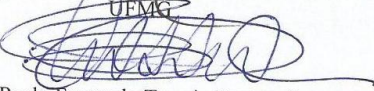
**AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASOSSINUSAL
EOSINOFÍLICA: ANÁLISE CLÍNICA E HISTOMORFOLÓGICA.**

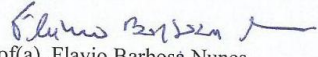
ISAMARA SIMAS DE OLIVEIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA.

Aprovada em 10 de dezembro de 2012, pela banca constituída pelos membros:


 Prof(a). Roberto Eustáquio Santos Guimarães - Orientador


 Prof(a). Paulo Fernando Tormin Borges Crosara
 UFMG


 Prof(a). Flavio Barbosa Nunes
 UFMG


 Prof(a). Wilma Terezinha Anselmo Lima
 FMRP

Belo Horizonte, 10 de dezembro de 2014.