

Nelson Almeida D'Ávila Melo

**Lavagem nasal com budesonida em alto volume de
solução salina na rinosinusite crônica de difícil
controle com polipose nasossinusal e asma
brônquica: um ensaio clínico randomizado, duplo-
cego, placebo controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Richard Louis Voegels

SÃO PAULO

2017

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está na Biblioteca da FMUSP)

Nelson Almeida D'Ávila Melo

**Lavagem nasal com budesonida em alto volume de
solução salina na rinossinusite crônica de difícil
controle com polipose nasossinusal e asma
brônquica: um ensaio clínico randomizado, duplo-
cego, placebo controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Richard Louis Voegels

SÃO PAULO

2017

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está na Biblioteca da FMUSP)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, Nelson Almeida D'Ávila

Lavagem nasal com budesonida em alto volume de solução salina na
rinossinusite crônica de difícil controle com polipose nasossinusal e asma
brônquica : um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado /
Nelson Almeida D'Ávila Melo -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Otorrinolaringologia.

Orientador: Richard Louis Voegels.

Descritores: 1.Sinusite 2.Asma 3.Budesonida 4.Lavagem nasal 5.Qualidade
de vida 6.Glaucoma 7.Obstrução nasal 8.Insuficiência adrenal 9.Olfato
10.Ensaio clínico

USP/FM/DBD-313/17

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dedico

Aos meus pais, Nelson e Kátia, pelo amor incondicional, paciência e, sobretudo, por acreditarem em mim, não só durante este trabalho, mas em todos os momentos da minha vida.

À Luma, minha esposa, pela ajuda, apoio, amor, companheirismo e compreensão nos momentos mais difíceis.

Às minhas irmãs, Manuela e Marcela, e toda minha família que sempre estiveram ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Richard Louis Voegels, pelas oportunidades oferecidas. Admiro sua postura e sua capacidade em estimular as pessoas a sua volta. Minha gratidão pela eterna gentileza, educação, respeito e confiança.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP, pela oportunidade de poder ingressar nessa instituição e aprimorar minha formação profissional.

A todos os docentes, que gentilmente participaram do exame de qualificação desta pesquisa, Prof. Dr. Luiz Ubirajara Sennes, Dr. Michel Burihan Cahali, Prof. Dr. João Ferreira de Mello Junior, obrigado pelas contribuições.

Ao Prof. Dr. Remo Suzanna Júnior, Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da FMUSP, por abrir as portas do serviço de oftalmologia.

Ao Dr. Marcelo Hatanaka, chefe do serviço de Glaucoma da USP, pelas orientações na elaboração do projeto e redação da tese.

À Dra. Luma Frizzera e ao Dr. Rodrigo Oliveira, pela coleta de dados oftalmológicos e outras importantes contribuições na tese.

À Dra. Ana Soter, pela ajuda na coleta dos dados utilizados nesta tese.

Ao Dr. Thiago Bezerra, por seu exemplo de dedicação à pesquisa e ajuda em diversas fases desse e de outros projetos. Agradeço muito suas sugestões e revisões.

Aos assistentes, *fellowships* e pós-graduandos do Grupo de Rinologia, pela amizade e comprometimento com o trabalho. Especialmente, ao Dr. Fábio Pinna, Dra. Renata Pilan e Dra. Tatiana Abdo.

Aos amigos, professores e colegas da Universidade Federal da Bahia, pelo companheirismo, aprendizado e convivência prazerosa.

Ao Prof. Dr. PJ Wormald que foi um dos responsáveis pelo meu interesse neste tema, com quem pude aprender e trocar experiências.

À Marileide e Lucy, por todo carinho, paciência e eficiência para me apoiarem nesta caminhada.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado.

A todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente me apoiaram nesta jornada, mas que eventualmente não foram citadas.

A Deus, por me dar sabedoria, saúde e perseverança para concluir este trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas	
Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de ilustrações	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	06
3 REVISÃO DA LITERATURA	08
3.1 Rinossinusite crônica	09
3.2 Asma	11
3.3 Corticosteroides sistêmicos na rinossinusite crônica	12
3.3.1 Supressão adrenal	14
3.3.2 Glaucoma	17
3.3.3 Catarata	22
3.4 Corticosteroides inalatórios	23
3.4.1 Supressão adrenal	26
3.4.2 Glaucoma	27
3.4.3 Catarata	30
3.5 Corticosteroides tópicos nasais em <i>spray</i>	33
3.5.1 Supressão adrenal	36
3.5.2 Danos oculares	43
3.6 Irrigação salina	44
3.7 Budesonida associado à irrigação nasal de alto volume	48
3.8 Estadiamento da rinossinusite crônica.....	56
4 MATERIAIS E MÉTODOS	61
5 RESULTADOS	70
5.1 População do estudo	71

5.2 Resultados de qualidade de vida e olfato	74
5.3 Resultados oculares	80
5.3.1 Dados iniciais	80
5.3.2 Evolução intragrupos	81
5.3.3 Evolução intergrupo	83
5.3.4 Avaliação do nervo óptico e catarata	84
6 DISCUSSÃO	85
7 CONCLUSÃO	93
8 ANEXOS	95
Anexo A – Questionário SNOT – 20	96
Anexo B – Questionário NOSE	97
Anexo C – Teste de identificação de olfato	98
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICES	
Apêndice 1 – Parecer consubstanciado do CEP	
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	

LISTA DE SIGLAS

FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
USP	Universidade de São Paulo
FDA	<i>US Federal Drug Administration</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
BAV	budesonida em solução salina de alto volume
CI	corticosteroide inalatório
CIs	corticosteroides inalatórios
DP	desvio padrão
DREA	doença respiratória exacerbada por aspirina
ECRs	ensaios clínicos randomizados
Gbud	grupo budesonida
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
Gpla	grupo placebo
VAS	escala analógica visual
HPA	hipotálamo-hipófise-adrenal
PEA	<i>Phenyl Ethyl Alcohol</i>
PIO	pressão intraocular
PPIO	pontos de pressão intraocular
QV	qualidade de vida
RSDI	<i>Rhinosinusitis Disability Index</i>
RSOM – 31	<i>Rhinosinusitis Outcomes Measurement Test</i>
RSC	rinossinusite crônica
RSCcPN	rinossinusite crônica com polipose nasossinusal
RSCsPN	rinossinusite crônica sem polipose nasossinusal
SNOT	<i>Sino-Nasal Outcomes Test</i>
TSH	teste de sobrecarga hídrica
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
vs.	<i>versus</i> (contra)

LISTA DE SÍMBOLOS

h	hora
mg	miligramas
min	minuto
mL	mililitro
mmHg	milímetro de mercurio
mm	milímetro
L	litro
µg	microgramas
mcg	milicentigramas
nmol	nanomol
/	por
-	a
<	menor que
>	maior que
≥	maior ou igual
%	por cento
®	marca registrada

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Classificação endoscópica de Lund e Kennedy modificada.....	59
Quadro 2	Crítérios tomográficos de Lund-MacKay	60
Figura 1	Fluxograma do estudo	72
Figura 2	Ganho relativo do escores SNOT, NOSE, Lund-Kennedy e UPSIT entre a linha de base e após 3 meses de tratamento	76
Figura 3	Gráfico de Bland-Altman que compara a concordância intragrupo da PIO máxima e flutuação da PIO entre o início e após 3 meses de tratamento	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Doses diárias de corticosteroides inalatórios para adultos de acordo com a <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA)	25
Tabela 2	Dados demográficos e clínicos iniciais	73
Tabela 3	Análise de resultados dos grupos de estudo no início e após 3 meses de tratamento	75
Tabela 4	Frequência de efeitos adversos por grupo	79
Tabela 5	Satisfação com o tratamento e efeitos colaterais segundo o grupo de tratamento	79
Tabela 6	Dados pré-tratamento. Comparação entre os grupos Gbud e Gpla	80
Tabela 7	Dados do grupo Gpla pós-tratamento. Comparação entre as médias pré- e pós-tratamento	81
Tabela 8	Dados do grupo medicamento. Comparação entre as médias pré e pós tratamento.....	82
Tabela 9	Dados pós-tratamento. Comparação entre os grupos Gbud e Gpla	84

RESUMO

Melo NAD. *Lavagem nasal com budesonida em alto volume de solução salina na rinossinusite crônica de difícil controle com polipose nasossinusal e asma brônquica: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.

Introdução: A lavagem nasal com budesonida em solução salina de alto volume (BAV) tem sido utilizada no tratamento de rinossinusite crônica (RSC). Atualmente, não existem evidências de superioridade da BAV sobre o placebo (PLA). **Objetivo:** O estudo avalia a eficácia da lavagem nasal com BAV na RSC com polipose nasossinusal de difícil controle e asma brônquica. **Métodos:** Os indivíduos foram prospectivamente recrutados e randomizados em dois grupos: budesonida (1mg/dia) ou placebo, diluídos em 250mL de Soro Fisiológico a 0,9%, e orientados para aplicar 125mL dessa solução em cada narina de 12 em 12 horas, por 12 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto a: qualidade de vida doença-específica (SNOT-20, NOSE), endoscopia nasossinusal (Lund-Kennedy) e olfato (UPSIT). Efeitos adversos foram avaliados por meio do cortisol sérico e urinário, feita a avaliação da opacidade do cristalino e teste de sobrecarga hídrica para aferição da pressão ocular. **Resultados:** Trinta e oito pacientes foram randomizados: 20 no grupo budesonida e 18 no grupo placebo; 3 pacientes do grupo placebo não concluíram o tratamento. O grupo BAV apresentou melhora estatisticamente significativa evidenciada nos questionários NOSE e Lund-Kennedy, enquanto no SNOT observou-se melhora em ambos os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos em nenhum parâmetro. Entretanto, o grupo BAV mostrou uma redução maior da obstrução nasal (NOSE), comparado ao grupo PLA, cuja análise dos dados apresentou uma tendência para significância estatística ($p=0,0593$) que poderia ter sido evidenciada caso houvesse um tamanho amostral maior. Pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina no grupo BAV apresentaram melhora mais importante da obstrução nasal (NOSE) quando comparada ao

placebo ($p=0,0030$). Não ocorreu aumento significativo dos eventos adversos após os tratamentos. **Conclusão:** A lavagem nasal com budesonida em alto volume de solução salina na rinosinusite crônica com polipose nasossinusal de difícil controle e asma brônquica não mostrou ser eficaz na melhora da qualidade de vida doença-específica para rinosinusite (SNOT-20) quando comparada ao placebo, mas uma tendência para melhora significativa da obstrução nasal (NOSE) foi observada.

Descritores: 1.Sinusite 2.Asma 3.Budesonida 4.Lavagem nasal 5.Qualidade de vida 6.Glaucoma 7.Obstrução nasal 8.Insuficiência adrenal 9.Olfato 10.Ensaio clínico

ABSTRACT

Melo NAD. *Nasal irrigation with budesonide in high-volume saline solution in difficult-to-control chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and bronchial asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Nasal irrigation with high-volume budesonide (HVB) in saline solution has been utilized in the treatment of chronic rhinosinusitis (CRS). Currently, there is no evidence of the superiority of HVB over placebo (PLA). The efficacy and safety of this treatment in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) and asthma still needs to be better established. **Objective:** This study evaluated the efficacy of nasal irrigation with HVB in patients with difficult-to-control CRS with nasal polyposis and bronchial asthma. **Methods:** Subjects were prospectively recruited and randomized into two groups: budesonide (1 mg/day) or placebo, diluted in 250 mL of 0.9% saline solution. Patients were instructed to irrigate each nostril with 125 mL of this solution every 12 hours for 12 weeks. Patients were evaluated for disease-specific quality of life (SNOT-20, NOSE) and underwent sinonasal endoscopy (Lund-Kennedy score) and an olfactory test (UPSIT). Adverse effects were evaluated by measurement of serum and urinary cortisol levels, assessment of lens opacity, and a water-drinking test for measurement of intraocular pressure. **Results:** Thirty-eight patients were randomized: 20 to the budesonide and 18 to the placebo group. Three patients in the placebo group did not complete treatment. The HVB group exhibited statistically significant improvement in NOSE and Lund-Kennedy scores, while improvement in NOSE scores was observed in both groups. There were no statistically significant differences in any parameter on between-group comparison. However, the HVB group exhibited a greater reduction in nasal obstruction scores (NOSE) as compared to the PLA group, with data analysis showing a trend toward statistical significance ($p=0.0593$) if the sample size had been larger. Patients with aspirin-exacerbated respiratory disease in the HVB group

exhibited greater improvement in nasal obstruction (NOSE) than those in the placebo group ($p=0.0030$). There was no increase in adverse effects after treatment. **Conclusion:** In patients with difficult-to-control chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and bronchial asthma, nasal irrigation with high-volume saline solution plus budesonide was not effective in improving disease-specific quality of life (SNOT-20) as compared with placebo, but was associated with a trend toward significant improvement in nasal obstruction (NOSE).

Descriptors: 1. Sinusitis. 2. Asthma. 3. Budesonide. 4. Nasal lavage. 5. Quality of life. 6. Glaucoma. 7. Nasal obstruction. 8. Adrenal insufficiency. 9. Smell. 10. Clinical trial

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Rinossinusite Crônica (RSC) é definida como inflamação da mucosa do nariz e dos seios paranasais. Trata-se de uma doença frequente e de alto impacto produtivo para a sociedade. Os pacientes com RSC apresentam, durante ao menos 12 semanas, dois ou mais dos sintomas e um deles deverá ser um dos dois primeiros, como: (a) obstrução ou congestão nasal; (b) rinorréia mucoide ou mucopurulenta, anterior ou posterior; (c) dor ou pressão na face; e, (d) diminuição ou ausência do olfato (hiposmia). Classicamente, a RSC pode ser dividida, conforme a presença de pólipos em ambas as fossas nasais, em um grupo sem polipose nasossinusal (RSCsPN), e outro com polipose nasossinusal (RSCcPN)¹. No inquérito transversal de base populacional desenvolvido por Pilan et al. (2012)² foi encontrada uma prevalência de 5,51% de RSC na população de São Paulo. No mesmo estudo, foi observada uma frequência de 16,47% de asma entre os portadores de RSC versus 4,82% entre os não portadores de RSC.

A associação RSC e asma se torna ainda mais forte quando somente os pacientes com pólipos nasais são considerados, podendo chegar até 60% dos pacientes com comprometimento da via aérea inferior.³ Asma e RSC compartilham uma série de mecanismos fisiopatológicos e podem afetar e amplificar uma a outra por via sistêmica.¹

Os corticosteroides orais são um pilar do tratamento da doença inflamatória nasossinusal e são comumente usados e considerados por

muitos otorrinolaringologistas um componente-chave da terapia médica "máxima".⁴ Seus efeitos anti-inflamatórios para tratar a inflamação associada à RSC, bem como os seus efeitos supressores de fibroblastos, para reduzir a formação de cicatrizes pós-operatórias, são as razões mais comuns para o seu uso generalizado.⁵

O tratamento com corticosteroides orais por curto período, de duas a três semanas, é capaz de melhorar a qualidade de vida, reduzir a gravidade dos sintomas e o tamanho dos pólipos quando comparados com placebo, segundo meta-análise Cochrane, de 2016, que envolveu 474 pacientes.⁶ Pacientes com RSCcPN e asma apresentam maior intensidade do quadro nasossinusal, maior dependência de corticosteroides orais e maior quantidade de pacientes refratários ao tratamento cirúrgico, quando comparados com RSCcPN e sem asma.⁷

Existe um esforço para substituir a terapia sistêmica pela terapia tópica nasal para alcançar o controle da RSC, por causa do receio dos efeitos colaterais dos corticosteroides sistêmicos que são bem estabelecidos.¹

Os corticosteroides nasais desempenham um papel importante no manejo de pacientes com RSC. Ao restringir a resposta inflamatória local, eles têm o potencial de promover o controle da doença sem causar os efeitos adversos dos esteroides sistêmicos. Entretanto, a administração de corticosteroides nasais em *spray* nos seios paranasais já operados, tem sido objeto de debate na literatura recente.⁸ Embora os otorrinolaringologistas prescrevam com frequência pulverizadores de corticosteroides nasais, comercialmente disponíveis após a cirurgia, é questionável se esses *sprays*

são eficazes na entrega de medicamentos para toda a cavidade pós-operatória. A terapia tópica ideal com corticosteroides maximizaria o tempo de contato entre o fármaco e a mucosa nasossinusal, minimizando a absorção sistêmica. O uso distinto ao preconizado em bula da irrigação nasal de budesonida em solução salina de alto volume (BAV) teoricamente resolve esse problema ao entregar uma solução concentrada de esteroides por meio de um sistema de alto volume e baixa pressão positiva.⁸

A budesonida é um corticosteroide anti-inflamatório aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de RSC quando administrada como *spray* nasal aquoso. A budesonida, suspensão para nebulização, é aprovada para o tratamento de asma e é administrada nas vias aéreas inferiores por meio de um nebulizador. A budesonida, suspensão para nebulização, também é utilizada (de forma distinta ao preconizado em bula) em pacientes com RSC, sobretudo, RSCcPN. Quando misturada com soro fisiológico e aplicada topicamente na cavidade nasal com auxílio de um atomizador ou dispositivo de irrigação, foi observado que a budesonida reduz o tamanho do pólipos e os sintomas em pacientes com RSCcPN, desta forma considera-se que uma dose mais potente de corticosteroide tópico é entregue para o revestimento da mucosa, mais do que outros modos de administração intranasal.^{9,10}

Em alguns pacientes, a aplicação de corticosteroides intranasais de alta dosagem foi associada à melhoria dos sintomas, diminuição da necessidade de esteroides orais e de cirurgia nasossinusal revisional.⁹

Em diversos estudos não controlados têm sido mostrada a eficácia do tratamento com a terapia tópica de irrigações nasais com BAV em pacientes com RSC, sobretudo, no pós-operatório. Snidvongs et al. (2012)¹⁰, após analisar 111 pacientes, relataram uma taxa de melhora clínica de 95%. No Brasil, um estudo prévio que envolveu pacientes com RSCcPN de difícil tratamento, resultou em melhora clínica e endoscópica em 75% dos casos.¹¹

Ainda existe, contudo, dúvida acerca da eficácia desse novo tratamento porque dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) controlados não demonstraram superioridade na adição da budesonida à irrigação salina durante o pós-operatório, quando comparada com a irrigação salina isolada.^{12,13} Ademais, atualmente, não existe evidência de superioridade da BAV sobre o placebo.

Não está bem estabelecido, também, se este tratamento é seguro para todos os grupos de pacientes. Em pacientes com RSCcPN e asma, os efeitos sistêmicos de múltiplos corticosteroides tópicos podem ser cumulativos e colocar este subconjunto de pacientes, potencialmente, em maior risco para supressão de eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e surgimento de danos oculares como glaucoma e catarata.^{14,15}

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

- Avaliar a eficácia da BAV (1mg/dia) em pacientes portadores de RSCcPN comparada àqueles que receberam placebo, mediante instrumento SNOT-20;
- Avaliar o impacto da BAV em sintomas como obstrução nasal e hiposmia por meio de questionários NOSE e UPSIT respectivamente;
- Avaliar o impacto da BAV na melhora do estadiamento endoscópico da RSCcPN por intermédio do questionário Lund-Kennedy;
- Detectar alterações na pressão ocular por meio do teste de sobrecarga hídrica;
- Detectar o surgimento de catarata por meio do exame clínico oftalmológico e exame em lâmpada de fenda;
- Determinar a presença ou não de alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, por aferição do nível sérico matinal de cortisol e ACTH, bem como do nível de cortisol em urina de 24 horas;
- Avaliar o impacto do uso concomitante de doses elevadas de corticosteroides inalatórios e da presença da doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) na eficácia e segurança do tratamento com BAV.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Rinossinusite crônica

A RSC é caracterizada pela inflamação crônica da mucosa da cavidade nasal e seios paranasais. De acordo com o *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) (2012)¹, a RSC é definida como a presença de dois ou mais sintomas, e um deles deve ser: obstrução (congestão) nasal ou rinorréia (anterior ou posterior), acompanhados ou não de dor/pressão facial e/ou redução ou perda do olfato, com duração maior que 12 semanas. Estes sintomas devem apoiar-se em alterações endoscópicas como pólipos nasais e/ou drenagem de secreção purulenta por meato médio, e/ou edema/obstrução primariamente em meato médio e/ou alterações na tomografia computadorizada dos seios paranasais, como espessamento mucoso no complexo ostiomeatal ou nos seios paranasais.

Há uma percepção crescente de que a RSC não é uma doença única, mas um espectro de diferentes doenças com apresentações clínicas similares, cujo mecanismo fisiopatológico comum é uma inflamação crônica nasossinusal. Apenas uma fração dos pacientes com RSC desenvolve pólipos nasais, protuberâncias inflamatórias benignas do revestimento epitelial da mucosa nasossinusal.¹ Além disso, pacientes com RSCcPN têm, em média, doença clínica mais grave e maior comprometimento da qualidade de vida quando comparados com pacientes com RSC sem pólipos nasais.¹⁶

Estima-se que 48% dos pacientes com RSCcPN tenham asma como comorbidade, o que pode afetar a gravidade da doença nasossinusal.¹⁷ Em um estudo prospectivo de 106 pacientes com RSC em um hospital terciário, aqueles com asma apresentaram inflamação nasossinusal pior e maior extensão dos pólipos nasais que os não portadores de asma.¹⁸ Em uma coorte de pacientes com asma, aqueles com doença pulmonar grave eram mais propensos a serem submetidos a cirurgia sinusal para pólipos nasais do que os com doença discreta.¹⁹ Os pacientes com RSCcPN e asma apresentaram maior probabilidade de ter doença dependente de corticosteroide oral em comparação com pacientes com qualquer condição isolada. Dadas essas associações, são necessários mais estudos para abordar melhor como a asma pode afetar a RSCcPN e vice-versa.²⁰

Cerca de 20 a 40% dos pacientes com RSCcPN e asma, também é intolerante a medicamentos que inibem a enzima ciclooxigenase-1. Ao longo dos anos, pacientes com esta tríade clínica foram definidos como tendo a doença de Fernand Vidal, a tríade de Samter-Beers, DREA ou doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não-esteroides.^{21,22}

No presente estudo, é utilizado o termo DREA para indicar pacientes com RSCcPN e asma que apresentaram reações do trato respiratório superior e/ou inferior, após contato com inibidores da ciclooxigenase-1 (diagnóstico clínico subjetivo). Desconhece-se a verdadeira prevalência de DREA entre pacientes com RSCcPN, embora se estime que a DREA esteja associada a impacto financeiro significativo e à qualidade de vida dos indivíduos afetados.²³

Classicamente, os pacientes com DREA têm uma doença nasossinusal mais extensa em comparação com aqueles tolerantes à aspirina. Os pólipos nasais em pacientes com DREA são geralmente mais recalcitrantes aos tratamentos médicos e cirúrgicos.^{24,25}

A cirurgia é tipicamente reservada para aqueles que apresentaram falhas na terapia médica máxima, atualmente denominada terapia médica apropriada, mas as taxas de recidiva de pólipos nasais podem ser bem elevadas. Mendelsohn et al. (2011)²⁶ avaliaram a recorrência dos pólipos após 5 anos da cirurgia em um estudo prospectivo que envolveu 2.649 pacientes. As taxas encontradas foram de 16% para os que não têm asma ou intolerância a aspirina, 45% para os que têm asma e 90% para os pacientes com DREA enquanto as taxas de revisão cirúrgica no mesmo período foram de 10%, 25% e 37% respectivamente.

3.2 Asma

A asma é uma doença heterogênea, usualmente caracterizada pela inflamação crônica da via aérea inferior. É definida pela história de sintomas como sibilos, dispneia, aperto no peito e tosse que variam em intensidade ao longo do tempo, juntamente com limitação do fluxo aéreo expiratório variável.²⁷ Sua prevalência no Brasil é de cerca de 12,9% da população adulta.²⁸

A hipótese de "vias aéreas unidas" sugere que os distúrbios inflamatórios das vias aéreas superiores e inferiores ocorrem mediante processos de doenças comuns ou sobrepostas, que permitem interações dinâmicas entre doenças das vias aéreas superiores e inferiores.²⁹ Como exemplo, a RSC exacerba doenças comórbidas das vias aéreas inferiores.

Estudos retrospectivos evidenciaram um efeito negativo da RSC na asma. Em pacientes asmáticos, a RSC associa-se a mais visitas à emergência relacionadas com a asma, hospitalizações e uso sistemático de corticosteroides.^{30,31} Os pacientes com asma e RSC também apresentam uma função pulmonar significativamente pior e redução da qualidade de vida geral e específica para asma, em comparação com pacientes asmáticos sem RSC.³² Este efeito da RSC em pacientes asmáticos também se traduz em custos de saúde mais elevados relacionados com a asma.³¹ Um estudo retrospectivo de pacientes com RSC e asma mostrou que pode haver uma associação entre o grau de opacificação sinusal na tomografia computadorizada e a classificação do grau da asma.³³ Enquanto a gravidade da RSC, avaliada pelo questionário *Sinonasal Outcome Test* (SNOT- 22), está inversamente relacionada com o controle da asma.³⁰

3.3 Corticosteroides sistêmicos na rinosinusite crônica

Os corticosteroides são os principais e os mais eficazes fármacos para o tratamento de doenças inflamatórias nas vias aéreas como asma, rinite

alérgica e RSC.¹ Múltiplos ensaios randomizados controlados de alta qualidade têm mostrado o benefício do uso de corticosteroides orais para alívio dos sintomas de curto prazo e controle da doença em portadores de RSCcPN. Este tratamento foi capaz de melhorar a qualidade de vida, hiposmia, patência nasal e reduzir o tamanho dos pólipos.³⁴⁻³⁶ Embora o benefício subjetivo e objetivo da corticoterapia em curto prazo tenha sido demonstrado nos pacientes tratados, nenhum estudo de alto nível de evidência mostrou um benefício que se sustentasse em longo prazo.³⁷

A eficácia clínica dos corticosteroides é alcançada por meio de uma combinação de efeitos anti-inflamatórios, como a redução da transcrição genética pró-inflamatória ou aumento da anti-inflamatória, juntamente com a sua capacidade de reduzir a infiltração de células inflamatórias nas vias aéreas, incluindo eosinófilos, linfócitos T, mastócitos e células dendríticas; além de suprimir a produção de mediadores pro-inflamatórios, fatores quimiotáticos celulares e moléculas de adesão.³⁸

O efeito predominante dos corticosteroides é desativar uma variedade de genes que codificam proteínas inflamatórias (citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, enzimas inflamatórias, receptores e outras proteínas) que foram ativadas durante o processo inflamatório crônico. Estes efeitos são exercidos pela ativação intracelular do receptor de glicocorticóide.^{39,40}

3.3.1 Supressão adrenal

O cortisol é um corticosteroide endógeno que é geralmente avaliado como um índice de triagem da disfunção do eixo HPA. O cortisol é um glicocorticoide produzido na zona fasciculada e na zona reticular do córtex adrenal. Os níveis séricos de cortisol variam dependendo da hora do dia, com os níveis mais altos registrados no início da manhã e níveis mais baixos logo após o início do sono. Os níveis séricos de cortisol são regulados por níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que, por sua vez, é regulado pelo hormônio liberador de corticotrofina do hipotálamo. O cortisol, bem como, todos os corticosteroides exógenos, tem um efeito de *feedback* negativo no ACTH. O resultado da inibição do ACTH é a supressão da produção do córtex adrenal e da liberação de corticosteroides endógenos que resultam em níveis baixos de cortisol sérico.⁴¹

Essa supressão e a redução resultante do cortisol endógeno são uma preocupação básica dos clínicos que utilizam corticosteroides exógenos em longo prazo. Os níveis de cortisol são avaliados, sobretudo, por meio de exames séricos e urinários.⁴¹ No adulto saudável e não exposto a situações de estresse, a glândula adrenal secreta 10mg a 20mg de cortisol por dia, o que se traduz em aproximadamente 5mg a 7mg de prednisona por dia.^{42,43}

Estudos *post mortem* mostram atrofia das glândulas adrenais após administração de corticosteroide oral durante 5 dias.⁴⁴ LaRochelle et al. (1993)⁴⁵, em uma revisão retrospectiva de pacientes reumatológicos, não identificaram casos definitivos de supressão adrenal com doses de prednisona inferiores a 5mg por dia, mesmo que essa dose seja tomada por

muitos meses. Wilson et al. (1998)⁴⁴ não demonstrou redução significativa dos níveis plasmáticos de cortisol após um curso de 4 dias com 5mg diários de prednisolona. Quando os mesmos pacientes tiveram as doses aumentadas, em um intervalo de 4 dias, para 10mg e em seguida para 20mg por dia, houve uma redução significativa nos níveis plasmáticos de cortisol.⁴⁴ Outros estudos mostraram que períodos curtos, inferiores a 30 dias, com doses entre 15mg e 50mg diários de prednisona, podem resultar em supressão adrenal significativa de 45-100% dos pacientes expostos.^{43,46} Essa supressão pode durar muitas semanas após a conclusão do tratamento. Do mesmo modo, uma terapia de dosagem baixa (0,09-0,15mg/kg/dia de prednisona) pode induzir insuficiência adrenal quando prescrito por um período maior que 1 ano, exigindo meses para a recuperação adrenal.^{47,48}

O período necessário para o restabelecimento da função adrenal é variável entre os estudos. Aljebab et al. (2016)⁴⁹, em uma metanálise sobre efeitos adversos do uso de corticosteroides sistêmicos em crianças por curto período, abaixo de 14 dias, observaram que a supressão adrenal estava presente em 81% (46/57) pacientes. Todas as crianças retornaram aos níveis normais de secreção endógena de cortisol em 10 a 12 dias após a interrupção dos corticosteroides exógenos.⁴⁹

Parece haver inconsistência na dose de corticosteroides exógenos que pode levar à supressão adrenal. Acredita-se que essa inconsistência é causada por variabilidade individual, bem como administração de corticosteroide sintético específico, alguns apresentam um efeito mais dramático do que outros.^{43,46,50} A incidência de insuficiência adrenal

cl clinicamente evidente é desconhecida, mas acredita-se que seja muito menor que a incidência fundamentada em medidas objetivas.^{43,46}

Enquanto os pacientes continuam a receber os corticosteroides não apresentam qualquer sintoma de supressão do eixo HPA. Quando ocorrem, os sintomas tendem a ser não específicos como mal-estar, fraqueza e diminuição do apetite. A supressão do eixo HPA pode se manifestar quando os pacientes são colocados em uma situação de estresse fisiológico agudo como cirurgia, doença significativa ou quando o corticosteroide é abruptamente interrompido. Nestas situações, o eixo HPA suprimido é incapaz de fornecer resposta apropriada, a qual clinicamente resulta em uma crise adrenal, uma condição ameaçadora à vida. Dessa forma, identificar pacientes com supressão do eixo HPA é essencial para prevenção e manejo apropriado de complicações potenciais.⁵¹

Efeitos oculares adversos também são motivo de preocupação. Os corticosteroides podem ter amplos efeitos oftalmológicos, dependendo da via de administração. A administração sistêmica de corticosteroides pode levar à formação de catarata, aumento da pressão intraocular, miopia, exoftalmia, papiledema, coriorretinopatia serosa central e hemorragias subconjuntivais.⁵² Destes, os mais comumente encontrados são a formação de catarata e o aumento da pressão intraocular ou glaucoma.

3.3.2 Glaucoma

Os corticosteroides orais causam aumentos significativos na pressão intraocular (PIO) em aproximadamente 5% dos pacientes, nas primeiras semanas de terapia. Eventualmente, entre 18% e 36% dos pacientes desenvolvem, pelo menos, um aumento moderado da PIO (5mmHg ou mais) com tratamento prolongado com esteroides.⁵² Fatores associados a um risco maior de aumento da PIO, induzida por corticosteroides, incluem: glaucoma de ângulo aberto; diabetes mellitus; miopia de alto grau; artrite reumatoide; hipertensão arterial; enxaqueca e parentes de primeiro grau com glaucoma de ângulo aberto.^{52,53}

A via de administração parece desempenhar um papel importante; a administração tópica oftálmica e sistêmica tem uma correlação alta com a incidência de glaucoma. O mecanismo exato pelo qual os corticosteroides causam o glaucoma é desconhecido. Uma teoria sugere que os corticosteroides podem ter um efeito negativo na malha trabecular, causando o acúmulo de proteínas como glicosaminoglicanos, fibronectina, elastina, laminina e colágenos, ou prevenindo a expressão apropriada de prostaglandinas, colagenase, ativador de plasminogênio e estromelisina, enzimas que ajudam a quebrar as obstruções do fluxo de saída. Quando a malha trabecular não permite uma drenagem adequada, o fluido é retido e a pressão aumenta.^{52,53}

A pressão intraocular normal do olho varia entre 10mmHg e 21mmHg com uma média de 16mmHg. No mesmo indivíduo a PIO pode variar ao longo do dia e ser influenciada por atividade física, estresse, ingestão de líquidos e

caféina. Entretanto, pressões intraoculares acima de 21mmHg significam hipertensão ocular a qual, se não tratada, pode se transformar em glaucoma.⁵⁴

Glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva caracterizada pelo padrão distinto de lesão progressiva do nervo óptico e perda do campo visual. O disco óptico exibe aumento da escavação acompanhado de perda de camadas de fibras nervosas e provoca perda irreversível do campo visual.⁵⁴

O glaucoma pode ser classificado, de acordo com a etiologia, como primário ou secundário, quanto a anatomia do seio camerular como aberto ou fechado e com relação à sua evolução clínica, agudo ou crônico. O humor aquoso, produzido pelo corpo ciliar, passa através da pupila para a câmara anterior, e a maior parte é escoada pela malha trabecular, no ângulo iridocorneano, em seguida, passa para o canal de Schlemm, veias aquosas e, então, para as veias episclerais e conjuntivais. Quando a malha trabecular é visível durante o exame físico (gonioscopia), o ângulo é aberto; quando é recoberto pelo tecido da íris, o ângulo é fechado.⁵⁴

Os glaucomas de ângulo aberto ou fechado podem ocorrer sem causa definida, e são classificados como glaucomas primários. Glaucomas secundários tem causas identificáveis de PIO elevada. A maioria, mas não todos os glaucomas, é associada com PIO elevada. Pressão elevada que não lesiona o nervo óptico é referida como “hipertensão ocular”. Hipertensão ocular pode ocorrer como consequência de medicamentos administrados diretamente no olho ou usados sistemicamente. Hipertensão ocular não tratada pode levar à neuropatia óptica glaucomatosa, um glaucoma iatrogênico.⁵⁴

A tonometria é o procedimento realizado pelos oftalmologistas para determinar a pressão ocular. É um teste importante para a avaliação de pacientes com risco de ter glaucoma. A maioria dos tonômetros é calibrada para medir a pressão em milímetros de mercúrio (mmHg).⁵⁵

A tonometria de aplanção Goldmann é uma tecnologia criada há 50 anos e o tonômetro de aplanção é o mais utilizado na prática. Na tonometria de aplanção, a PIO é inferida a partir da força necessária para aplainar uma área da córnea, de acordo com a lei Imbert-Fick.⁵⁵ Como a sonda faz contato com a córnea, um anestésico tópico como a proxymetacaína é introduzido na superfície do olho sob a forma de gota ocular. Um prisma especial desinfetado é montado na cabeça do tonômetro e encostado na córnea. O examinador usa, então, um filtro azul cobalto para visualizar dois semicírculos verdes. A força aplicada à cabeça do tonômetro é ajustada por meio de um disco conectado a uma mola de tensão variável, até que as bordas internas dos semicírculos verdes no visor se encontrem. Quando um círculo de 3,06 mm é achatado, as forças opostas da rigidez da córnea e da película lacrimal são quase aproximadas e cancelam-se mutuamente, permitindo que a pressão no olho seja determinada a partir da força aplicada.⁵⁵ Assim como todos os métodos não-invasivos, este é inerentemente impreciso e pode necessitar ajustes.⁵⁶

A pressão intraocular é geralmente avaliada por medições esporádicas realizadas durante o horário de expediente. Porém, apesar de alguns pacientes manterem níveis de PIO aparentemente bem controlados, o desenvolvimento progressivo do glaucoma persiste. Estudos prévios

demonstraram que o pico da PIO seria o melhor indicador de progressão do glaucoma.⁵⁷⁻⁵⁹

Konstas et al. (2012)⁶⁰ avaliaram o efeito do pico da PIO medida a cada 4 horas em uma curva de 24 horas (curva tensional diária), e mostraram que a pressão máxima pode ser um fator de risco independente, associado à progressão glaucomatosa.

Infelizmente a PIO de 24 horas é uma medida difícil de ser feita. Sua realização é complexa, especialmente à noite, porque exige internação hospitalar do paciente - e a presença de profissionais treinados para obter as medidas. É inconveniente porque o paciente perde suas horas usuais de trabalho e tem custo elevado.⁶⁰

Como alternativa, pode ser usada a curva tensional diária modificada, quando são realizadas quatro a cinco medidas de PIO durante o horário de expediente (8–18h). Entretanto, como avaliado no estudo de Konstas et al. (2012)⁶⁰, 20% de todos os pacientes do estudo e 17% dos pacientes com progressão glaucomatosa, apresentaram pressão máxima no período fora do horário normal de expediente.

Drance (1963)⁶¹ mostrou que quase um terço dos pacientes, que fizeram parte de seu estudo, apresentaram picos de pressão detectados apenas pela curva tensional de 24 horas. Alguns estudos mostram que o pico da PIO muitas vezes ocorre fora do horário do expediente e torna esta detecção possível somente por meio de uma curva tensional de 24 horas.⁶²

O teste de sobrecarga hídrica (TSH) foi descrito pela primeira vez por Schmidt ⁶³, em 1928, como uma ferramenta de diagnóstico para o glaucoma. O TSH pode ser usado como substituto para a detecção em pacientes com picos de PIO não identificados durante o horário normal de trabalho.^{64,65}

O TSH é um teste realizado por medição seriada da pressão intraocular após sobrecarga hídrica (ingestão de 1L de água em um intervalo de 5min). Este teste permite verificar, de forma indireta, a capacidade de drenagem do humor aquoso. Embora não seja substituto do exame de Curva Tensional Diária, o valor máximo da pressão intraocular obtido durante as medidas seriadas está correlacionado com a medida máxima da pressão intraocular obtida durante uma curva tensional diária. O TSH é indicado, especialmente, para verificar se há elevação da PIO durante o dia, o que justificaria mudança na conduta terapêutica do paciente. Após a primeira medida da PIO, denominada PIO basal, o paciente ingere 1L de água no intervalo de 5min e mais medidas, no intervalo de 15min, 30min e 45min são feitas.

O TSH tem sido proposto como método opcional para avaliar a flutuação da PIO e seu pico máximo, por ter custo baixo e exigir apenas uma hora para ser realizado. Estudos observaram uma correlação entre os picos da PIO na curva tensional diária e do TSH.^{65,66}

O TSH também foi utilizado para avaliar o efeito do tratamento na redução do pico e flutuação da PIO.⁶⁶ Além disso, o pico do TSH está relacionado à gravidade do glaucoma⁶⁷ e a resposta dos pacientes ao TSH pode ser preditiva da progressão do campo visual.⁶⁸

O valor máximo da PIO ou pico, é a medida mais importante do TSH. Estudos prévios mostraram sua superioridade como indicador de progressão do glaucoma ao ser comparado com a PIO medida em horário esporádico (PIO basal).⁵⁷⁻⁵⁹ Além do pico da PIO (PPIO), outro fator importante na progressão do glaucoma é a flutuação da PIO ao longo do dia.⁶⁸

3.3.3 Catarata

A relação entre os corticosteroides e as cataratas subcapsulares posteriores foi descrita pela primeira vez na década de 1960. A incidência depende da dose e duração da ingestão de corticosteroides. Embora os estudos tenham demonstrado que doses tão baixas como 5mg de prednisona oral tomadas por apenas 2 meses podem levar ao desenvolvimento de cataratas, a maioria dos relatos referem doses diárias de 10mg ou mais, durante pelo menos 1 ano, antes do início da doença.^{43,52}

Muitas causas para a formação da catarata induzida por esteroides foram propostas. Uma teoria sugere que as moléculas de esteroides se liguem de forma covalente com os resíduos de lisina da lente, levando à opacidade. Outro mecanismo proposto é o de que os corticosteroides inibem a bomba de sódio e potássio na lente, levando ao acúmulo de água e coagulação das proteínas da lente.^{43,52}

A catarata é uma opacidade do cristalino do olho que provoca perda progressiva de visão. Cataratas adquiridas se desenvolvem insidiosamente sem dor e ocorrem com mais frequência em pessoas idosas.⁶⁹ Representa cerca de 20-25% dos casos de cegueira nos Estados Unidos, e o único

tratamento eficaz é a remoção cirúrgica. Cataratas são classificadas de acordo com sua localização anatômica; os tipos mais comuns são a cortical, nuclear, e subcapsular posterior. A catarata subcapsular posterior é a que mais debilita a visão por se desenvolver no eixo visual, anterior à capsula e posterior ao cristalino, e é responsável por grande parte das de sua remoção. Com o avanço da idade, as cataratas corticais e nucleares se tornam causas cada vez mais importantes da perda visual.⁶⁹

As cataratas subcapsulares posteriores são as mais relacionadas aos efeitos adversos característicos do uso excessivo de corticosteroides exógenos. Nem o glaucoma nem a catarata resultam da ação de corticosteroides endógenos (por exemplo, corticosteroides endógenos como consequência da síndrome de Cushing). As cataratas habitualmente levam anos para se desenvolver (ficarem 'maduras') e determinar se existe influência dos corticosteroides exige avaliações em longo prazo.⁵³

3.4 Corticosteroides inalatórios

A terapia anti-inflamatória tópica tornou-se a principal modalidade de terapia de controle de asma, em crianças, adolescentes e adultos, e os corticosteroides inalatórios (CI) são a escolha preferida após quatro décadas de experiência clínica dos pneumologistas. Conforme afirmado no Consenso de Manejo Contínuo da Sociedade Canadense de Tórax⁷⁰:

"[...] há evidências robustas confirmando que a terapia com CI é efetiva na redução de sintomas de asma, controlando a inflamação das vias aéreas, diminuindo a resposta das vias aéreas, melhorando a função pulmonar e a qualidade de vida relacionada à saúde, reduzindo a frequência e gravidade das exacerbações e diminuindo a mortalidade. A maioria dos pacientes consegue controlar a asma usando doses relativamente baixas de CI, que produzirão benefício clínico máximo ou quase máximo, com riscos mínimos de efeitos adversos em longo prazo" (Lougheed et al., 2010)⁷⁰

Está bem estabelecido que quanto maior a dosagem diária de CI, maior será a probabilidade de efeitos colaterais. Nas orientações feitas por profissionais canadenses sobre a asma, as doses baixa, média e alta de budesonida inalatória são definidas, respectivamente, como: 200-400µg/dia, 400-800µg/dia e >800µg/dia para indivíduos maiores de 12 anos de idade.⁷⁰

A Tabela 1 mostra as doses diárias baixas, médias e altas de corticosteroides inalatórios para adultos, de acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA)⁷¹.

Tabela 1 - Doses diárias de corticosteroides inalatórios para adultos de acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA)

Medicamento	Dose diária (mcg)		
	baixa	moderada	alta
Dipropionato de Becometasona (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionato de Becometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	>320
Furoato de Fluticasona (DPI)	100	n.a.	200
Propionato de Fluticasona (DPI)	100-250	>250-500	>500
Propionato de Fluticasona (HFA)	100-250	>250-500	>500
Furoato de Mometasona	110-220	>220-440	>440
Acetonido de Triancinolona	400-1000	>1000-2000	>2000

mcg: milicentigrama; >: maior; -: a; CFC: o sistema de aerossol ou *spray* utiliza o fluorocarbono como gás propelente; HFA: o sistema de aerossol ou *spray* (bombinha) utiliza hidrofluoroalcano como propelente; DPI: pó inalatório seco; n.a.: não aplicável

FONTE: Page, (2007)⁷¹

A biodisponibilidade determinada por dosagem; o dispositivo utilizado; o tamanho da partícula; a deposição pulmonar *versus* deposição em via aérea superior; as proporções de pró-fármaco inativo *versus* fármaco ativo em superfícies mucosas; bem como, a ligação às proteínas séricas, influenciam a probabilidade de experimentar efeitos colaterais após uso do CI.⁷² Os efeitos colaterais locais incluem candidíase oral e disfonia, geralmente evitados com enxágue bucal após a inalação. Os efeitos colaterais sistêmicos, por sua vez, incluem supressão adrenal, diminuição da mineralização óssea e supressão do crescimento.⁷³

3.4.1 Supressão adrenal

A supressão adrenal resulta do *feedback* negativo exercido pelos corticosteroides exógenos no eixo HPA. A exposição crônica e doses mais elevadas podem levar à deficiência do eixo HPA, atrofia das glândulas adrenais e supressão adrenal com incapacidade subsequente de produzir quantidade suficiente de cortisol. Isso pode persistir por até um ano após a descontinuação do tratamento. A apresentação clínica da supressão adrenal é referida como insuficiência adrenal e varia de sintomas não específicos e não reconhecidos como fadiga, dor de cabeça, dor abdominal, até manifestações mais preocupantes como fraqueza generalizada, déficit de crescimento, síncope, hipotensão, hiponatremia e hipoglicemia.^{51,74}

Lipworth (1999)⁷⁵ fez uma revisão de literatura sobre os efeitos adversos sistêmicos do CI e encontrou evidências de supressão de HPA em crianças e adultos para doses >750µg/dia de propionato de fluticasona (isto é, CI de alta dose >500). Smith et al. (2012)⁷⁶ relataram a supressão do eixo HPA em 9,3% das crianças que receberam dose baixa ou moderada de CI para sua idade (200µg/dia a 500µg/dia). Neste último estudo, 20% das crianças receberam prednisona oral no ano anterior e menos de 10% estavam recebendo esteroides intranasais. Entre aqueles que receberam CI de baixa dose, a duração do tratamento variou de 3 meses a 24 meses. Smith et al. (2012)⁷⁶ também correlacionaram o aumento de 250µg/dia na dose para uma elevação de 50% nas probabilidades de supressão de eixo HPA. Outros autores relataram, ainda, supressão adrenal em 35% a 65% das crianças que usaram CI ≥500µg/dia por mais de 16 semanas de terapia.⁷⁷

O método inicial preferido de triagem para supressão adrenal na prática clínica é aferir o nível de cortisol sérico pela manhã. Os valores normais variam de acordo com o laboratório. Para uma medição precisa, o nível de cortisol sérico da manhã deve ser obtido seguindo as especificações do laboratório local.⁷⁸ O padrão-ouro para medir a supressão dos eixos HPA é o teste metirapone, mas não é prático nem está disponível na maioria dos centros de análise.⁷⁸

Um dos testes mais comumente utilizados é o de estimulação de ACTH. Previamente, a dose convencional era de 250µg de cosintropina (um derivado de ACTH sintético), o que foi considerado suprafisiológico e levou a resultados falso-negativos.⁷⁴ Kazlauskaite et al. (2008)⁷⁹, em uma meta-análise, permitiram descobrir que a estimulação de ACTH feita com dose baixa de 1µg de cosintropina seguida por aferição de cortisol sérico após 15min, 30min e 60min foi mais adequada para o diagnóstico. Um pico máximo de cortisol acima de 500nmol/L é normal, enquanto um valor abaixo de 500nmol/L é diagnóstico de supressão adrenal. Antes do teste, os pacientes precisam se abster do CI por 24 horas.

3.4.2 Glaucoma

Os estudos são conflitantes sobre o risco de surgimento de glaucoma ou PIO elevada quando os CIs são usados. Em um estudo que reuniu dados de quatro ensaios clínicos randomizados (ECRs) controlados e multicêntricos, feitos nos EUA, com uso de placebo e aplicação de budesonida inalatória oral,

não foram identificadas elevações significativas na PIO.⁸⁰ A análise combinada incluiu 1.255 indivíduos com idades entre 6 anos e 70 anos e foi aplicado ajuste para variáveis de confusão, como gênero, raça, idade, história de diabetes, história de hipertensão, uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos oftalmológicos durante os ensaios e uso prévio de corticosteroide oral. A história familiar do glaucoma não foi incorporada nas análises porque os dados não estavam disponíveis. As doses diárias de budesonida variaram de 200mg a 1.600mg, e a duração do tratamento variou de 12 semanas a 20 semanas. Uma análise de subgrupo não encontrou associação entre o aumento da PIO e o tratamento com 1.600mg por dia durante 20 semanas, a dose mais alta e a duração mais longa. No entanto, o tamanho da amostra pode ter sido muito pequeno para detectar uma diferença significativa, e a duração do tratamento pode ter sido muito curta para detectar os efeitos dos CIs na PIO.⁸⁰

Outros estudos produziram resultados semelhantes. No estudo de Roterdã, coorte prospectivo em uma população de 3.939 indivíduos com 55 anos ou mais, nos Países Baixos, nenhuma classe de corticosteroides orais, tópicos oftalmológicos, inalatórios, nasais ou pomadas foi associada com a incidência de glaucoma de ângulo aberto após ajustes para idade, gênero, miopia de alto grau e antecedentes familiares de glaucoma.⁸¹ Esse estudo foi limitado por avaliar apenas a quantidade de prescrições de cada classe de corticosteroides durante o período de 9,8 anos, e a dose, bem como a duração da terapia não foram consideradas. Ademais, houve um valor mediano baixo de prescrições de cada classe de corticosteroide durante o seguimento, duas

para tópico oftalmológico, sete para inalatório, duas para nasal e duas para corticosteroides orais, e três para pomadas de esteroides entre aqueles que tiveram pelo menos uma prescrição de corticosteroide. Outra particularidade desse estudo é que o evento analisado foi a incidência de glaucoma de ângulo aberto e não a presença de hipertensão ocular como na maioria dos estudos.

Alsaadi et al. (2012)⁸² mostraram que o propionato de fluticasona inalatório não estava associado com o aumento da PIO em 69 crianças com asma sem história familiar de glaucoma e sem uso de quaisquer outros corticosteroides (inalatórios ou orais) durante o estudo. No entanto, as durações do tratamento foram curtas, variando de 6 meses a 24 meses. Johnson et al. (2012)⁸³, em um estudo retrospectivo em pacientes com glaucoma ou suspeita de ter glaucoma não encontraram diferença significativa na espessura da camada de fibras nervosas da retina e na relação da escavação/disco do nervo óptico, quando 42 usuários de CI e corticosteroides intranasais foram comparados com 128 não usuários, após tratamento em curto prazo. A espessura da camada de fibras nervosas da retina e a escavação do nervo óptico foram selecionadas para avaliar mudanças na estrutura do nervo óptico e são características do diagnóstico e progressão do glaucoma. Nota-se que, embora tenha ocorrido a exclusão de usuários de corticosteroides orais, tópicos ou injetáveis do estudo, o mesmo não distinguiu entre o uso de CI e de corticosteroides intranasais.⁸³

Um estudo importante permitiu observar um risco aumentado de elevação da PIO ou glaucoma em adultos com história familiar de glaucoma, com risco maior para doses mais elevadas de CI.¹⁵ Este estudo transversal,

de base populacional, avaliou 3.654 indivíduos com idades entre 49 anos e 97 anos que participaram do *Blue Mountain Eye Study*, perto de Sydney, Austrália. As análises foram controladas para história familiar de glaucoma e uso oral de corticosteroides. Entre os 3.654 participantes, 108 apresentaram glaucoma de ângulo aberto e 160 uma PIO elevada. Nos indivíduos com história familiar de glaucoma, o uso de CI no passado ou ao tempo da análise aumentou o risco de glaucoma ou de elevação da PIO em 2,6 vezes (intervalo de confiança de 95% [IC_{95%}] 1,2-5,8) e o risco aumentou, de forma significativa, à medida que a dose de CI aumentou. Não houve efeito do uso concomitante de corticosteroides orais nesta população, mas os autores observaram que o tamanho reduzido da amostra pode ter impedido a detecção de um efeito. Em contraste, nos indivíduos que não apresentavam história familiar de glaucoma, o uso de CI não aumentou o risco de glaucoma ou PIO elevada. Os resultados do estudo sugerem que os pacientes com idade igual ou superior a 50 anos, que usam CI, devem ser avaliados por um oftalmologista, caso apresentem história familiar de glaucoma. Os estudos, quanto ao uso de CI e presença de glaucoma, são conflitantes, mas podem não ter abordado a questão, na população certa, de modo adequado.⁸⁴

3.4.3 Catarata

Em estudos iniciais⁸⁵⁻⁸⁷, na década de 1990, não foi encontrada correlação entre a dose ou duração de uso de CI com a catarata, sugerindo que o risco de cataratas era insignificante, mesmo com altas doses de CI, portanto, o monitoramento não era necessário. No entanto, em dois^{86,87} dos

três estudos eram analisadas crianças e adultos jovens, populações em que as cataratas, uma doença relacionada à idade, são extremamente raras. Além disso, nos três estudos, muitos pacientes também usaram corticosteroides orais, dificultando a separação dos efeitos dos CI dos efeitos conhecidos dos corticosteroides orais.

Por outro lado, Garbe et al. (1998)⁸⁸ e Cumming et al. (1997)⁸⁹ encontraram uma associação dose-dependente entre o uso de CI e o risco de catarata. Garbe et al. (1998)⁸⁸, em um estudo caso-controle, analisou 3.677 pacientes com 70 anos ou mais, submetidos à extração de catarata e que foram comparados com 21.868 controles do programa de seguro de saúde universal de Québec para todas as pessoas idosas. O estudo⁸⁸ excluiu indivíduos que receberam corticosteroides sistêmicos e realizou ajustes para idade, gênero, diabetes, hipertensão sistêmica, glaucoma, uso de corticosteroides tópicos oculares e quantidade de pedidos de assistência médica. O mesmo permitiu descobrir que o uso de CI por mais de 3 anos foi associado a um aumento de 3,06 vezes o risco de sofrer extração de catarata (IC_{95%}: 1,53-6,13). Além disso, o risco estava relacionado à dose média diária de CI. Uma dose >1.000mg/dia de dipropionato de beclometasona ou budesonida, por mais de 2 anos, aumentou o risco em 3,40 vezes (IC_{95%}: 1,49-7,76) em comparação com um aumento de 1,63 vezes no risco (IC_{95%}: 0,85-7,76) para pacientes com uma média de 1.000mg/dia ou menos. Da mesma forma, doses altas de CI por períodos mais longos resultaram em um aumento no risco de catarata.

Cumming et al. (1997)⁸⁹ avaliaram 3.654 pessoas com idades entre 49 anos e 97 anos quanto à presença de catarata, por meio do estudo de base populacional *Blue Mountains Eye*. O uso de CI foi associado ao risco de desenvolvimento de cataratas subcapsulares posteriores e nucleares. Os participantes também foram questionados sobre uso oral de corticosteroides e uso prévio e atual de CI. Dos 3.313 participantes, para os quais os dados de uso de corticosteroides estavam disponíveis, 241 usaram apenas CI, 177 apenas corticosteroides orais e 111 usaram CI e corticosteroides orais. O uso de CI aumentou a prevalência relativa de cataratas subcapsulares posteriores em 1,9 vezes (IC_{95%}: 1,3-2,8) e de catarata nuclear 1,5 vezes (IC_{95%}: 1,2-1,9), após ajuste para idade e gênero. Além disso, o risco de catarata subcapsular posterior foi relacionado com a dose total de dipropionato de beclometasona acumulada durante o tempo de vida. A maior prevalência de cataratas subcapsulares posteriores (27%, um aumento de 5,5 vezes na prevalência relativa) foi observada nos participantes para os quais a exposição ao dipropionato de beclometasona ao longo da vida foi superior a 2.000mg. O ajuste para o uso oral de corticosteroides não afetou a magnitude da associação entre o uso de CI e o risco de cataratas subcapsulares posteriores.⁸⁹

3.5 Corticosteroides tópicos nasais em *spray*

Corticosteroides tópicos nasais em *spray* desempenham um papel importante no tratamento da RSC. Ao diminuir a resposta inflamatória local, eles têm o potencial de prevenir a recidiva da doença, com menor risco dos efeitos adversos relacionados aos corticosteroides sistêmicos.⁸ Metanálises revelaram que o corticosteroide tópico é efetivo para os sintomas nasossinusais na RSCsPN, diminui o tamanho dos pólipos e previne a recorrência dos pólipos na RSCcPN, porém a influência do mecanismo de administração e a cirurgia sinusal são fatores importantes para sua efetividade.^{90,91}

Joe et al. (2008)⁹² realizaram uma metanálise de seis ECRs, duplo-cegos, controlados por placebo que envolviam portadores de RSCcPN tratados com mometasona ou budesonida e mostraram que ocorreu diminuição significativa no tamanho do pólipo. Além disso, a diminuição do tamanho do pólipo relacionava-se diretamente com a diminuição do escore de sintomas.^{93,94}

A evolução nos sintomas, como congestão nasal e rinorréia, após tratamento com esteroides tópicos, embora esteja bem estabelecida, a melhora do olfato é mais controversa. Dos 22 estudos publicados, 14 relataram melhores resultados olfativos subjetivos, enquanto que apenas um de seis estudos publicados demonstraram uma melhora objetiva no escore olfativo após tratamento com esteroides tópicos como monoterapia.^{94,95}

Chong et al. (2016)⁹⁶, na revisão mais recente de Cochrane, combinaram 18 ECRs controlados, incluindo 2.738 pacientes; 14 ECRs controlados foram feitos para investigar pacientes com RSCcPN, enquanto quatro ECRs efetuados para avaliar pacientes com RSCsPN. Os autores concluíram que havia pouquíssima informação sobre a qualidade de vida (evidência de baixa qualidade), embora pareça haver atenuação da gravidade da doença para todos os sintomas (evidência de baixa qualidade). Houve um benefício moderado especificamente para o bloqueio nasal e um pequeno benefício para a rinorréia (evidência de qualidade moderada). Muitos estudos mencionaram o risco de irritação local, mas não quantificaram esse risco (evidência de baixa qualidade). O risco de epistaxe foi exacerbado (evidência de alta qualidade), mas a relevância clínica não é clara porque os estudos incluíram todos os níveis de gravidade. Outra revisão do mesmo grupo, publicada pela Cochrane, concluiu que não havia evidências suficientes para recomendar um tipo de corticosteroide intranasal em relação ao outro.⁹⁷ Além disso, não puderam ser tiradas conclusões sobre a eficácia relativa das formulações de corticosteroides (*spray* vs. aerossol).

Os efeitos colaterais locais dos corticosteroides intranasais, incluindo queimação, irritação e ressecamento são relatados por 2% a 10% dos pacientes, e alguns casos de perfuração septal nasal também já foram relatados.^{98,99} Queimação nasal e sensação de picada são geralmente causadas por aditivos da formulação. Greebaum et al. (1988)¹⁰⁰, em um estudo cruzado envolvendo 122 pacientes com rinite alérgica sazonal, compararam uma formulação original de flunisolida com uma nova formulação

com menos propilenoglicol, e foi evidenciado que as incidências de queimação nasal e sensação de picada foram substancialmente reduzidas com a nova formulação. Os álcoois também são usados como aditivos nas formulações dos corticosteroides intranasais para melhorar os atributos sensíveis de pulverizações nasais, mas podem causar o ressecamento da mucosa nasal e provocar irritação nasal levando à epistaxe. O sangramento nasal é outro efeito colateral comum associado ao uso de corticosteroides intranasais e ocorre em 17% a 23% dos pacientes em contraste aos 10% a 15% dos pacientes tratados com placebo. Esta taxa relativa elevada de epistaxe no grupo placebo pode ser gerada pelo trauma físico da aplicação intranasal, além dos já mencionados aditivos de formulação.¹⁰¹

Os corticosteroides tópicos intranasais disponíveis internacionalmente são: dipropionato de beclometasona; budesonida; flunisolida; propionato de fluticasona; furoato de mometasona; e, triancinolona acetona, e diferem uns dos outros quanto a absorção sistêmica, potência, afinidade de ligação, lipofilicidade, volume de distribuição, meia-vida e extensão da biodisponibilidade sistêmica.¹⁰² A eficácia dos corticosteroides tópicos nasais na RSC é bem documentada, e a baixa taxa de efeitos colaterais, apesar do uso extensivo dessas drogas por vários anos, é indicativa da segurança bem estabelecida dessas drogas.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Entretanto, é possível melhorar ainda mais a relação terapêutica desses medicamentos mediante a melhoria do perfil de segurança em populações selecionadas, como em pacientes com comorbidades como asma e intolerância a anti-inflamatórios não-hormonais. Nesses pacientes, a carga geral de esteroides pode ser maior em virtude do

uso concomitante de corticosteroides, intranasal e inalatório, e do uso de esteroides orais para outras patologias inflamatórias em virtude da restrição secundária à intolerância. O objetivo de uma terapia ideal é indicar um corticosteroide tópico nasal com uma relação terapêutica elevada (por exemplo, alta eficácia, boa tolerabilidade e baixa biodisponibilidade sistêmica).¹⁰⁵

3.5.1 Supressão adrenal

Pacientes em uso combinado de corticosteroide tópico nasal e inalatório associado ao uso recorrente de esteroides sistêmicos merecem uma atenção especial quanto aos efeitos sistêmicos adversos potenciais. Seria razoável esperar que a administração de alguns corticosteroides em contato com a vascularização abundante da mucosa nasal poderia estar associada a um nível elevado de biodisponibilidade sistêmica. Como o nariz não provoca uma inativação de primeira passagem, o medicamento absorvido manteria sua potência nativa alta na circulação sistêmica. Embora as pulverizações aquosas modernas de bomba proporcionem entrega diretamente na mucosa nasal, uma grande porcentagem da dose ainda é conduzida para o trato gastrointestinal por transporte mucociliar. Para evitar efeitos sistêmicos desta porção da dose administrada, o medicamento ingerido deve ser inativado pelo metabolismo hepático de primeira passagem, porém os agentes atualmente utilizados variam significativamente na medida em que são inativados por esta via.¹⁰⁶

As discussões sobre a segurança dos medicamentos devem incluir a distinção entre os efeitos sistêmicos mensuráveis daqueles adversos sistemáticos clinicamente relevantes. Quando os efeitos colaterais clinicamente relevantes são identificados, eles devem ser avaliados em função do benefício do fármaco e da morbidade da doença não tratada para pacientes individuais. Os efeitos colaterais bem conhecidos na terapia com corticosteroides sistêmicos surgem quando as concentrações plasmáticas do cortisol plasmático excedem as necessidades fisiológicas normais ou perturbam os ritmos hormonais diurnos. Testes altamente sensíveis (por exemplo, concentrações plasmáticas de cortisol na área de medição sob a curva) revelam, frequentemente, efeitos mensuráveis indicativos do efeito da presença do fármaco em sistemas de *feedback* biológicos normais. O significado clínico desses resultados é desconhecido.¹⁰⁷

A presença de qualquer glicocorticoide exógeno na corrente sanguínea reduz a necessidade de produção endógena de cortisol. Conseqüentemente, as medidas da atividade basal do eixo HPA, tais como concentrações de cortisol abaixo da curva e excreção de cortisol livre urinário, fornecem a indicação mais sensível de biodisponibilidade sistêmica dos corticosteroides tópicos nasais. Essas aferições laboratoriais da função do eixo HPA são frequentemente usadas para comparar os efeitos sistêmicos dos corticosteroides tópicos nasais. No entanto, é importante ter em mente que a mera presença de um glicocorticoide exógeno em circulação não indica necessariamente o risco de conseqüências adversas.¹⁰⁸ Esses efeitos somente ocorrem caso o glicocorticoide exógeno exceda a produção normal

de cortisol endógeno ou forneça um padrão de exposição a glicocorticoides que, diferindo significativamente das flutuações diurnas fisiológicas em níveis de cortisol, afete negativamente outros sistemas fisiológicos.¹⁰⁸

Os testes de função do eixo HPA que avaliam a produção basal de cortisol indicam que a absorção de corticosteroides tópicos nasais pode ocorrer em quantidade suficiente para substituir, em graus variados, a necessidade de produção endógena de cortisol. Por exemplo, a budesonida e o dipropionato de beclometasona na forma de *spray* nasal administradas a voluntários saudáveis uma vez por noite ou duas vezes por dia em doses diárias de 200µg, 400µg ou 800µg suprimiram a excreção de cortisol livre na urina em diferentes graus.¹⁰⁹ Embora esses resultados possam ser considerados marcadores biológicos da atividade sistêmica de glicocorticoides, eles não indicam disfunção adrenal clínica.

Os testes de estimulação do eixo HPA são menos sensíveis para a detecção da presença de biodisponibilidade sistêmica dos corticosteroides tópicos nasais, porém são mais preditivos de um possível efeito clinicamente significativo. Estudos em que foram utilizados testes dinâmicos de função adrenal (por exemplo, teste de estimulação do ACTH com dose padrão) não mostraram efeitos significativos dos corticosteroides tópicos nasais isolados em adultos com rinite.¹¹⁰⁻¹¹²

Quando uma dose baixa de estimulação de ACTH foi utilizada em voluntários saudáveis para avaliar a função do eixo HPA, após tratamento de muito curto prazo, com propionato de fluticasona 200µg/dia, triancinolona acetona 220µg/dia ou dipropionato de beclometasona 336µg/dia, nenhuma

supressão significativa foi observada.¹¹³ O aumento da lipofilicidade, teoricamente, pode prolongar o efeito sistêmico do medicamento, o suficiente para enfraquecer a vantagem da dosagem diária. Os níveis plasmáticos da droga também podem subestimar a absorção de fármaco causada pela retenção da droga no tecido. Porém, um estudo em voluntários saudáveis indicou que os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona após a administração intranasal são muito inferiores aos da inalação oral. Isto sugere a utilidade das concentrações plasmáticas pós-dose na predisposição de biodisponibilidade sistêmica de doses iguais de propionato de fluticasona que forem administradas por vias diferentes.^{114,115}

Os corticosteroides tópicos nasais podem ser absorvidos na circulação sistêmica por via aérea e rota gastrointestinal. Como os CIs, a maior parte da dose de um corticosteroide tópico nasal é deglutida.¹¹⁶ Embora os corticosteroides tópicos nasais prescritos atualmente demonstrem graus favoráveis de inativação hepática de primeira passagem em comparação com esteroides prescritos para uso oral, existem diferenças importantes entre os corticosteroides tópicos nasais. Por exemplo, a porcentagem de fármaco com disponibilidade sistêmica após a administração oral tem sido estimada em menos que 1% para propionato de fluticasona e furoato de mometasona, 10,6% para triancinolona acetona, 11% para budesonida, 21% para flunisolida e 41% para beclometasona dipropionato. A absorção da droga através da mucosa nasal também varia significativamente e é aumentada para os agentes com maior solubilidade em água (por exemplo, budesonida) em comparação com compostos mais lipofílicos (por exemplo, mometasona e

propionato de fluticasona). Conseqüentemente, a biodisponibilidade absoluta estimada de uma dose após a administração intranasal tem grande variabilidade: 49% (flunisolida), 44% (dipropionato de beclometasona), 34% (budesonida), menos de 1% (mometasona e propionato de fluticasona).¹⁰⁷

Existem diferenças entre os fármacos na absorção através da mucosa nasal, e as diferenças clinicamente relevantes na biodisponibilidade sistêmica parecem refletir, especialmente, as diferenças na biodisponibilidade oral, causada por diferentes graus de metabolismo hepático de primeira passagem. Outros atributos importantes da droga (potência e lipofilicidade) afetam, sobretudo, as comparações terapêuticas entre as massas (micrograma por micrograma), mas são menos úteis que a biodisponibilidade oral (ou seja, a quantidade de fármaco que aparece na circulação antes de resultar em efeito terapêutico no órgão alvo) para prever diferenças na relação entre os efeitos terapêuticos e sistêmicos entre as drogas.¹⁰⁷

A potência é avaliada *in vitro* de várias maneiras. Frequentemente considerada a melhor medida comparativa de potência, a análise da afinidade de ligação aos receptores de glicocorticoides se correlaciona bem com a transativação mediada pelo receptor da expressão gênica. Essa análise revela a ordem de classificação dos corticosteroides tópicos nasais, em ordem decrescente de potência, mometasona, propionato de fluticasona, budesonida, triancinolona acetona e dexametasona.¹¹⁷

A lipofilicidade refere-se às propriedades de partição lipídica dos compostos. Os agentes altamente lipofílicos mostrarão uma absorção aumentada e mais rápida pela mucosa, uma retenção maior no tecido e uma

capacidade aprimorada de atingir o receptor de glicocorticoide citosólico. A ordem de classificação de alguns corticosteroides tópicos nasais, de acordo com a lipofilicidade, é, em ordem decrescente, a mometasona, o propionato de fluticasona, o dipropionato de beclometasona, a budesonida, a triancinolona acetona e a flunisolida.^{118,119}

A disponibilidade sistêmica da budesonida aplicada sob a forma de *spray* tópico nasal, com referência a dose medida, é de 33% a 34%. Em adultos, a concentração plasmática máxima após a administração de 256mcg de budesonida é de 0,64nmol/L e é alcançada em 42min. A área sob a curva de concentração plasmática após administração de 256mcg de budesonida é 2,7nmol.h/L em adultos. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é em média de 85-90%.^{105,120}

A budesonida sofre um extenso grau de biotransformação hepática (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado para metabólitos com atividade baixa de glicocorticoesteroides. A atividade glicocorticoide dos principais metabólitos como a 6-beta-hidroxibudesonida e a 16-alfa-hidroxiprednisolona, é <1% da atividade da budesonida.¹⁰⁵

O metabolismo da budesonida é mediado, notadamente, pela CYP3A, uma subfamília do citocromo P450. A budesonida não sofre inativação metabólica local no nariz. Os metabólitos são excretados como tal ou na forma conjugada, em particular pela via renal. Não foi detectada budesonida íntegra na urina. A budesonida tem depuração sistêmica elevada (aproximadamente 1,2L/min) e a meia-vida plasmática após administração intravenosa é de 2-3 horas.¹⁰⁵

Kim et al. (2004)¹²¹ avaliaram o tratamento com budesonida *spray* intranasal 64µg/dia durante 6 semanas, em crianças de dois a cinco anos com rinite alérgica, em um ECR, duplo-cego, placebo controlado. Não houve supressão adrenal avaliada pelos níveis de cortisol sérico após estímulo com ACTH.

Em crianças com rinite alérgica perene, o tratamento com budesonida *spray* intranasal com doses entre 256µg/dia a 400µg/dia, de forma contínua por até dois anos, revelou uma ausência de efeitos negativos na produção de cortisol endógeno investigada por meio do cortisol sérico e urinário de 24 horas e de efeitos no crescimento.¹²²

Pacientes que estão recebendo terapia com CI e corticosteroides intranasais podem ter um efeito inibitório aditivo no eixo HPA, acima da supressão observada com a terapia com CI apenas. Entretanto, estudos que investigaram os efeitos do CI e corticosteroides nasais nos níveis plasmáticos de cortisol em pacientes com asma e rinite alérgica concomitante foram inconclusivos. Numa análise *ad hoc*, em que os dados selecionados foram reunidos a partir de dois estudos em pacientes com asma e rinite que receberam simultaneamente CI e corticosteroides intranasais, o teste de estímulo com ACTH sugeriu que o uso concomitante de propionato de fluticasona intranasal e inalatória não aumenta o risco de supressão do eixo HPA.¹²³

Wilson e Lipworth (1999)¹²⁴ realizaram um estudo com a aferição de cortisol de 24 horas, sérico e urinário, e referiram que, embora não tenha havido supressão adicional significativa de cortisol quando o corticosteroide

intranasal foi administrado de forma concomitante a pacientes que receberam doses elevadas de terapia CI, houve uma tendência para uma redução maior nos níveis de cortisol quando comparados ao uso apenas de CI.

3.5.2 Danos oculares

Em alguns relatos e séries de casos os pesquisadores citam de forma anedótica uma associação entre o uso de corticosteroides intranasais e aumento da pressão ocular ou opacidade do cristalino.¹²⁵⁻¹²⁷ Apesar disso, estudos randomizados e controlados não têm mostrado resultados semelhantes.¹²⁸⁻¹³⁰

Ahmadi et al. (2015)¹³¹, em uma revisão sistemática, incluíram 19 estudos originais que investigaram os danos oculares em usuários de corticosteroides tópicos nasais. Destes, nove avaliaram a PIO, um a opacidade do cristalino e outros nove avaliaram tanto a PIO quanto a opacidade do cristalino. Estudos em que outros corticosteroides exógenos além dos tópicos nasais tenham sido utilizados foram excluídos da revisão, exceto quando distribuídos igualmente entre os dois grupos de comparação. Um total de 4376 pacientes em 10 ECRs foram avaliados para o efeito de corticosteroides intranasais na PIO e ocorrência de glaucoma. Quatro estudos relataram resultados para adultos, três em crianças e três em pacientes acima de 12 anos de idade. Nos estudos foi avaliada uma série de corticosteroides intranasais. O corticosteroide intranasal mais comumente utilizado foi o fluticasona com doses de 55mcg/dia a 110mcg/dia. Todos os estudos, exceto um, compararam o grupo corticosteroide intranasal com um grupo placebo.

Todos os estudos avaliaram a PIO com tonometria e relataram ausência de aumento adicional na PIO ou ocorrência de glaucoma no grupo tratado com corticosteroides intranasais. Entre os 10 estudos, quatro incluíram pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma pré-existente.¹³¹

Quanto à avaliação da opacidade do cristalino, na mesma revisão sistemática, foram incluídos 10 estudos, entre eles seis ECRs controlados.¹³¹ Esses seis estudos incluíram crianças de uma população selecionada; três com crianças com idades acima de 12 anos e outros três com idades entre 2 anos e 11 anos. Em todos os estudos, os pacientes eram portadores de rinite alérgica e usaram corticosteroides intranasais por um período mínimo de 6 meses até um máximo de 2 anos. O corticosteroide intranasal mais comumente utilizado também foi a fluticasona em doses que variaram de 55mcg/dia a 110mcg/dia. Os pacientes foram submetidos ao exame de lâmpada de fenda por um oftalmologista. Dois estudos mostraram a mesma taxa de catarata detectada no grupo controle, enquanto todos os outros estudos ausência de catarata no grupo que estava usando corticosteroide intranasal.¹³¹

3.6 Irrigação salina

A irrigação nasal com solução salina tem diversos efeitos fisiológicos, que podem ocasionar aperfeiçoamento da habilidade da mucosa nasal em reduzir os efeitos patológicos dos mediadores inflamatórios e outros gatilhos

da rinossinusite crônica. Sua eficácia no tratamento da rinite e RSC tem sido confirmada em diversos estudos.¹³²⁻¹³⁷

O dispositivo ideal para irrigações salinas continua a ser uma área de interesse na comunidade de rinologia. Wormald et. al. (2004)¹³⁸ compararam o *spray* nasal, a nebulização com adaptador nasal e a seringa como métodos de irrigação. Cada método foi testado por meio do acúmulo do radioisótopo ⁹⁹Tc nos locais seguintes: cavidade nasal anterior; cavidade nasal posterior; seios maxilar e esfenoidal; recesso frontal; e, seio frontal. Apesar da cavidade nasal ter sido bem irrigada por meio das três técnicas, o uso da seringa foi significativamente mais efetivo em penetrar no seio maxilar e recesso frontal que os outros dois métodos. Os seios frontal e esfenoidal foram pouco irrigados com os três métodos.

Singhal et. al. (2010)¹³⁹ estudaram a efetividade das irrigações nasais em cadáveres, baseada no tamanho do óstio nasossinusal e na posição da cabeça. Os autores mostraram que, à medida que o óstio aumentava, a penetração por meio da irrigação era melhor. Entretanto, o mesmo benefício não foi verificado para o seio frontal. A efetividade da posição da cabeça apenas foi relevante para o seio frontal, no qual a penetração foi menor com a cabeça na posição neutra (vértice ao teto) quando comparada com posições anguladas para a frente.

A irrigação salina de volume maior tem mostrado dar maior alívio em curto prazo (8 semanas) que os *sprays* com solução salina, para sintomas nasais crônicos quanto a gravidade dos sintomas (SNOT-20) e sua frequência. Pynnonen et. al. (2007)¹⁴⁰ publicaram um ECR controlado no qual

os pacientes que estavam usando irrigação salina com grande volume e baixa pressão positiva mostraram ter benefício significativamente maior quando comparado com pacientes que usavam *sprays* com solução salina, tanto na qualidade de vida mensurada pelo SNOT-20 quanto na frequência de sintomas. A maior eficácia da irrigação em comparação com o *spray* pode ser causada pelos volume e pressão entregues, bem como maior grau de debridamento mecânico alcançado com as irrigações.

Low et al. (2014)¹⁴¹, em um ECR duplo-cego realizado, em 2014, na Austrália, avaliaram os efeitos clínicos da irrigação nasal no pós-operatório de sinusectomia, durante seis semanas, com três soluções diferentes: salina fisiológica; salina hipertônica; e, Ringer Lactato. Todos os grupos apresentaram melhora evidenciada no questionário SNOT-20 e na escala analógica visual (VAS). A solução de Ringer Lactato resultou em melhor pontuação no SNOT-20 e VAS quando comparada com as soluções salina fisiológica e hipertônica. Apesar de estatisticamente significativa a diferença clínica foi pequena. Quanto ao aspecto endoscópico, o grupo que usava solução salina hipertônica apresentou menor frequência de mucosa com aspecto polipoide na sexta semana. Na realidade brasileira, o custo da solução salina fisiológica é cerca de duas a três vezes mais baixo do que a solução de Ringer Lactato e tem a vantagem de estar disponível na rede pública de saúde.

A controvérsia principal sobre o uso da solução hipertônica é se a mesma é mais irritante que a fisiológica. Essa preocupação advém da observação de que a salina hiperosmolar estimula a secreção de histamina e

substância P, além de ativar nervos nociceptivos.^{142,143} Por exemplo, Baraniuk et. al. (1999)¹⁴² relataram que a solução salina hipertônica induz a libertação de substância P e secreção glandular por causa do estímulo dos nervos nociceptores, ocasionando dor, bloqueio nasal e rinorréia. As alterações significativas de sensação de dor e de bloqueio nasal ocorriam para soluções de 2,7% de cloreto de sódio, ao passo que a rinorréia era detectável apenas quando eram aplicadas soluções com uma concentração a partir de 5,4%.

A irrigação nasal salina isotônica parece ser segura. Nenhum efeito adverso grave tem sido relatado em qualquer estudo que avalie a irrigação nasal salina. Efeitos colaterais menores são comuns, incluindo uma sensação de desconforto e nervosismo com o primeiro uso da irrigação nasal salina. Efeitos colaterais são notados em menos de 10% dos usuários, incluindo sinais e sintomas autolimitados como plenitude aural, ardor da mucosa nasal e epistaxe (raro), os quais foram reduzidos por modificação da técnica e ajuste da salinidade, sem levar à interrupção do tratamento.¹³⁷ Com relação ao dispositivo de administração, um estudo identificou efeitos colaterais iguais para as formas líquida ou *spray* para irrigação nasal.¹⁴⁰

Poucos pacientes com condições apropriadas seriam considerados inaptos para um ensaio com irrigação nasal salina. Exemplos incluem pacientes com potencial de extravasamento da solução para planos ou espaços teciduais indesejados (por exemplo, trauma facial), problemas neurológicos ou musculoesqueléticos que favoreçam aspiração, ou pacientes que por outro motivo não possam realizar o procedimento. A irrigação nasal

salina é apropriada e segura no tratamento adjunto dos sintomas associados à rinosinusite crônica.¹⁴⁴

3.7 Budesonida associada à irrigação nasal de alto volume

Dispositivos para administração de medicamentos diferenciam-se quanto ao volume e pressão. Métodos de administração simples como gotas, *sprays*, aerossóis, nebulizadores e atomizadores entregam um pequeno volume de corticosteroide com baixa pressão. Estes são métodos efetivos no tratamento da cavidade nasal em condições como rinite alérgica e quando os pólipos se projetam para a fossa nasal. Dispositivos de administração de alto volume (>200mL/dia) e alta pressão, como seringas e garrafas *squeeze*, oferecem melhores opções para o tratamento da inflamação crônica da mucosa sinusal.¹⁰ Para o tratamento em longo prazo da RSC, o corredor cirúrgico pós-sinusectomia parece proporcionar maior exposição da mucosa sinusal à droga.

O ato cirúrgico tem grande importância para remover o tecido doente, proporcionar acesso para higiene e dar passagem, sem obstáculos, para as medicações tópicas alcançarem a mucosa sinusal doente. A maior parte dos estudos têm sido realizadas no período do pós-operatório imediato, aproveitando os meatos nasossinusais desobstruídos e um *status* endoscópico mais favorável que facilite a entrada da medicação tópica. Entretanto, analisar pacientes no pós-operatório recente torna as taxas de

sucesso da medicação tópica difíceis de serem diferenciadas dos efeitos da própria cirurgia.¹⁰

Harvey et al. (2009)¹⁴⁵ quantificaram o volume residual nos seios paranasais após uma lavagem de alto volume. Cerca de 2,3% do volume administrado foi retido após lavagem de alto volume e pressão, e cerca de 3% após lavagem de alto volume e baixa pressão. O volume retido foi maior em casos pós-cirúrgicos. Doellman et al. (2015)¹⁴⁶, em um estudo com cadáveres, mostraram que, mesmo após a recidiva da doença polipoide, o efeito benéfico da cirurgia quanto a distribuição sinusal é parcialmente mantido.

A budesonida também vem sendo usada (de forma distinta ao preconizado em bula) em pacientes com RSCcPN na forma de irrigação nasal de alto volume. Quando misturada com solução salina e aplicada topicamente na cavidade nasal, via nebulização ou por meio de dispositivo de irrigação, a budesonida tem mostrado que ocorre redução no tamanho de pólipos e sintomas em pacientes com RSCcPN, e acredita-se que, desta maneira, seja entregue uma dose mais potente de corticosteroide tópico na mucosa de revestimento do que outros corticosteroides intranasais em *sprays* disponíveis no mercado. Em alguns pacientes, os corticosteroides usados em lavagem nasal de alto volume podem diminuir a necessidade de corticosteroides orais e de revisão cirúrgica sinusal.¹⁴⁷

A budesonida na forma de irrigação nasal de alto volume tem sido utilizada de forma crescente ao redor do mundo. Comercialmente disponível sob a marca Pulmicort® na forma de flaconetes que contêm suspensão com

2mL para nebulização. A budesonida é geralmente misturada à solução fisiológica salina e administrada com garrafas *squeeze* da marca Sinus Rinse® para irrigação nasal. A dose de budesonida associada com a irrigação de alto volume tem variado entre 0,25mg/dia e 2mg/dia. O uso difundido desse tratamento, mormente no período pós-operatório, e as publicações recentes relacionadas a esta terapia tem gerado maior conhecimento sobre seus efeitos. As doses relativamente mais altas de budesonida quando comparadas às apresentações em *spray* nasal (0,256mg/dia) tem suscitado questionamentos sobre o potencial para a exposição sistêmica aumentada e complicações. Ademais, a falta de aprovação pelo FDA e ANVISA para o uso da budesonida nessa forma de administração, além da ausência de perfil de segurança, rigorosamente definido, tem estimulado estudos sobre o assunto.^{1,148}

No Brasil, por causa da indisponibilidade comercial das garrafas *squeeze* Sinus Rinse®, a seringa tem sido utilizada como dispositivo para aplicação nasal. Para promover o acesso da população em geral ao tratamento, porquanto o Pulmicort® não está disponível na rede pública de saúde, uma solução glicerinada de budesonida a 1%, preparada em farmácia de manipulação, tem sido utilizada na cidade de São Paulo. Esta solução contém apenas glicerina e budesonida. O custo do tratamento com medicamento manipulado é cerca de 48 vezes mais baixo do que o medicamento comercialmente disponível. Essa solução de glicerina e budesonida, preparada em farmácia de manipulação, foi utilizada por Kosugi et al. (2016)¹¹ em um estudo no qual foi utilizada budesonida formulada na

quantidade diária de 0,5mg adicionada a 250mL de soro fisiológico e administrada com seringa. A melhora clínica foi alcançada em 12 (75%) dos 16 pacientes analisados.¹¹

Alguns estudos^{8,10-13,149-152} já avaliaram o uso da irrigação nasal com budesonida em pacientes com RSC. Porém, os estudos foram divergentes quanto à dose de budesonida a ser utilizada, volume da solução salina, frequência da irrigação, análise retrospectiva ou prospectiva, presença de grupo controle ou não, e subgrupo de RSC.

Steinke et al. (2009)¹⁴⁹ publicaram o primeiro artigo no qual a irrigação nasal de budesonida em pacientes com RSC foi avaliada. Foi um estudo piloto pequeno e não controlado que envolveu oito pacientes. Após três meses de tratamento, apresentaram uma melhora tanto nos sintomas nasossinusais como por meio de medidas objetivas (tomografia computadorizada e endoscopia). Além disso, informaram existir uma tendência para a melhora no controle da asma.

Um estudo retrospectivo, feito por Nader et al. (2010)¹⁵⁰, os pesquisadores avaliaram 71 pacientes com RSC refratária ao tratamento clínico que se submeteram a pelo menos um procedimento prévio de sinusectomia. Após aplicarem irrigações de budesonida duas vezes ao dia, comprovaram que 61% da coorte respondeu ao tratamento, definido como ausência de obstrução nasal ou anosmia e de pus ou pólipos visíveis na última endoscopia. Dos pacientes que não reagiram de forma adequada às irrigações de budesonida, 86% tinham asma e 47% sensibilidade à aspirina. Os autores concluíram que a maioria dos pacientes respondeu bem ao

tratamento e para os que não responderam existia suspeita de terem um fenótipo mais grave de RSC.

Rotenberg et al. (2011)¹², em um ECR duplo-cego, que envolveu pacientes portadores da síndrome de Fernand Widal, compararam os regimes de tratamento, no período pós-operatório, seguintes: (a) irrigação salina isolada de alto volume (240mL/dia), (b) irrigação com 240mL de solução salina por dia seguido de 256µg de budesonida em *spray* nasal, (c) irrigação com 240mL de solução salina com adição de 1mg de budesonida em suspensão. Sessenta pacientes foram avaliados com medidas realizadas no período pré-operatório, 6 e 12 meses após a cirurgia. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio de questionários SNOT-21, escore endoscópico Lund-Kennedy e tomográfico Lund-Mackay, enquanto os efeitos colaterais foram avaliados por níveis de ACTH e de pressão ocular. Todas as análises intragrupos mostraram benefício clínico significativo em comparação com a linha de base, com uma melhora sustentada, mas diminuída, após um ano. Porém, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de alocação em qualquer momento da avaliação. Nenhum paciente apresentou alterações clinicamente significativas dos níveis de ACTH sérico ou da pressão intraocular avaliada por instrumento portátil de tonometria (Tono-Pen).

Snidvongs et al. (2012)¹⁰ avaliaram, prospectivamente, em um estudo não controlado, 111 pacientes que receberam irrigação nasal de alto volume com 1mg de budesonida ou 1mg de betametasona (ambas em 240mL de solução salina) após sinusectomia. A taxa de sucesso do tratamento foi de aproximadamente 95%. Pacientes portadores de maior eosinofilia tecidual e

de pólipos nasais foram associados a uma resposta terapêutica melhor quando comparados aos não portadores. Não foram encontradas diferenças quanto ao impacto do tratamento entre pacientes portadores ou não de asma ou sensibilidade à aspirina.

Jang et al. (2013)⁸ avaliaram retrospectivamente 60 pacientes com RSC que se submeteram à sinusectomia. Todos os pacientes foram tratados com irrigações de budesonida em solução de alto volume (0,5mg de budesonida em 80mL de solução salina, duas vezes ao dia). Usaram os pacientes como seus próprios controles e compararam a qualidade de vida específica para rinosinusite e pontuações endoscópicas enquanto realizavam as irrigações de budesonida, e quando interrompiam por um período maior que um mês. Os resultados mostraram que houve uma piora significativa da qualidade de vida para todos os subgrupos de RSC (RSC eosinofílica, síndrome de Fernand Vidal e rinosinusite fúngica alérgica) quando os pacientes não usaram a irrigação de budesonida. Tal impacto foi mais significativo nos portadores de RSC eosinofílica ou de síndrome de Fernand Vidal.

Em um ECR simples-cego, Rawal et al. (2015)¹³ compararam o uso da solução salina em alto volume com adição ou não de budesonida (0,5mg/dia) em 45 pacientes com RSCcPN no período pós-operatório de cirurgia endoscópica endonasal funcional. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio de questionários *Sino-Nasal Outcomes Test* (SNOT-22), *Rhinosinusitis Outcomes Measurement Test* (RSOM – 31) e *Rhinosinusitis Disability Index* (RSDI). O olfato foi examinado por aplicação do teste de limiar Phenyl Ethyl

Alcohol (PEA) e do *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT). O estudo teve duração de 6 meses e comprovou que houve melhora da qualidade de vida em ambos os grupos, sem diferença significativa entre os tratamentos. O olfato não melhorou significativamente em nenhum dos grupos tratados.

Sachanandani et al. (2009)¹⁵¹ avaliaram o efeito do uso da budesonida nasal (0,5mg/dia) na forma de irrigação nasal com baixo volume (30mL/dia), sobre a função adrenal. Esse estudo prospectivo, não controlado, avaliou nove pacientes portadores de RSC durante 30 dias. A melhora clínica foi observada em 67% dos pacientes e todos responderam ao tratamento com preservação da resposta adrenal ao estímulo com ACTH.

Em um estudo retrospectivo, não controlado, Soudry et al. (2016)¹⁵² analisaram a função do eixo HPA em 48 pacientes, com passado recente de cirurgia sinusal, que usavam irrigações nasais de budesonida há pelo menos 6 meses. As doses diárias de budesonida variavam de 0,5mg a 1mg e os indivíduos que usaram corticosteroide sistêmico nos últimos 30 dias foram excluídos. Os níveis de cortisol após o estímulo com ACTH sintético estavam abaixo do normal em 11 pacientes (23%). Nenhum paciente com resultado de cortisol estimulado anormal relatou sintomas de supressão adrenal. Quatro desses 11 pacientes repetiram o teste de estimulação, com pelo menos 30 dias sem usar irrigação com budesonida. Um paciente permaneceu com níveis baixos e nos outros três pacientes, os níveis de cortisol estimulado aumentaram significativamente. Quando um desses três pacientes retomou o uso das irrigações nasais com budesonida, os níveis de cortisol estimulados

diminuíram novamente para abaixo do normal. O uso concomitante de corticosteroide nasal *spray* e corticosteroide inalatório em conjunto com a irrigação de budesonida nasal foi associado à supressão do eixo HPA. Contudo, a aplicação concomitante de apenas uma outra forma de corticosteroide, *spray* nasal ou inalatório, não foi associada a níveis de cortisol estimulados mais baixos. A ausência de avaliação dos níveis de cortisol prévios ao tratamento e a ausência de grupo controle prejudicaram uma avaliação de causalidade.

Smith et al. (2016)¹⁴ avaliaram, em um estudo não-controlado, a segurança do tratamento sobre o eixo HPA em 35 pacientes que estavam usando irrigação nasossinusal de budesonida (2mg/dia) em alto volume. A duração média de tratamento foi de 38,2 meses, com duração mínima de 12 meses. Entre os 35 indivíduos analisados, 18 eram portadores de asma e usavam corticosteroide inalatório. Dois pacientes apresentaram níveis baixos de cortisol sérico, enquanto 17 níveis intermediários não diagnósticos. Esses últimos 19 pacientes realizaram testes de estimulação de cosintropina e nenhum deles apresentou supressão do eixo HPA. Os níveis de cortisol, prévios ao tratamento, não foram mensurados.

Seiberling et al. (2013)¹⁴⁷ mediram a pressão intraocular em pacientes que usavam budesonida (0,5mg/dia) em lavagem nasal de alto volume. Dez pacientes usaram a medicação durante quatro semanas e não apresentaram modificação da PIO. Um segundo grupo, composto por oito pacientes, usou a medicação em média por 6,3 meses. Entre os oito pacientes, um indivíduo apresentou elevação da pressão ocular unilateral ao final do tratamento. Esse

paciente permaneceu em seguimento oftalmológico e evoluiu com normalização da PIO. Soudry et al. (2016)¹⁵² em estudo previamente citado, também avaliaram a pressão ocular de 48 pacientes por meio de tonometria e verificaram que a mesma se encontrava dentro dos limites normais em todos eles.

3.8 Estadiamento da rinosinusite crônica

Piccirillo et al. (2002)¹⁵³ elaboraram um instrumento doença-específico para RSC em inglês denominado *20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20)*, bastante difundido na literatura mundial pelos países desse idioma. O efeito é medido pela diferença de pontuação pré- e pós-tratamento, mediante análise das limitações físicas, funcionais e emocionais.

Bezerra et al. (2011)¹⁵⁴ realizaram a validação e a adaptação transcultural para a língua portuguesa da versão original do instrumento em inglês SNOT- 20, com 38 pacientes submetidos à FESS e 20 controles sem queixas nasais. Utilizado para avaliar a efetividade do tratamento proposto, o questionário é respondido pelo próprio paciente. O impacto do tratamento é medido pela diferença de pontuação pré- e pós-tratamento. Contém 20 itens que incluem sintomas nasais, sintomas faciais e auditivos, condições de sono, estado psicológico e social. Para cada questão, a nota varia de 0 a 5. A resposta “nenhum problema” corresponde a pontuação “0”; a resposta “problema muito pequeno” corresponde à pontuação “1”; a resposta “problema

pequeno” à pontuação “2”; a resposta “problema moderado” à pontuação “3”; a resposta “problema sério” à pontuação “4”; e a resposta “pior problema possível” à pontuação “5”. O paciente também deve assinalar os cinco itens considerados por ele como mais importantes.

O instrumento *Nasal Obstruction Symptom Evaluation* (NOSE)¹⁵⁵ é um questionário específico para avaliar o resultado de uma intervenção na obstrução nasal em ensaios. É estruturalmente composto por cinco itens relacionados à obstrução, que abordam a gravidade das queixas que o paciente tem experimentado no último mês antes da avaliação com referência a cada um desses itens: 1) "congestionamento nasal ou sensação de nariz cheio"; 2) "bloqueio nasal ou obstrução nasal"; 3) "dificuldade para respirar pelo nariz" 4) "dificuldade para dormir"; e 5) "incapaz de respirar o suficiente pelo nariz durante exercício ou esforço". Todos os cinco itens são classificados usando a escala de 5 pontos seguinte: 0-não é um problema, 1-problema muito pequeno, 2-problema moderado, 3-problema razoavelmente grave e 4-problema grave. O instrumento é, então, dimensionado para uma pontuação total de 0 a 100, multiplicando a pontuação bruta por 5. Por causa da redação dos itens, uma pontuação 0 significa que não existe problema relacionado com a obstrução nasal e uma pontuação 100 significa um problema mais grave. Bezerra et al. (2011)¹⁵⁶ realizaram a validação e a adaptação transcultural para a língua portuguesa da versão original do instrumento em inglês NOSE.

Com validação publicada em 1984, o *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT)¹⁵⁷, já foi aplicado a milhares de pessoas em todos os continentes do mundo e é rotineiramente escolhido para validação e correlação com outros testes olfatórios que são criados, e é considerado, por muitos, como teste padrão-ouro da avaliação olfativa. Esse teste compreende 40 odores diferentes, autoadministrável, rápido e facilmente realizável, avalia quantitativamente o olfato humano; ele tem também uma alta confiabilidade de teste-reteste ($r=0,94$). Seus índices são fortemente correlacionados com o teste tradicional de detecção do limiar de olfato que usa o álcool feniletílico. O desempenho é bastante uniforme quando o UPSIT é administrado em diferentes laboratórios usando o método padrão. Fornazieri et al. (2015)¹⁵⁸ desenvolveram e validaram uma versão do UPSIT em português. A partir da pontuação obtida, pode-se classificar a função olfatória do indivíduo como normosmia, microsmia (discreta, moderada ou severa) e anosmia de acordo com tabelas normativas disponibilizadas para a avaliação olfatória na população brasileira.

Lund e Kennedy (1997)¹⁵⁹ formularam uma classificação da endoscopia nasal por pontos quanto à presença de pólipos, edema e secreção no pré-operatório, adicionando a presença de crostas e sinéquias no pós-operatório. No presente trabalho utilizou-se essa classificação com acréscimo de uma opção ao estadiamento dos pólipos como mostra o Quadro 1. O objetivo dessa modificação foi diferenciar o pólipo que se estende além do meato médio e bloqueia a fossa nasal do que não a bloqueia.

Quadro 1 - Classificação endoscópica de Lund e Kennedy modificada.

	Fossa nasal direita	Fossa nasal esquerda
Pólipo (0,1, 2, 3)		
Edema (0, 1, 2)		
Secreção (0, 1, 2)		
Crosta (0, 1, 2)		
Sinéquia (0, 1, 2)		
Total		

Pólipo: 0 - ausência de pólipos; 1 - pólipos restritos ao meato médio; 2 - pólipos além do meato médio, mas sem bloquear a fossa nasal completamente; 3 - pólipos obstruindo completamente a fossa nasal; **Edema:** 0 - ausente; 1 - discreto; 2 - severo; **Secreção:** 0 - ausente; 1 - clara, fluida; 2 - espessa, purulenta. **Crosta:** 0 - ausente; 1 - discreta; 2 - severa; **Sinéquia:** 0 - ausente; 1 - discreta; 2 - severa.

NOTA: A avaliação de crostas e sinéquias é restrita aos pacientes com histórico de cirurgia nasossinusal

FONTE: Lund e Kennedy (1997)¹⁵⁹

Lund e MacKay (1993)¹⁶⁰ sugeriram critérios para a avaliação tomográfica do nariz e seios paranasais. A pontuação pode variar de 0 a 2, conforme a intensidade de comprometimento do seio paranasal. Variando de ausência de opacificação (0), opacificação parcial (1), ou completa (2), para os seios etmoidais anteriores e posteriores, esfenoidais, maxilares e frontais, exceto para o complexo ostiomeatal que se encontra obstruído (2) ou não (0). Desta maneira, a pontuação máxima possível é 24. (Quadro 2)

Quadro 2 - Critérios tomográficos de Lund-MackKay

	Fossa nasal direita	Fossa nasal esquerda
etmóide anterior (0, 1, 2)		
etmóide posterior (0, 1, 2)		
maxilar (0, 1, 2)		
esfenóide (0, 1, 2)		
frontal (0, 1, 2)		
complexo OM (0, 2)		
Total		

Ausência de opacificação (0), opacificação parcial (1) ou completa (2) para os seios etmoidais anteriores e posteriores, esfenoidais, maxilares e frontais; No complexo ostiomeatal: obstruído (2) ou não obstruído (0)

FONTE: Lund e Mackay (1993)¹⁶⁰

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo cego, placebo controlado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) no período de novembro de 2016 a junho de 2017. O protocolo de pesquisa foi registrado na Plataforma Brasil em 29 de setembro de 2016 sob o número 60489416.9.0000.0068 e posteriormente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 1.815.739, em sessão de 10 de novembro de 2016 (Apêndice 1).

Os critérios de inclusão foram:

- idade maior que ou igual a 18 anos;
- estar de acordo com o consentimento livre e informado;
- ser portador de RSCcPN conforme os critérios do EPOS¹ 2012 e asma brônquica conforme o *Global Initiative for Asthma*⁷¹ (GINA) respectivamente;
- estar usando corticosteroides inalatórios orais e tópicos nasais; rinosinusite crônica de difícil controle, definida como persistência de sintomas nasossinusais após o uso tópico nasal de corticosteroide em spray (Budesonida 64mcg/narina de 12 em 12 horas, ou Furoato de mometasona 100mcg/narina de 12 em 12

horas, ou furoato de fluticasona 55mcg/narina de 12 em 12 horas) e irrigação salina de baixo volume (20mL/narina de 12 em 12 horas).

Os critérios de exclusão foram:

- causas secundárias de rinossinusite crônica;
- cirurgia nasossinusal há menos de seis meses;
- gravidez;
- histórico ou diagnóstico de neoplasia maligna nasossinusal;
- histórico de radioterapia em cabeça e pescoço; pólipos antrocoanal; síndromes craniofaciais;
- trauma ou fratura nasal anterior;
- hipertrofia de tonsilas faríngeas;
- sarcoidose;
- granulomatose da fossas nasais;
- uso de corticosteroides sistêmicos nos últimos 30 dias;
- uso de antifúngicos orais;
- imunodepressão e/ou imunodeficiência;
- uso de imunossupressores;
- reação alérgica prévia a corticosteroides;
- restrição médica ao uso de corticosteroides tópicos;
- paciente com diagnóstico ou suspeita de glaucoma;
- portadores de hipertensão intraocular;
- usuários de colírios oftalmológicos hipotensores;
- insuficiência cardíaca congestiva descompensada;
- insuficiência renal descompensada;

- hipertensão arterial sistêmica descompensada;
- diagnóstico confirmado de alguma condição de saúde que o comprometa ou possa vir a comprometê-lo.

Antes de iniciar o estudo todos os pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

Todos os pacientes consecutivos portadores de RSCcPN e asma atendidos no ambulatório de polipose nasal foram avaliados para elegibilidade. Inicialmente preencheram os questionários de avaliação. Pacientes com dificuldade para leitura ou compreensão foram assistidos durante o preenchimento desses questionários.

Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais, oftalmológicos iniciais e tomografia computadorizada dos seios paranasais. Após esses procedimentos, os pacientes que não foram excluídos foram randomizados. Durante o uso das medicações do estudo, os pacientes foram orientados a interromper os corticosteroides em *spray* nasal e manter os corticosteroides inalatórios.

Os pacientes foram avaliados em dois momentos, pré- e pós-tratamento de 12 semanas, mediante:

- SNOT-20¹⁵⁴ (Anexo A), NOSE¹⁵⁶ (Anexo B), Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)¹⁵⁸ (Anexo C) e Endoscopia Nasossinusal (e escore de Lund-Kennedy)¹⁵⁹;
- Nível sérico matinal de cortisol, albumina e globulina sérica, nível de cortisol em urina de 24 horas, ACTH;

- Avaliação do perfil da pressão ocular através do teste de sobrecarga hídrica (PIO basal, PIO máxima, variação da PIO, variação relativa da PIO);
- Avaliação do cristalino pelo exame oftalmológico com lâmpada de fenda.

Foi almejado o menor intervalo possível entre a realização dos exames e o início e o final do tratamento.

A tomografia de cavidades paranasais (e escore de Lund-Mackay)¹⁶⁰ foi realizada apenas na avaliação pré-tratamento.

Após um mês do início do tratamento, todos pacientes foram consultados e questionados ativamente sobre a aderência ao tratamento e surgimento de eventos adversos como: cefaleia, epistaxe, crostas nasais, ressecamento nasal, irritação nasal, irritação ocular, boca seca, plenitude aural, candidíase oral e espirros. Os sintomas foram classificados em discreto, moderado ou grave. O período de duração e o tratamento adotado foram registrados.

O exame de cortisol, em urina de 24 horas, obedeceu ao protocolo seguinte: na manhã do dia de início da coleta, os pacientes foram instruídos a desprezar a urina da maneira usual sem realizar coleta e anotar o horário. No decorrer de 24 horas, os pacientes foram instruídos a coletar qualquer urina no recipiente e refrigerá-lo enquanto o recipiente não estivesse em uso. Na manhã do dia seguinte após o despertar, os pacientes foram instruídos a recolher a urina matinal (final) no recipiente e encerrar a coleta no horário

anotado. O recipiente foi entregue no laboratório no mesmo dia. Quanto aos exames séricos de ACTH e cortisol, os pacientes foram instruídos a realizá-los entre 6 horas e 10 horas da manhã, sempre que possível.

Para determinar a opacidade do cristalino foi usada a lâmpada de fenda que é um microscópio especial com grande aumento e um dos equipamentos mais utilizados em oftalmologia. Neste exame o oftalmologista utiliza uma luz de intensidade moderada a forte para examinar o olho. O sistema de classificação de opacidade do cristalino utilizado foi o LOCS III.¹⁶¹ As opacidades do cristalino foram classificadas em nuclear, cortical e subcapsular posterior, alterações mais comuns na catarata. Para as nucleares, a opacidade é graduada em uma escala de 0 a 6, dependendo da intensidade; para as corticais e subcapsular posteriores de 1 a 5. O exame do fundo de olho foi realizado para avaliação da morfologia do nervo óptico e o tamanho de sua escavação. Essas características individuais foram comparadas entre o pré- e pós-tratamento.

O Teste de Sobrecarga Hídrica (TSH) foi realizado fazendo uma medição seriada da pressão intraocular com auxílio de um tonômetro de aplanção de Goldmann após a sobrecarga hídrica (ingestão de 1L de água em um intervalo de 5min). Após a primeira medida da pressão intraocular, que foi considerada a PIO basal, o paciente ingeria um 1L de água no intervalo de 5min. Foram feitas novas medidas da pressão intraocular no intervalo de 15min, 30min e 45min após a ingestão da água. A PIO máxima ou pico da PIO (PPIO) é a medida de maior valor encontrada no TSH, podendo ser medida nos 15min, 30min ou 45min após a ingestão da água. A variação ou flutuação

da PIO é a diferença entre a PPIO encontrada no TSH e a PIO basal. A variação da PIO relativa foi calculada dividindo a flutuação da PIO pela PIO basal de cada paciente. A pressão ocular basal, o pico máximo de pressão ocular e sua variação foram comparados antes e após o tratamento.

Os pacientes não utilizaram corticosteroide sistêmico no período que compreende os 30 dias anteriores à sua entrada no estudo e o término do acompanhamento após 12 semanas.

Os participantes alocados para o grupo estudo usaram budesonida em solução nasal de alto volume (1mg/dia) durante 12 semanas. O paciente foi orientado a pingar uma gota de budesonida a 1% em solução glicerinada (fornecida pela pesquisa) em 250mL de soro fisiológico a 0,9%. Após misturar, eram administrados 125mL em cada narina, utilizando uma seringa de 20mL. O paciente foi orientado a lavar o nariz em posição sentada ou em pé, mantendo discreta flexão do pescoço e rotação lateral da cabeça deixando a fossa nasal de entrada da solução em altura mais elevada que a contralateral, para promover uma proporção maior de saída da solução pela fossa nasal contralateral. O paciente foi orientado a manter a boca aberta durante a lavagem nasal e repeti-la duas vezes ao dia. Como resultado, uma dose diária de 1mg de budesonida diluída em 500mL de soro fisiológico a 0,9% foi utilizada. Os pacientes foram orientados a trocar a seringa a cada 5 dias para evitar contaminação.

Os participantes alocados no grupo controle foram orientados da mesma forma que o grupo estudo, porém utilizaram placebo no lugar da

solução de budesonida a 1%. A solução de placebo continha uma solução de glicerina a 100%.

Considerando o SNOT-20 como principal instrumento para determinar o desfecho primário, sua pontuação varia de 0 a 100 pontos. Estudos prévios determinaram a diferença mínima clinicamente importante para o SNOT-20 em 16 pontos, com desvio padrão igual a 18.¹⁵³

Ao estabelecer o poder do estudo em 80%, alfa de 5% e uma perda de seguimento de 10%, o cálculo amostral realizado determinou um total de 56 pacientes, com 28 em cada grupo.

A randomização de pacientes foi realizada por um estatístico mediante de um gerador computadorizado de números aleatórios sem qualquer tipo de restrição. A lista de randomização ficou em posse da farmacêutica responsável e uma cópia lacrada foi guardada em um local seguro por uma pessoa não envolvida com a pesquisa. Os medicamentos da pesquisa, seja placebo (solução de glicerina) ou solução de glicerina com budesonida a 1%, foram numerados sequencialmente de acordo com a lista de randomização e entregues consecutivamente pelos médicos cuidadores aos pacientes que completavam todas as avaliações iniciais. O medicamento e o placebo eram fornecidos em um frasco com conta-gotas de cor branca com o rótulo identificando data de fabricação, validade e numeração. As soluções contidas nos frascos eram indistinguíveis entre os grupos quanto ao odor e transparência do líquido. Os pacientes, cuidadores, assessores de resultado e pesquisadores foram cegos quanto a cada grupo, durante todo o período de coleta de dados.

Os dados foram avaliados para a obtenção das medidas resumo e análise descritiva. Foram criadas as variáveis de ganho absoluto (valor pós-tratamento subtraído do valor pré-tratamento) e ganho relativo (ganho absoluto dividido pelo valor pré-tratamento) das variáveis de desfechos primários e secundários. Os dados do TSH analisados nesse estudo foram: PIO basal, PIO máxima, variação da PIO (PIO máxima – PIO basal) e variação relativa da PIO (PIO máxima – PIO basal / PIO basal).

Foram realizadas análises intragrupo (o mesmo grupo de pacientes era comparado para os momentos pré- e pós-tratamento) e intergrupo (comparação entre os dois grupos de pacientes).

Os testes de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro Wilks, Q-Q Plot e histograma foram usados para avaliar a adesão da distribuição dos valores à curva normal. O teste t-Student ou teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar a pontuação do questionário antes e após o tratamento, dependendo da suposição da normalidade testada. Avaliou-se, a magnitude do efeito do tratamento na qualidade doença-específica. Para comparação entre os tempos em cada grupo foi utilizado o teste t-Student pareado, ou no caso de rejeição da suposição de normalidade, o teste Wilcoxon pareado. Para verificar associação entre variáveis qualitativas usou-se o teste exato de Fisher ou Qui-quadrado. A análise dos dados foi realizada conforme o protocolo e por intenção-de-tratar. O nível de significância adotado foi de 5%. Foram realizadas análises de subgrupo que envolveram pacientes com DREA ou não, e em pacientes em uso de dose de CI menor ou maior igual a 800mcg diários de budesonida.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 População do estudo

Quarenta e cinco pacientes puderam ser avaliados quanto à elegibilidade no período pré-determinado, e depois de excluir aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão, 38 foram randomizados no estudo. Dezoito pacientes foram alocados no grupo nos quais foi administrada solução salina com adição de placebo – Grupo placebo ou Gpla, enquanto vinte pacientes foram alocados no grupo medicado com solução salina com adição de budesonida – Grupo budesonida ou Gbud. A randomização foi planejada para uma quantidade total de 56 pacientes, porém o recrutamento foi interrompido antes que esta quantidade fosse atingida em virtude da dificuldade em captar pacientes. Tal obstáculo foi resultado, sobretudo, do insucesso em se abster do uso de corticosteroides sistêmicos. Desse modo, houve uma pequena assimetria numérica entre os grupos (20 Gbud vs. 18 Gpla).

Trinta e cinco pacientes permaneceram até o final do estudo (20 Gbud vs. 15 Gpla). Três pacientes do grupo de solução salina com adição de placebo interromperam o comparecimento nos seguimentos enquanto no outro grupo não houve perdas (Figura 1). Uma paciente evoluiu com pneumonia enquanto dois pacientes relataram baixa aderência ao tratamento por motivos pessoais.

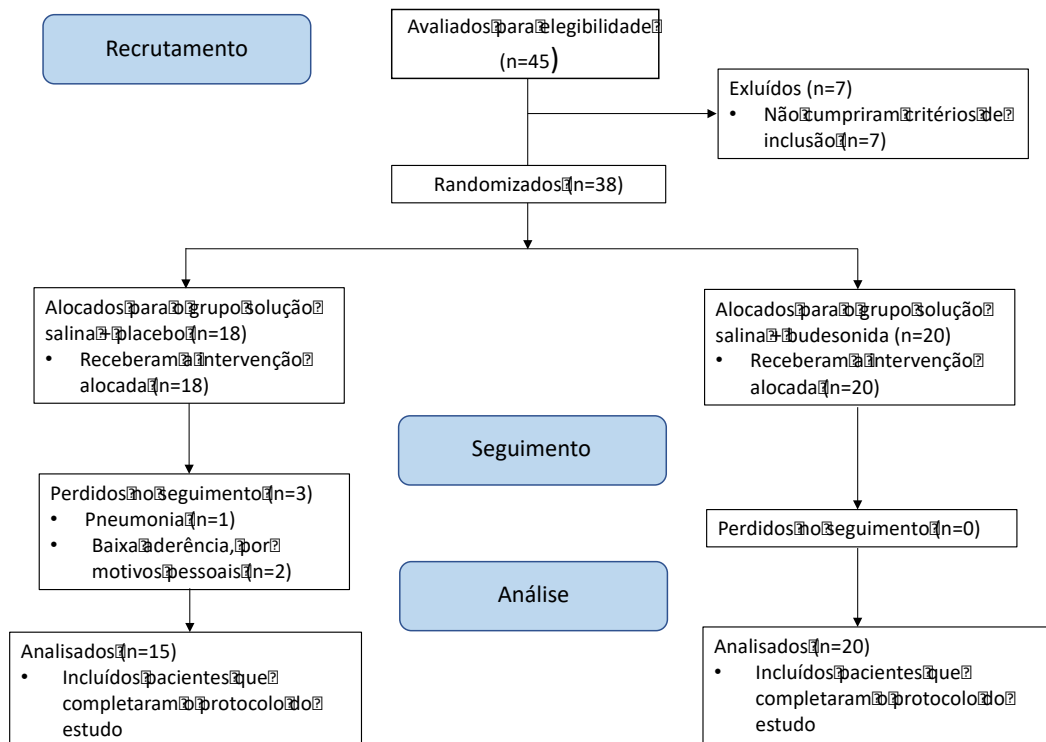


Figura 1 - Fluxograma do estudo

A maioria dos pacientes era do gênero feminino (65,7%) e uma média de idade de 56 anos (mínima 39 anos - máxima 72 anos; DP = $\pm 8,58$ anos). Os pacientes apresentavam alta prevalência (45,7%) de diagnóstico clínico de DREA, baixa pontuação mediana no UPSIT 13 pontos (IQR: 10-23), elevada pontuação mediana no questionário Lund-Kennedy, 8 pontos (IQR: 6-10), e no escore tomográfico Lund-Mackay 18 pontos (IQR: 12-22), bem como nos escores clínicos SNOT uma mediana de 40 pontos (IQR: 20-60), NOSE mediana de 10 pontos (IQR: 5-16), (Tabela 2).

Tabela 2 – Dados demográficos e clínicos iniciais

	Total	Gbud	Gpla	Valor p
Quantidade de participantes	35	20 (57,1%)	15 (42,9%)	
Idade (anos) [†]	56,81 (55,20)	56,56 (56,51)	57,14 (55,05)	0,8457
Gênero (masculino) - n (%)	12/35 (34,3%)	6/20 (30%)	6/15 (40%)	0,7210
Lund-Mackay [†]	17,03 (18)	18,20 (19)	15,47 (17)	0,1306
DREA - n (%)	16/35 (45,7%)	10/20 (50%)	6/15 (40%)	0,7338
Lund-Kennedy [†]	7,79 (8)	7,26 (8)	8,47 (8)	0,2899
SNOT-20 [†]	40,71 (40)	40,5 (43)	41 (38)	0,9535
NOSE [†]	10,14 (10)	9,95 (9)	10,4 (11)	0,8442
UPSIT [†]	15,45 (13)	15,28 (13)	15,67 (13)	0,7347
Cortisol sérico [†]	7,05 (6,4)	7,16 (5,95)	6,91 (6,5)	0,6568
Cortisol urinário [†]	14,89 (11,6)	15,02 (11,35)	14,71 (11,6)	0,7051
Dose CI [†] (mcg)	772,86 (800)	720 (800)	843,33 (800)	0,5869
Passado de sinusectomia – n (%)	31/35 (88,6%)	19/20 (95%)	12/15 (80%)	0,2924
Quantidade de cirurgias prévias ^{# †}	1,40 (1)	1,30 (1)	1,53 (1)	0,6808
Quantidade de cirurgias prévias* [†]	1,53 (1)	1,37 (1)	1,77 (1)	0,3234

Gbud: grupo budesonida; Gpla: grupo placebo; [†] média (mediana); #: considerando todos pacientes; *: considerando apenas quem já operou alguma vez; Lund-Mackay: estadiamento endoscópico; DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina; SNOT: *Sino-Nasal Outcome Test*; NOSE: *Nasal Obstruction Symptom Evaluation*; UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; %: por cento.

Trinta pacientes usavam budesonida inalatória e cinco pacientes outros tipos de corticosteroides inalatórios. A dose mediana diária de corticosteroide inalatório era de 800mcg de budesonida. A mediana do cortisol sérico, 6,4 (IQR: 5,1-8,7), encontrava-se abaixo do nível de referência do laboratório do laboratório central do HCFMUSP, valor de referência estava entre 6,7µg e 22,6µg, ao mesmo tempo que o cortisol urinário, mediana de 11,6 (IQR: 8,6-17,5), estava de acordo com os níveis normais. Trinta e um pacientes já

possuíam história de sinusectomia prévia, feita há, no mínimo, seis meses antes de participar do presente estudo. (Tabela 2).

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes antes da intervenção referentes aos dados demográficos e clínicos disponíveis.

5.2 Resultados de qualidade de vida e olfato

O teste SNOT-20 mostrou haver uma redução importante no Gbud (mediana -15 pontos; IQR: -29,5 a 0,5; $p=0,0072$) e no Gpla (mediana: -5 pontos; IQR: -21,0 a -0,5; $p=0,0231$) entre os momentos pré- e pós-tratamento (Tabela 3). Não houve diferença significativa na melhora do score do SNOT-20 entre os grupos Gbud e Gpla ($p=0,7546$) (Figura 2).

Tabela 3 - Análise de resultados dos grupos de estudo no início e após 3 meses de tratamento

	Pré-tratamento		Pós-tratamento		Valor p
	Gbud	Gpla	Gbud	Gpla	
SNOT-20	43 (13,50-64,50)	38 (26-52,50)	27 (8,50-41,50)	25 (13,00-41,00)	0,7546
NOSE	9 (4,50-16,50)	11 (5,50-15,50)	4 (2,00-7,00)	7 (5,00-14,00)	0,0593
Lund-Kennedy	8 (6,00-9,00)	8 (5,50-11,50)	6 (4,00-7,50)	7 (3,00-10,00)	0,6395
UPSIT	13 (10,00-17,00)	13 (8,00-24,00)	14 (10,00-16,50)	14 (12-18,50)	0,1425
PIO máx.	15 (13,50-18,00)	15 (13,00-18,00)	16,00 (13,00-16,50)	15 (13,00-16,00)	0,3819
Cortisol sérico	5,95 (5,25-8,85)	6,50 (5,40-8,55)	8,30 (5,80-12,10)	8,50 (5,50-10,50)	0,8823
Cortisol urinário	11,35 (7,30-18,60)	11,60 (9,85-15,70)	10,80 (8,20-17,40)	10,75 (9,10-18,60)	0,8495
ACTH	12 (7,00-33,80)	30,10 (17,60-37,50)	22,05 (8,40-38,85)	21,30 (14,90-24,50)	0,5869

Gbud: grupo budesonida; Gpla: grupo placebo; Variáveis apresentadas em mediana (intervalo interquartil); Valor de p para o ganho relativo para o SNOT, NOSE, L-K, UPSIT, cortisol sérico e cortisol urinário; Valor de p para diferença entre a PIO máxima entre os grupos; Valor de p para análise entre os grupos do ACTH pós tratamento; Lund-Kennedy: estadiamento endoscópico; SNOT: *Sino-Nasal Outcome Test*; NOSE: *Nasal Obstruction Symptom Evaluation*; UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test*;

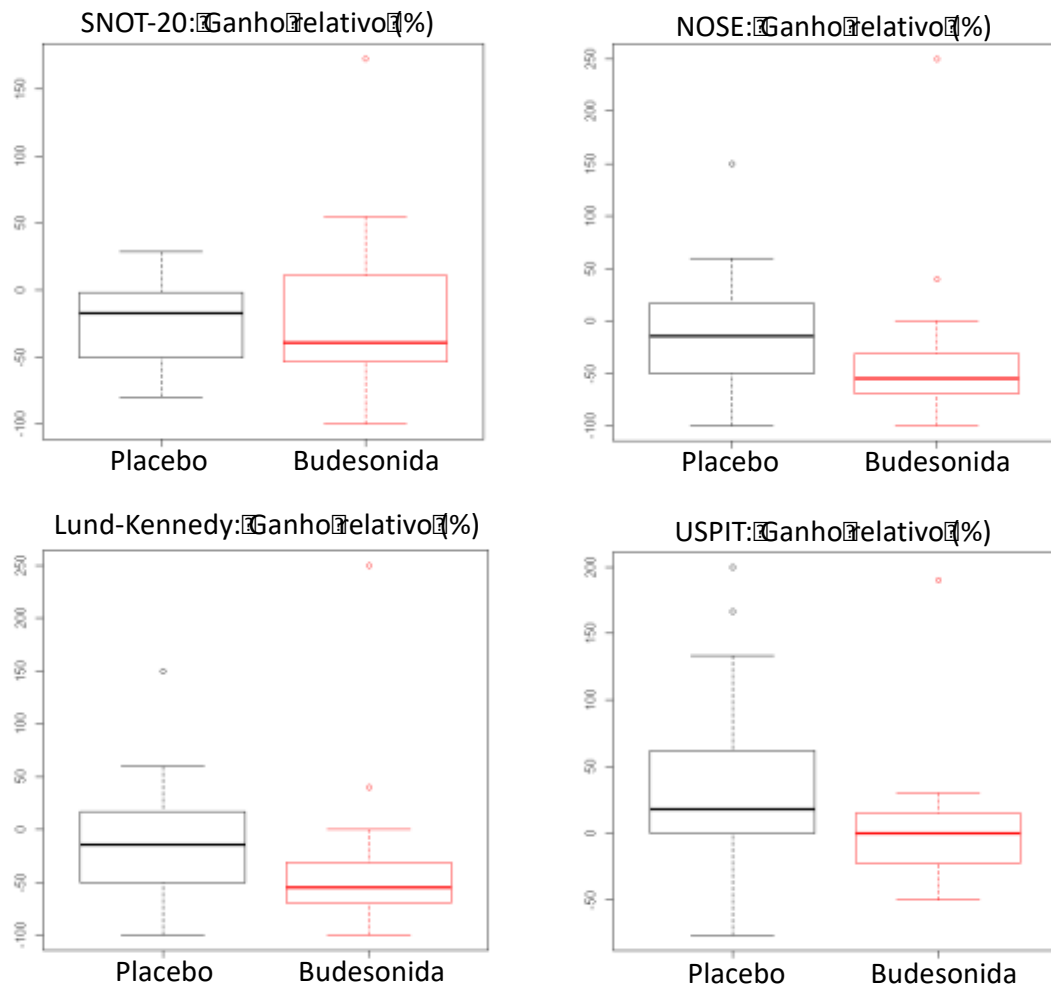


Figura 2 - Ganho relativo do escores SNOT, NOSE, Lund-Kennedy e UPSIT entre a linha de base e após 3 meses de tratamento

O teste NOSE apresentou uma redução significativa para o Gbud (mediana: -4 pontos; IQR: -9,0 a -0,5; $p=0,0035$) e uma atenuação discreta no Gpla (mediana: -1 ponto; IQR: -4,5 a 1,0; $p=0,129$) entre os momentos pré- e pós-tratamento (Tabela 3). Comparando a evolução do NOSE entre os grupos Gbud e Gpla, nota-se uma diferença com tendência à significância estatística ($p=0,0593$), Gbud (mediana: -55%; IQR: -69,2 a -31,2) e Gpla (mediana: -14,24; IQR: -50,0 a 16,6) (Figura 2).

O estadiamento endoscópico Lund-Kennedy apresentou uma redução no Gbud (mediana: -2 pontos; IQR: -2,0 a 1,0; $p=0,0469$) e no Gpla (mediana: -1,5 ponto; IQR: -3,0 a 0,0; $p=0,1085$) entre os momentos pré- e pós-tratamento (Tabela 3). Não houve diferença significativa entre os grupos Gbud e Gpla ($p=0,6395$) (Figura 2).

O UPSIT não apresentou alterações significativas no Gbud (mediana: 0 ponto; IQR: -4,0 a 2,0; $p=0,2841$) ou no Gpla (mediana: -2 pontos; IQR: 0,0 a 6,5; $p=0,2841$) entre os momentos pré- e pós-tratamento (Tabela 3). Não houve diferença significativa entre os grupos Gbud e Gpla ($p=0,1425$) (Figura 2).

A análise do subgrupo de pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) que envolveu 10 pessoas do Gbud e seis pessoas do Gpla, mostrou maior impacto na redução absoluta ($p=0,0047$) e relativa ($p=0,0030$) da pontuação obtida pelo teste NOSE no Gbud quando comparado ao Gpla. Quanto ao teste SNOT, também foi observada uma redução maior no Gbud quando comparado com o Gpla com uma tendência à significância estatística ($p=0,0559$). Por outro lado, não foram observadas diferenças significativas nas pontuações do escore endoscópico, UPSIT, e níveis de cortisol sérico e urinário.

A análise do subgrupo de 24 indivíduos de pacientes que usavam CI na dosagem ≥ 800 mcg/dia, 14 pessoas do Gbud e 10 pessoas do Gpla, não mostrou diferenças entre os grupos quanto às variáveis SNOT, NOSE, UPSIT, escore endoscópico, cortisol sérico e urinário.

No início do presente estudo o cortisol sérico estava abaixo dos níveis de normalidade em 57,1% dos 35 pacientes e em 40% dos pacientes ao final dos 3 meses de tratamento. Quanto a distribuição em cada grupo, 60% do Gbud apresentou níveis de cortisol abaixo do normal antes do tratamento e 45% após enquanto no Gpla a frequência foi de 53% e de 33%, respectivamente. Os níveis séricos de albumina, globulina e ACTH, e os níveis de cortisol urinário encontravam-se dentro dos limites de normalidade durante todo o estudo para ambos os grupos. Análises intragrupo e intergrupo mostraram ausência de diferença significativa quanto aos níveis de ACTH, cortisol sérico e urinário (Tabela 3).

Foi observada uma prevalência de 28,5% de efeitos colaterais de intensidade discreta, sem diferença significativa entre os grupos Gbud e Gpla. Os mais frequentes foram a hiposmia, cefaleia, plenitude aural e irritação ocular (Tabela 4). Não foram observados efeitos adversos de intensidade moderada ou grave. Foram prescritos sintomáticos ou realizada nova orientação sobre a técnica de administração do medicamento para controle do efeito colateral. Nenhum paciente interrompeu o tratamento.

Tabela 4 - Frequência de efeitos adversos por grupo

	Gbud (n=20)	Gpla (n=15)
Geral	5/20 (25%)	5/15 (33%)
Hiposmia	1/20 (5%)	2/15 (13%)
Irritação ocular	2/20 (10%)	0/15 (0%)
Cefaléia	1/20 (5%)	1/15 (6%)
Plenitude aural	2/20 (10%)	0/15 (0%)
Sangramento nasal	0/20 (0%)	1/15 (6%)
Ressecamento nasal	0/20 (0%)	2/15 (13%)

Gbud: grupo budesonida; Gpla: grupo placebo; n: quantidade de pacientes; %: por cento

O nível de satisfação subjetiva com o tratamento foi de 78,9% para o Gbud e de 64,3% para o Gpla. Não houve diferença significativa entre os grupos Gbud e Gpla (Tabela 5).

Tabela 5 - Satisfação com o tratamento e efeitos colaterais segundo o grupo de tratamento

	Todos	Gbud	Gpla	Valor p
Satisfação com o tratamento - n (%)				
Satisfeito	24/33 (72,7%)	15/19 (78,9%)	9/14 (64,3%)	0,733
Nem satisfeito nem insatisfeito	5/33 (15,2%)	2/19 (10,5%)	3/14 (21,4%)	
Insatisfeito	4/33 (12,1%)	2/19 (10,5%)	2/14 (14,3%)	
Efeitos colaterais - n (%)	10/35 (28,5%)	5/20 (25%)	5/15 (33%)	0,1633

Gbud: grupo budesonida; Gpla: grupo placebo; n: quantidade de pacientes; %: por cento

5.3 Resultados oculares

5.3.1 Dados iniciais

Os resultados do teste de sobrecarga hídrica pré-tratamento não foram diferentes entre os grupos. A PIO basal média pré-tratamento foi de 13,10mmHg no Gbud e 13,37mmHg no Gpla ($p=0,7968$). A PIO máxima média pré-tratamento foi de 15,40mmHg no Gbud e 15,70mmHg no Gpla ($p=0,8205$). A média da variação da PIO foi de 2,30 no Gbud e 2,33 no Gpla ($p=0,7463$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Dados pré-tratamento. Comparação entre os grupos Gbud e Gpla

Variável	Grupo	Média	DP	Mínimo	Máximo	Valor p
PIO MÁX TSH pré-	Gbud	15,40	4,34	6	24	0,8205
	Gpla	15,70	2,98	10	22	
PIO BASE pré-	Gbud	13,10	3,30	6	20	0,7968
	Gpla	13,37	2,36	10	18	
Variação da PIO pré-	Gbud	2,30	1,52	0	6	0,7463
	Gpla	2,33	1,21	0	5	
Variação da PIO relativa pré- (%)	Gbud	16,93	9,95	0	40	0,7708
	Gpla	17,46	8,92	0	33,33	

DP: desvio-padrão; PIO: pressão intraocular; TSH: teste de sobrecarga hídrica; pré: pré-tratamento; Gbud: grupo budesonida em solução salina de alto volume; Gpla: grupo placebo em solução salina de alto volume; %: por cento.

5.3.2 Evolução intragrupos

No grupo placebo, ao serem comparados os resultados do TSH pré- e pós-tratamento observou-se ausência de diferença clínica ou estatisticamente significativa nas medidas seguintes: PIO basal ($p=0,2880$), PIO máxima ($p=0,1722$) e variação da PIO ($p=0,6746$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Dados do grupo Gpla. Comparação entre as médias pré- e pós-tratamento

Variável	N	Média	Diferença	Valor p
PIO BASE pré-	30	13,37	-0,77	0,288
pós-	30	12,60		
PIO MÁX TSH pré-	30	15,70	-0,90	0,1722
pós-	30	14,80		
Variação PIO pré-	30	2,33	-0,13	0,6746
pós-	30	2,20		
Variação PIO relativa pré- (%)	30	17,46	1,43	0,8288
pós- (%)	30	18,89		

Gpla: grupo placebo - solução salina de alto volume; N: quantidade de olhos; PIO: pressão intraocular; TSH: teste de sobrecarga hídrica; pré: pré-tratamento; pós: pós-tratamento; MÁX: máxima; %: por cento

No Gbud, ao comparar os resultados do TSH pré- e pós-tratamento observou-se que no Gbud ocorreu uma diminuição de -0,73mmHg da PIO basal média ($p=0,0128$), ausência de diferença significativa da PIO máxima ($p=0,8586$), aumento na variação da PIO absoluta em +0,65mmHg ($p=0,0387$) e na variação da PIO relativa +8,62% ($p=0,0057$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Dados do Gbud. Comparação entre as médias pré- e pós-tratamento

Variável	N	Média	Diferença	Valor p
PIO BASAL pré-	40	13,10		
pós-	40	12,38	-0,73	0,0128
PIO MÁX TSH pré-	40	15,40		
pós-	40	15,33	-0,08	0,8586
Variação PIO pré-	40	2,30		
pós-	40	2,95	0,65	0,0387
Variação PIO relativa				
pré- (%)	40	16,93		
pós- (%)	40	25,55	8,62	0,0057

Gbud: grupo budesonida - solução salina de alto volume; N: quantidade de olhos; PIO: pressão intraocular; TSH: teste de sobrecarga hídrica; pré-: pré-tratamento; pós-: pós-tratamento; MAX: máxima; %: por cento

Um gráfico de dispersão Bland-Altman mostra a concordância dos valores do teste de sobrecarga hídrica nos momentos pré- e pós-tratamento em cada grupo quanto a PIO máxima e flutuação da PIO (Figura 3).

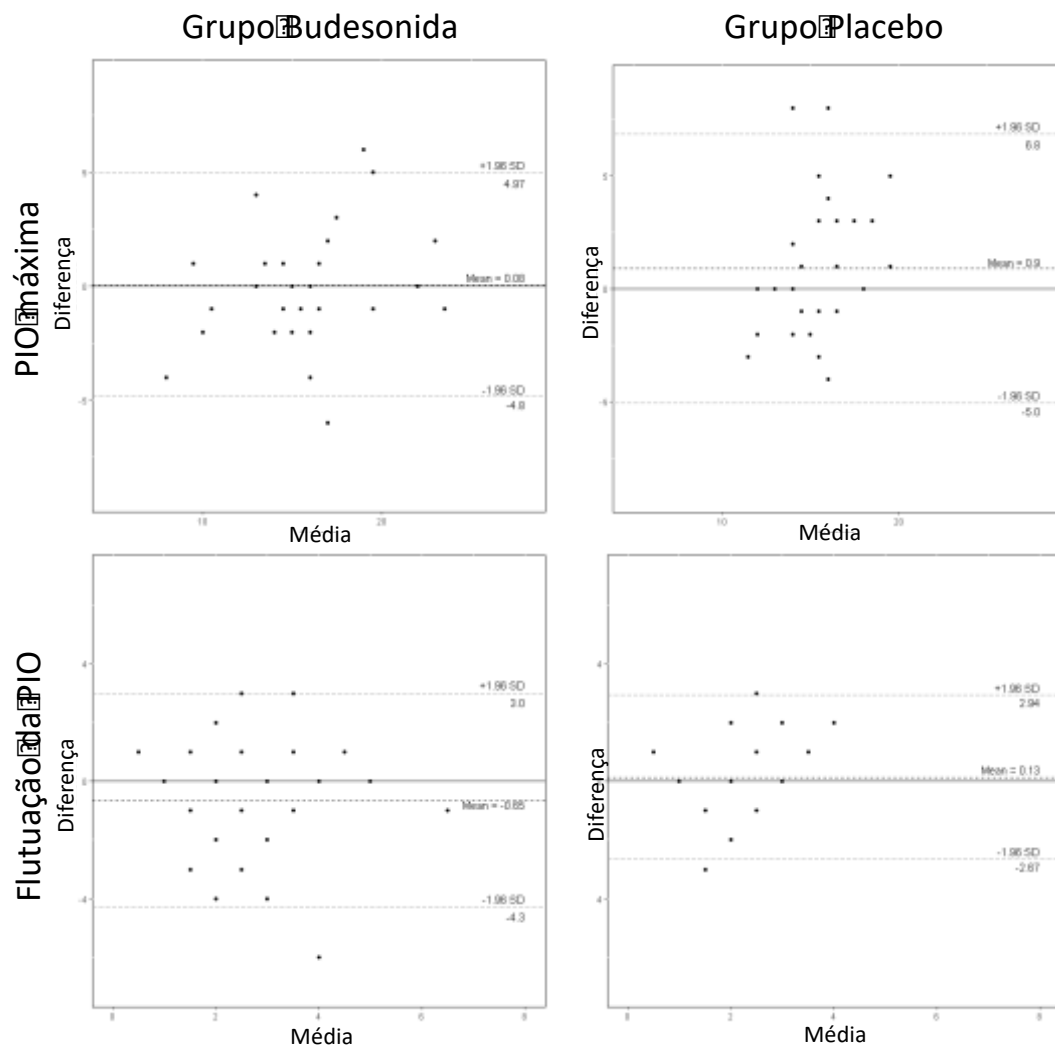


Figura 3 - Gráfico de Bland-Altman que compara a concordância intragrupo da PIO máxima e flutuação da PIO entre o início e após 3 meses de tratamento

5.3.3 Evolução intergrupo

A comparação entre os dois grupos no pós-tratamento mostrou ausência de diferença significativa para a PIO basal média (Gbud = 12,38mmHg vs. Gpla = 12,60mmHg; $p=0,6973$) e para a PIO máxima média (Gbud = 15,33 vs. Gpla = 14,80 mmHg; $p=0,5690$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Dados pós-tratamento. Comparação entre os grupos Gbud e Gpla

Variável	Grupo	Média	DP	Mínimo	Máximo	Valor p
PIO MÁX TSH pós-	Gbud	15,33	3,61	9	24	0,5690
	Gpla	14,80	2,11	10	19	
PIO BASAL pós-	Gbud	12,38	3,09	6	18	0,6973
	Gpla	12,60	2,46	8	17	
Amplitude PIO pós-	Gbud	2,95	1,45	0	7	0,0161
	Gpla	2,20	0,89	0	3	
Amplitude PIO relativa pós- (%)	Gbud	25,55	15,56	0	83,33	0,0947
	Gpla	18,89	9,38	0	33,33	

DP: desvio-padrão; PIO: pressão intraocular; TSH: teste de sobrecarga hídrica; pós: pós-tratamento; MAX: máxima; Gbud: grupo budesonida - solução salina de alto volume; Gpla: grupo placebo - solução salina de alto volume; %: por cento.

A média da variação da PIO pós-tratamento no Gbud foi de 2,95 e de 2,20 no Gpla, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,0161$). Isso demonstra que o Gbud teve uma flutuação maior da PIO quando comparada com a do Gpla. Entretanto, quando a variação relativa da PIO foi analisada, medida que é corrigida pelo valor da PIO basal, a diferença não foi significativa ($p=0,0947$) (Tabela 9).

5.3.4 Avaliação do nervo óptico e catarata

Em ambos os grupos não foram detectadas alterações significativas quanto a escavação do nervo óptico ou mudanças na opacidade do cristalino durante todo o estudo.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo cego, placebo-controlado sobre a eficácia da lavagem nasal com budesonida em solução salina de alto volume em pacientes com RSCcPN e asma brônquica, e não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a melhora da qualidade de vida doença-específica ao ser aplicado o questionário SNOT-20 ($p=0,7546$). Entretanto, o Gbud mostrou uma maior redução da obstrução nasal (NOSE), comparado ao Gpla, com significância clínica e uma tendência a significância estatística ($p=0,0593$) que poderia ter sido evidenciada caso houvesse um maior tempo para recrutamento, que permitisse um maior tamanho amostral. Houve uma diminuição relativa de pontuação no NOSE, cerca de quatro vezes maior que o Gpla, o que denota o efeito significativo da budesonida sobre a principal queixa dos pacientes com RSCcPN.

A lavagem nasal com soro fisiológico já foi utilizada como controle em estudos prévios, para avaliação da solução salina em alto volume com adição de budesonida, porém a solução salina fisiológica não pode ser considerada como placebo e possui diversos efeitos fisiológicos comprovados, como: (a) remoção ou redução de mediadores inflamatórios como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e proteína básica principal dos eosinófilos; (b) efeito direto de limpeza porquanto age como um diluidor da concentração do

alérgeno e o direciona para fora da cavidade nasal;^{132,133} (c) melhora a função mucociliar;¹³⁴ (d) melhora a patência nasal.

A efetividade da irrigação nasal salina, como tratamento adjunto na terapêutica da rinosinusite crônica, tem suporte em trabalhos com evidência científica consistente.^{136,137} Estudos prévios avaliaram o efeito da irrigação nasal com budesonida em pacientes com RSC.^{12,41,151,162} Entretanto, não há consenso quanto a dose de budesonida, volume da solução salina, frequência da irrigação, análise retrospectiva ou prospectiva, comparação com grupo controle ou não, e subgrupo de RSC mais beneficiado.

Rawal et al. (2015)¹³ realizaram um ECR simples cego com 45 pacientes portadores de RSCcPN no pós-operatório recente, comparando o tratamento com o da irrigação salina com adição de budesonida 0,5mg/dia versus irrigação salina normal. Os pacientes de ambos os grupos apresentaram melhora na qualidade de vida doença-específica avaliada por três questionários: Sino-Nasal Outcomes Test (SNOT-22), the Rhinosinusitis Outcomes Measurement Test e Rhinosinusitis Disability Index. Contudo, não referiram diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Considerando que a dose retida quando o medicamento é adicionado ao soro na lavagem nasal de alto volume é de cerca de 3% em cavidades pós-operatórias¹⁴⁵, a dose absorvida pode ser menor que a dose de *spray* nasal, portanto a quantidade de budesonida de 0,5mg/dia pode ter sido insuficiente. Além disso, analisar pacientes no pós-operatório recente torna as taxas de sucesso da medicação tópica difíceis de diferenciar dos efeitos da própria

cirurgia.¹⁰ O efeito confundidor da cirurgia pode ser ainda mais impactante no sintoma de obstrução nasal.

Os resultados obtidos no presente estudo mostraram que, em uma análise restrita dos pacientes com DREA usuários de budesonida, obtiveram melhora clínica e estatisticamente significativa para o sintoma de obstrução nasal aferida por meio do NOSE quando comparados com os resultados obtidos no Gpla. Esses resultados estão de acordo com estudos prévios que mostraram resultados mais expressivos da BAV na RSC eosinofílica^{8,10} e DREA⁸. É importante notar que os dois estudos prospectivos controlados que envolveram o uso de irrigação nasal de alto volume com altas doses de corticosteroides não aplicaram um questionário específico para obstrução nasal.^{12,13} A falta de um questionário específico e o fator confundidor da cirurgia podem ter contribuído para que o impacto da BAV sobre a obstrução nasal não tenha sido observado.

Em estudos prévios não controlados ou com controle retrospectivo, foi observada uma melhora no estadiamento endoscópico com o uso da BAV, assim como o seu uso no pós-operatório de sinusectomia versus pré-operatório^{8,10} bem como na RSC de difícil tratamento^{11,163}. Já estudos prospectivos controlados não mostraram benefícios desse tratamento quando comparado com a lavagem nasal com solução salina fisiológica.^{12,13}

Kang et al. (2017)¹⁶³, em um estudo prospectivo não controlado envolvendo 12 pacientes com RSCcPN de difícil tratamento e asma, tratados por 6 meses com BAV 1mg/dia, observaram melhora clínica e endoscópica,

por meio de SNOT-22 e Lund-Kennedy respectivamente, além de diminuição do uso de corticosteroides orais entre os pacientes.

O UPSIT não apresentou alterações significativas intragrupo (mediana da diferença segundo o tempo, BAV 0,0; IQR:-4,0 a 2,0 vs. PLA 2,0; IQR: 0,0 a 6,5) ou intergrupo ($p=0,142$), em conformidade com os resultados do estudo de Rawal et al. (2015).¹³

A disfunção olfativa é uma característica importante da RSCcPN e tem sido relatada uma prevalência de 83-91%.¹⁶⁴ Além disso, é bem estabelecido que a gravidade da disfunção olfativa é maior em pacientes com RSCcPN em comparação com pacientes com RSCsPN, e que pacientes com pólipos apresentam maior risco de hiposmia e anosmia com uma *odds ratio* de 2,4 e 13,2, respectivamente.^{164,165}

Gudziol et al. (2017)¹⁶⁶ referiram pior função olfatória por meio de avaliação pelo teste Sniffin' Sticks em pacientes com RSCcPN e DREA quando comparados com pacientes com RSCcPN e tolerantes à aspirina. Os resultados do presente estudo corroboram com os achados que apresentam menor pontuação do UPSIT em pacientes portadores de DREA.

Litvack et al. (2008)¹⁶⁴ observaram que a idade ≥ 65 anos, polipose nasal, asma e tabagismo estão associados com a disfunção olfativa em pacientes com RSC. Além disso, tem sido constatado que em pacientes com polipose nasal, a asma tem um impacto adicional no olfato.³⁰

Durante todo o estudo houve prevalência elevada da supressão adrenal, identificada por baixos níveis de cortisol sérico em ambos grupos

analisados. Não houve diferença significativa entre os grupos Gbud e Gpla. Soudry et al. (2016)¹⁵² encontraram 23% de supressão adrenal após teste de estimulação com ACTH em pacientes tratados durante 22 meses com 0,5mg/dia a 1mg/dia de BAV. A supressão adrenal foi mais frequente naqueles pacientes que usaram concomitantemente a BAV com corticosteroide tópico nasal ou oral inalatório. Smith et al. (2016)¹⁴ referiram 54% de níveis baixos ou não diagnósticos de cortisol sérico. Após teste de estimulação com ACTH foi diagnosticada ausência de supressão do eixo HPA. Sessenta e dois por cento dos pacientes usavam CI.

O presente estudo mostrou que um porcentual significativo dos pacientes com RSCcPN de difícil controle e asma brônquica têm nível de cortisol sérico abaixo do normal, independentemente do uso de corticosteroides tópicos nasais de alta dosagem. Nenhum paciente apresentou sintomas de insuficiência adrenal crônica ou história prévia de insuficiência adrenal aguda. Os níveis de ACTH e cortisol urinário não se alteraram durante todo o estudo.

Quanto aos resultados oftalmológicos, a média da PIO, basal e máxima, não variaram significativamente nos dois grupos Gbud e Gpla estudados. A PIO máxima, ou pico da PIO, é o maior valor da PIO encontrado no TSH, e é um indicador de progressão de glaucoma melhor do que a PIO medida em horário esporádico (PIO basal).⁵⁷⁻⁵⁹

Além disso, ao analisar essas variáveis em cada grupo separadamente, não foi encontrado aumento significativo tanto da PIO máxima, quanto da PIO basal no período do pré- e pós-tratamento. No grupo

Gbud foi observada uma diminuição da PIO basal, porém sem relevância clínica, pois a mesma é medida em horários esporádicos, e também pode ser determinada em momento de PIO mínima ou máxima do ciclo circadiano do paciente.

Além do pico da PIO, outro fator importante na progressão do glaucoma, é a flutuação da PIO ao longo do dia. O TSH, porém, pode não ser capaz de determinar a flutuação circadiana da PIO, pois se o teste for, por exemplo, realizado no mesmo horário em que ocorre o pico diurno no paciente, praticamente não existirá variação na medida aferida. Isso foi confirmado em estudos prévios que mostram que a flutuação não é um parâmetro reproduzível ao exame TSH.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

Alguns estudos, entretanto, mostraram que a variação da PIO no TSH foi considerada como fator de risco para a progressão de defeitos de campo visual no glaucoma⁶⁸ e, por esse motivo, foi analisada na presente pesquisa.

Apesar da média da variação da PIO ter diferido entre os grupos, no pós-tratamento, com maior aumento no grupo Gbud quando comparado com a do grupo Gpla, a análise da variação da PIO relativa não confirmou esse achado. A flutuação da PIO no grupo Gbud aumentou significativamente entre o pré- e o pós-tratamento. Entretanto, esse aumento fundamenta-se na diminuição significativa da PIO basal e não no aumento da PIO máxima no grupo Gbud. Portanto, esse aumento da variação da PIO no grupo Gbud pode ser considerado como sem relevância clínica, porque resultou de uma diminuição da PIO basal. Ademais, a flutuação da PIO foi considerada como um parâmetro pouco reproduzível no TSH.¹⁶⁹

O tamanho amostral do estudo em questão pode ter sido insuficiente para revelar as diferenças entre os grupos, especialmente, quanto ao impacto do tratamento na melhora da obstrução nasal evidenciado pela pontuação do NOSE.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- A lavagem nasal com budesonida em alto volume de solução salina na rinosinusite crônica com polipose nasossinusal de difícil controle e asma brônquica não mostrou ser eficaz na melhora da qualidade de vida doença-específica para rinosinusite (SNOT-20) quando comparada ao placebo, mas uma tendência para melhora significativa da obstrução nasal (NOSE) foi observada;
- Não foram observadas diferenças quanto ao estadiamento endoscópico (Lund-Kennedy), olfato (UPSIT) e risco de surgimento de catarata ou glaucoma (TSH);
- Foi observada uma frequência significativa de baixos níveis de cortisol sérico em ambos os grupos de tratamento, sem diferença de risco ao compará-los. Os níveis de ACTH sérico e cortisol urinário encontravam-se dentro dos limites de normalidade durante todo o estudo;
- Os pacientes com DREA apresentaram maior redução da obstrução nasal e uma tendência para melhora significativa da qualidade de vida doença-específica com o uso de BAV. A presença de DREA e o uso de doses elevadas de corticosteroides inalatórios não influenciou as demais variáveis analisadas.

ANEXOS

ANEXO A

QUESTIONÁRIO SNOT – 20p



Grupo de Rinologia do Hospital das Clínicas da USP

Nome: _____ Sexo: _____

RGHC: _____ Idade: _____ Telefone: (____) _____ - _____

AVALIAÇÃO DE RESULTADOS NASOSSINUSAIS. (SNOT-20)

Você encontrará abaixo uma lista de sintomas e conseqüências sociais e emocionais da sua rinossinusite. Gostaríamos de saber mais sobre estes problemas e pedimos que respondesse às seguintes perguntas da melhor maneira possível. Não há respostas certas ou erradas e somente você pode nos dar essas informações. Por gentileza, dê uma nota para seus problemas conforme se apresentaram nas duas últimas semanas. Obrigado por sua participação. Caso tenha alguma dúvida, peça a nossa ajuda imediatamente.

1. Considerando a gravidade do problema, quando aparece e a freqüência com que acontece; dê uma nota para cada item abaixo de acordo com o grau de intensidade do problema. Faça um círculo ao redor do número que corresponde ao que você sente. Use a escala ao lado: →

	Nenhum problema	Problema muito pequeno	Problema pequeno	Problema moderado	Problema sério	Pior problema possível	5 itens mais importantes
1. Necessidade de assoar o nariz	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
2. Espirros	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
3. Nariz escorrendo	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
4. Tosse	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
5. Secreção nasal escorrendo para garganta	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
6. Secreção nasal grossa	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
7. Ouvido tampado	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
8. Tontura	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
9. Dor de Ouvido	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
10. Dor/ pressão na face	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
11. Dificuldade de pegar no sono	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
12. Acordar durante a noite	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
13. Falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
14. Acordar cansado	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
15. Fadiga	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
16. Produtividade diminuída	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
17. Concentração reduzida	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
18. Frustrado / Inquieto/ Irritado	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
19. Triste	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
20. Envergonhado com a doença	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>

2. Favor marcar os itens mais importantes que estão prejudicando sua saúde (máximo de 5 itens) _____ ↑

Fonte: Bezerra TFP, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de M Pilan RR, Abdo TRT, de Rezende Pinna F, de Melo Padua FG, Voegels RL. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. Int J Otolaryngol. 2011;2011:306529.

ANEXO B

QUESTIONÁRIO NOSE



Grupo de Rinologia do Hospital das Clínicas da USP

Nome: _____ Sexo: ____ Idade: ____

RGHC: _____ Telefone: (____) _____ - _____

Instrumento para Avaliação dos Sintomas da Obstrução Nasal NOSE

→ Ao paciente: Pedimos que nos ajude a compreender melhor o impacto da obstrução nasal em sua qualidade de vida.
Por favor, dê suas respostas a esta pesquisa. Obrigado!

Durante o último mês qual foi a intensidade em que as situações abaixo foram um problema para você?

Faça um círculo na resposta mais correta

	Não é um problema	Problema muito pequeno	Problema moderado	Problema razoavelmente grave	Problema grave
1. Congestão nasal ou sensação de nariz cheio	0	1	2	3	4
2. Bloqueio ou obstrução nasal	0	1	2	3	4
3. Dificuldade para respirar pelo nariz	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Incapaz de respirar o suficiente pelo nariz durante exercício ou esforço	0	1	2	3	4

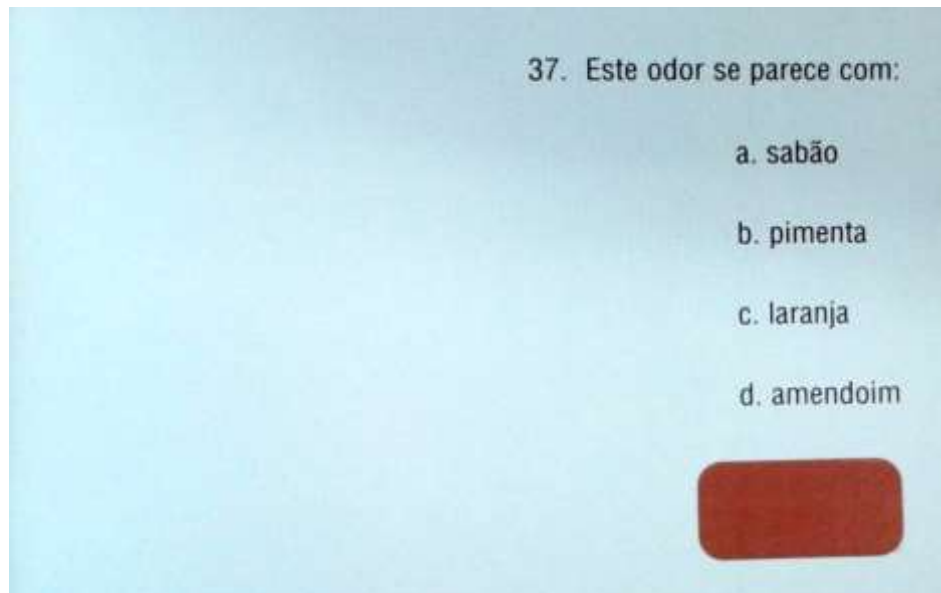
Fonte: Bezerra TFP, Padua FGM, Pilan RRM, Stewart MG, Voegels RL. Cross-cultural adaptation and validation of a quality of life questionnaire: the Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. *Rhinology*. 2011;49(2):227–31.

ANEXO C

TESTE DE IDENTIFICAÇÃO DE OLFATO



University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT - em português)



Modelo de página do University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT - em português)

Fonte: Fornazieri MA. Validação do teste de identificação do olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) para brasileiros [tese]. 2013. Faculdade de Medicina da USP.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang DY, Wormald PJ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012; Suppl. 23:1-298.
2. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, Perez-Novo C, Bachert C, Voegels RL. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50(2):129–38.
3. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004;18(1):15–21.
4. Dubin MG, Liu C, Lin SY, Senior BA. American Rhinologic Society member survey on “maximal medical therapy” for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21(4):483–8.
5. Cope D, Bova R. Steroids in Otolaryngology. *Laryngoscope*. 2008;118(9):1556–60.
6. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011991.
7. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53.
8. Jang DW, Lachanas VA, Segel J, Kountakis SE. Budesonide nasal irrigations in the postoperative management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(9):708–11.
9. Kanowitz SJ, Batra PS, Citardi MJ. Topical budesonide via mucosal atomization device in refractory postoperative chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(1):131–6.
10. Snidvongs K, Pratt E, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Corticosteroid nasal irrigations after endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2(5):415–21.
11. Kosugi EM, Moussalem GF, Simões JC, Souza R de P e SF de, Chen VG, Saraceni Neto P, Mendes Neto JA. Topical therapy with high-volume budesonide nasal irrigations in difficult-to-treat chronic rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(2):191–7.
12. Rotenberg BW, Zhang I, Arra I, Payton KB. Postoperative care for Samter’s triad patients undergoing endoscopic sinus surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2702–5.
13. Rawal RB, Deal AM, Ebert CS, Dhandha VH, Mitchell CA, Hang AX, Gore MR, Senior BA, Zanation AM. Post-operative budesonide irrigations for patients with polyposis: a blinded, randomized controlled trial. *Rhinology*. 2015;53(3):227–234.

14. Smith KA, French G, Mechor B, Rudmik L. Safety of long-term high-volume sinonasal budesonide irrigations for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):228–32.
15. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106(12):2301–6.
16. Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness. *Am J Rhinol.* 2007;21(1):19–26.
17. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol.* abril de 2016;6(4):373–7.
18. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Tripathi-Peters A, Grammer LC, Schleimer RT, Kern RC. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(2):145–8.
19. Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, Calhoun WJ, Erzurum S, Gaston B, Israel E, Curran-Everett D, Wenzel SE. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1280–8.
20. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, Mahdavinia M, Grammer LC, Hulse KE, Kern RC, Avila P, Schleimer RP. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061-1070
21. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(3):177–80.
22. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: A meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(7):828–35.
23. Chang JE, White A, Simon RA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: burden of disease. *Allergy asthma Proc.* 2012;33(2):117–21.
24. Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, Naidoo Y, Wormald P-J. Outcomes of modified endoscopic Lothrop in aspirin-exacerbated respiratory disease with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(8):820–5.
25. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? *Laryngoscope.* 2008;118(7):1282–6.

26. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120(3):162–6.
27. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351(9111):1225–32.
28. Macedo SEC, Menezes AMB, Knorst M, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Olinto MTA, Fiss E. [Risk factors for asthma in adults in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. abril de 2007;23(4):863–74.
29. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(3):187–90.
30. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Association of severity of chronic rhinosinusitis with degree of comorbid asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(6):651–4.
31. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1229–35.
32. Ek A, Middelveld RJM, Bertilsson H, Bjerg A, Ekerljung L, Malinovsky A, Stjärne P, Larsson K, Dahlén SE, Janson C. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA(2)LEN survey. *Allergy*. 2013;68(10):1314–21.
33. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, Kern RC, Schleimer RP, Peters AT. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(4):205–8.
34. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):128–33.
35. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. *Rhinology*. 2011;49(5):525–32.
36. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(5):293–302.
37. Howard BE, Lal D. Oral steroid therapy in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(2):236–43.
38. Mullol J, Obando A, Pujols L, Alobid I. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(4):657–68.
39. Pujols L, Mullol J, Torrego A, Picado C. Glucocorticoid receptors in human airways. *Allergy*. 2004;59(10):1042–52.
40. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711–23.

41. Welch KC, Thaler ER, Doghramji LL, Palmer JN, Chiu AG. The effects of serum and urinary cortisol levels of topical intranasal irrigations with budesonide added to saline in patients with recurrent polyposis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):26–8.
42. Asare K. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the critically ill patient. *Pharmacotherapy*. 2007;27(11):1512–28.
43. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(4):753–68.
44. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics. *Chest*. 1998;114(4):1022–7.
45. LaRoche GE, LaRoche AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med*. 1993;95(3):258–64.
46. Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf*. 2007;30(10):861–81.
47. Hummel M, Warnecke H, Schüler S, Luding K, Hetzer R. [Risk of adrenal cortex insufficiency following heart transplantation]. *Klin Wochenschr*. 1991;69(6):269–73.
48. Kos-Kudła B, Ciesielska-Kopacz N, Ostrowska Z, Marek B, Kajdaniuk D, Staszewicz P, Foltyn W. Adrenal cortex function in asthmatic patients following the discontinuation of chronic therapy with systemic glucocorticosteroids. *J Clin Pharm Ther*. 2003;28(2):103–8.
49. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):365–70.
50. Downie WW, Dixon JS, Lowe JR, Rhind VM, Leatham PA, Pickup ME. Adrenocortical suppression by synthetic corticosteroid drugs: a comparative study of prednisolone and betamethasone. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;6(5):397–9.
51. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(1):13.
52. Carnahan MC, Goldstein D a. Ocular complications of topical, periocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol [Internet]*. dezembro de 2000;11(6):478–83.
53. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3 Suppl):S1-40.
54. Razeghinejad MR, Myers JS, Katz LJ. Iatrogenic Glaucoma Secondary to Medications. *Am J Med*. 2011;124(1):20–5.
55. Okafor KC, Brandt JD. Measuring intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):103–9.

56. Chihara E. Assessment of true intraocular pressure: the gap between theory and practical data. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(3):203–18.
57. Stewart WC, Day DG, Jenkins JN, Passmore CL, Stewart JA. Mean intraocular pressure and progression based on corneal thickness in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22(1):26–33.
58. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma*. 2003;12(3):232–6.
59. Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Viana MA. Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology*. 1991;98(1):64–9.
60. Konstas AGP, Quaranta L, Mikropoulos DG, Nasr MB, Russo A, Jaffee HA, Stewart JA, Stewart WC. Peak intraocular pressure and glaucomatous progression in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(1):26–32.
61. Drance SM. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1963;70:302–11.
62. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):793–7.
63. Schmidt K. Untersuchungen über Kapillarendothelstörungen bei Glaukoma simplex. *Arch Augenheilkd*. 1928;98:569–81.
64. Malerbi FK, Hatanaka M, Vessani RM, Susanna R. Intraocular pressure variability in patients who reached target intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(5):540–2.
65. Miller D. The relationship between diurnal tension variation and the water-drinking test. *Am J Ophthalmol*. 1964;58:243–6.
66. Frankelson EN. The role of the water test in evaluation of glaucoma control. *Can J Ophthalmol*. 1974;9(4):408–10.
67. Susanna R, Hatanaka M, Vessani RM, Pinheiro A, Morita C. Correlation of asymmetric glaucomatous visual field damage and water-drinking test response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(2):641–4.
68. Susanna R, Vessani RM, Sakata L, Zacarias LC, Hatanaka M. The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol [Internet]*. 2005;89(10):1298–301.
69. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther*. 1999;83(3):153–79.
70. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, Ducharme FM, Fitzgerald JM, Leigh R, Liciskai C, Rowe BH, Bowie D, Becker A, Boulet L-P, Canadian Thoracic Society Asthma Committee. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum--2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J*. 2010;17(1):15–24.

71. Page PM. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2007
72. Hübner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(3):469–88.
73. Petrisko MA, Skoner JD, Skoner DP. Safety and efficacy of inhaled corticosteroids (ICS) in children with asthma. *J Asthma*. 2008;45Suppl 1(3):1–9.
74. Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):457–61.
75. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(9):941–55.
76. Smith RW, Downey K, Gordon M, Hudak A, Meeder R, Barker S, Smith WG. Prevalence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in children treated for asthma with inhaled corticosteroid. *Paediatr Child Health*. 2012;17(5):e34-9.
77. Zöllner EW, Lombard C, Galal U, Hough S, Irusen E, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled and nasal corticosteroids - More common than expected? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7–8):529–34.
78. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2350–4.
79. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona C V., Abdu TAM, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K, Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4245–53.
80. Duh MS, Walker a M, Lindmark B, Laties a M. Association between intraocular pressure and budesonide inhalation therapy in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(5):356–61.
81. Marcus MW, Müskens RPHM, Ramdas WD, Wolfs RCW, De Jong PTVM, Vingerling JR, Hofman A, Stricker BHC, Jansonius NM. Corticosteroids and open-angle glaucoma in the elderly: a population-based cohort study. *Drugs Aging*. 2012;29(12):963–70.
82. Alsaadi MM, Osuagwu UL, Almubrad TM. Effects of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(3):314–9.
83. Johnson LN, Soni CR, Johnson MAJ, Madsen RW. Short-term use of inhaled and intranasal corticosteroids is not associated with glaucoma progression on optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(5):695–700.

84. Carr WW, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids: Ocular safety and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(6):589–94.
85. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(2):571–9.
86. Simons FER, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet.* 1993;342(8874):776–8.
87. Abuekteish F, Kirkpatrick JN, Russell G. Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax.* 1995;50(6):674–6.
88. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA.* 1998;280(6):539–43.
89. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med.* 1997;337(1):8–14.
90. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. Kalish L, organizador. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;(8):CD009274.
91. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. Kalish L, organizador. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;12(2):CD006549.
92. Joe SA, Thambi R, Huang J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(3):340–7.
93. Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA.* 2015;314(9):926–39.
94. Luk LJ, DelGaudio JM. Topical Drug Therapies for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(3):533–43.
95. Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(12):986–94.
96. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD011996.
97. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD011993.
98. Trangsrud AJ, Whitaker AL, Small RE. Intranasal Corticosteroids for Allergic Rhinitis. *Pharmacotherapy.* 2002;22(11):1458–67.
99. Cervin A, Hansson C, Greiff L, Andersson M. Nasal Septal Perforations during Treatment with Topical Nasal Glucocorticosteroids Are Generally Not Associated with Contact Allergy to Steroids. *ORL.* 2003;65(2):103–5.

100. Greenbaum J, Leznoff A, Schulz J, Mazza J, Tobe A, Miller D. Comparative tolerability of two formulations of Rhinalar (flunisolide) nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1988;61(4):305–10.
101. Waddell AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *J Laryngol Otol*. 2003;117(11):843–5.
102. Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf*. 2004;27(12):883–98.
103. Wilson A, Sims E, Mcfarlane L, Lipworth B. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4):598–604.
104. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ, Durham SR, Kontou-Fili K, Horak F, Malling HJ. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy*. 2000;55(1):16–33
105. Szeffler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1Suppl):S26-31.
106. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(2):145–52.
107. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologists perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(4):S179–90.
108. Allen DB. Limitations of short-term studies in predicting long-term adverse effects of inhaled corticosteroids. *Allergy*. 1999;54(s49):29–34.
109. Wihl J-Å, Andersson K-E, Johansson S-Å. Systemic effects of two nasally administered glucocorticosteroids. *Allergy*. 1997;52(6):620–6.
110. Brannan MD, Herron JM, Reidenberg P, Affrime MB. Lack of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression with once-daily or twice-daily beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray administered to patients with allergic rhinitis. *Clin Ther*. 1995;17(4):637–47.
111. Vargas R, Dockhorn RJ, Findlay SR, Korenblat PE, Field E a, Kral KM. Effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray versus oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(2):191–7.
112. Howland WC 3rd, Dockhorn R, Gillman S, Gross GN, Hille D, Simpson B, Furst JA, Feiss G, Smith JA. A comparison of effects of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray, oral prednisone, and placebo on adrenocortical function in male patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(1):32–8.
113. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(4 Pt 1):470–4.
114. Storms WW. Systemic effects of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1):177.

115. Mackie AE, McDowall JE, Falcoz C, Ventresca P, Bye A, Daley-Yates PT. Pharmacokinetics of fluticasone propionate inhaled via the Diskhaler and Diskus powder devices in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(Suppl1):23–30.
116. Edsbäcker S, Andersson KE, Ryrfeldt A. Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;29(4):477–81.
117. Smith C, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung*. 1998;48(9):956–60.
118. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: How do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4):s144–9.
119. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(4):S434–9.
120. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292–300.
121. Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L, Casty F. Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(1):61–7.
122. Möller C, Ahlström H, Henricson K-A, Malmqvist L-A, Akerlund A, Hildebrand H. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(6):816–22.
123. Sheth KK, Cook CK, Philpot EE, Prillaman BA, Witham LA, Faris MA, Klein KC, Rickard KA. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. *Allergy asthma Proc*. 25(2):115–20.
124. Wilson AM, Lipworth BJ. 24 hour and fractionated profiles of adrenocortical activity in asthmatic patients receiving inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax*. 1999;54(1):20–6.
125. Liu A, Manche EE. Bilateral posterior subcapsular cataracts associated with long-term intranasal steroid use. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(8):1555–8.
126. Bui CM, Chen H, Shyr Y, Joos KM. Discontinuing nasal steroids might lower intraocular pressure in glaucoma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1042–7.
127. Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology*. 1995;102(2):177–9.
128. LaForce C, Journeay GE, Miller SD, Silvey MJ, Wu W, Lee LA, Chylack LT. Ocular safety of fluticasone furoate nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a 2-year study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(1):45–50.

129. Chervinsky P, Kunjibettu S, Miller DL, Prenner BM, Raphael G, Hall N, Shah T. Long-term safety and efficacy of intranasal ciclesonide in adult and adolescent patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(1):69-76;
130. Ratner PH, Wingertzahn MA, van Bavel JH, et al. Effectiveness of ciclesonide nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):657-63.
131. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Tumuluri K, Wilcsek G, Harvey R. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology.* 2015;53(4):290–302.
132. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR, Springett MJ, Gleich GJ, Kita H. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):362–9.
133. Georgitis JW. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators. *Chest.* 1994;106(5):1487–1492.
134. Boek WM, Graamans K, Natzijl H, van Rijk PP, Huizing EH. Nasal mucociliary transport: new evidence for a key role of ciliary beat frequency. *Laryngoscope.* 2002;112(3):570–3.
135. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(5):815–21.
136. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. Harvey R, org. *Cochrane database Syst Rev.* 2007;(3):CD006394. .
137. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pr.* 2002;51(12):1049–55.
138. Wormald P-J, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A Comparative Study of Three Methods of Nasal Irrigation. *Laryngoscope.* 2004;114(12):2224–7.
139. Singhal D, Weitzel EK, Lin E, Feldt B, Kriete B, McMains KC, Thwin M, Wormald P. Effect of head position and surgical dissection on sinus irrigant penetration in cadavers. *Laryngoscope.* 2010;120(12):2528–31.
140. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(11):1115–20.
141. Low T-H (Hubert), Woods CM, Ullah S, Carney AS. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(3):225–31.
142. Baraniuk JN, Ali M, Yuta A, Fang SY, Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):655–2.

143. Krayenbuhl MC, Hudspith BN, Brostoff J, Scadding GK, Guesdon JL, Latchman Y. Nasal histamine release following hyperosmolar and allergen challenge. *Allergy*. 1989;44(1):25–9.
144. Rabago D, Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. *Am Fam Physician*. 2009;80(10):1117–9.
145. Harvey RJ, Debnath N, Srubiski A, Bleier B, Schlosser RJ. Fluid residuals and drug exposure in nasal irrigation. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009;141(6):757–61.
146. Doellman M, Chen PG, McMains KC, Sarber KM, Weitzel EK. Sinus penetration of saline solution irrigation and atomizer in a cadaveric polyp and allergic fungal sinusitis model. *Allergy Rhinol*. 2015;6(1):8–11.
147. Seiberling KA, Chang DF, Nyirady J, Park F, Church CA. Effect of intranasal budesonide irrigations on intraocular pressure. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(9):704–7.
148. Thomas WW, Harvey RJ, Rudmik L, Hwang PH, Schlosser RJ. Distribution of topical agents to the paranasal sinuses: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(9):691–703.
149. Steinke JW, Payne SC, Tessier ME, Borish LO, Han JK, Borish LC. Pilot study of budesonide inhalant suspension irrigations for chronic eosinophilic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1352–4.e7.
150. Nader ME, Abou-Jaoude P, Cabaluna M, Desrosiers M. Using response to a standardized treatment to identify phenotypes for genetic studies of chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2010;39(1):69–75.
151. Sachanandani NS, Piccirillo JF, Kramper M a, Thawley SE, Vlahiotis A. The effect of nasally administered budesonide respules on adrenal cortex function in patients with chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(3):303–7.
152. Soudry E, Wang J, Vaezeafshar R, Katznelson L, Hwang PH. Safety analysis of long-term budesonide nasal irrigations in patients with chronic rhinosinusitis post endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(6):568–72.
153. Piccirillo JF, Merritt MG Jr, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20) *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):41–7.
154. Bezerra TFP, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de M Pilan RR, Abdo TRT, de Rezende Pinna F, de Melo Padua FG, Voegels RL. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. *Int J Otolaryngol*. 2011;2011:306529.
155. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(2):157–163.
156. Bezerra TFP, Padua FGM, Pilan RRM, Stewart MG, Voegels RL. Cross-cultural adaptation and validation of a quality of life questionnaire: the Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. *Rhinology*. 2011;49(2):227–31.

157. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984;32(3):489–502.
158. Fornazieri MA, dos Santos CA, Bezerra TFP, Pinna F de R, Voegels RL, Doty RL. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Chem Senses.* 2015;40(2):141–149.
159. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;167(11):17–21.
160. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183–4.
161. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1993;111(6):831–6.
162. Bhalla RK, Payton K, Wright ED. Safety of budesonide in saline sinonasal irrigations in the management of chronic rhinosinusitis with polyposis: Lack of significant adrenal suppression. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2008;37(6):821–5.
163. Kang TW, Chung JH, Cho SH, Lee SH, Kim KR, Jeong JH. The Effectiveness of Budesonide Nasal Irrigation After Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis With Asthma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017;10(1):91–6.
164. Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008;118(12):2225–30.
165. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope.* 2004;114(4):733–7.
166. Gudziol V, Michel M, Sonnefeld C, Koschel D, Hummel T. Olfaction and sinonasal symptoms in patients with CRSwNP and AERD and without AERD: a cross-sectional and longitudinal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(3):1487–93.
167. Susanna R, Takahashi W, Betinjane A. Reprodutibilidade da curva tensional diária I. *Arq Bras Oftalmol.* 1979;42:275–6.
168. Takahashi W, Susanna R, Betinjane A. Reprodutibilidade da curva tensional diária II. *Arq Bras Oftalmol.* 1979;42:277–8.
169. Hatanaka M, Alencar LM, De Moraes CG, Susanna R. Reproducibility of intraocular pressure peak and fluctuation of the water-drinking test. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41(4):355–9.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Budesonida nasal em solução de alto volume em pacientes portadores de rinossinusite crônica com pólipose nasal e asma brônquica: estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado.

Pesquisador: RICHARD LOUIS VOEGELS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60489416.9.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.815.739

Apresentação do Projeto:

Uso de budesonida intranasal de alto volume em rinossinusite crônica.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia da budesonida em solução nasal de alto volume (1 mg por dia) em pacientes portadores de RSCcPN comparada a placebo, através do instrumento SNOT-20 e Avaliar o impacto da budesonida em solução nasal de alto volume em sintomas como obstrução nasal e hiposmia através dos questionários NOSE e UPSIT respectivamente e na redução dos pólipos nasais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A formulação da budesonida de alto volume pode trazer benefícios ao tratamento da rinossinusite crônica e pólipose nasal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é bem elaborada com descrição detalhada dos procedimentos a serem realizados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está bem detalhado quando aos procedimentos e riscos da participação nesta pesquisa.

Endereço: Rua Ovídio Fries de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cspesq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.815.739

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto respeita os critérios éticos pré-definidos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_784969.pdf	29/09/2016 08:47:40		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto0001.pdf	29/09/2016 08:47:15	RICHARD LOUIS VOEGELS	Aceito
Outros	Registro_Online0001.pdf	29/09/2016 08:47:04	RICHARD LOUIS VOEGELS	Aceito
Outros	carta_anuencia.pdf	19/09/2016 13:33:35	RICHARD LOUIS VOEGELS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ensaibudesonida.docx	19/09/2016 13:32:01	RICHARD LOUIS VOEGELS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	19/09/2016 13:31:45	RICHARD LOUIS VOEGELS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2861-7585 Fax: (11)2861-7585 E-mail: ccaposq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.815.739

SAO PAULO, 10 de Novembro de 2016.

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 325 5º andar
Bairro: Carqueia Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICE 2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – Budesonida nasal em solução de alto volume em portadores de rinossinusite crônica com polipose nasal e asma brônquica: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.

Pesquisador principal – Prof. Dr. Richard Louis Voegels

Departamento/Instituto – Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia do HCFMUSP

Convidamos o(a) senhor(a) a participar desse estudo sobre a budesonida nasal. A sinusite crônica é uma doença de difícil tratamento porque ainda não sabemos a sua causa exata. O objetivo básico dos tratamentos tanto da rinossinusite crônica (RSC) como de muitas outras doenças crônicas das vias respiratórias, é a restauração das funções da mucosa, reduzindo a inflamação, removendo a infecção bacteriana e, principalmente, restaurando a função mucociliar. As irrigações nasais passaram a desempenhar um papel importantíssimo no tratamento da rinossinusite crônica. Embora tratamentos nasais com solução salina encontrem-se disponíveis em diferentes formas, como sprays e nebulizadores, foi a irrigação nasal de alto volume que passou a fazer parte integrante das modernas orientações terapêuticas para rinossinusite. Em 2007, uma grande revisão de dados sobre terapia nasal com solução salina revelou um grande impacto dessa prática na melhora dos sintomas dos pacientes.

Além do benefício próprio da lavagem nasal com o soro fisiológico, este tipo de tratamento é capaz de entregar medicamentos para áreas sinusais inatingíveis a outras formas de administração como o spray nasal. Pensando nisso, muitos pesquisadores têm utilizado a budesonida, medicamento disponível há vários anos na forma de spray nasal, em soluções com soro fisiológico para lavagem nasal. Diversos estudos testaram a eficácia e a segurança desse tratamento com resultados muito promissores nas duas áreas.

Apesar dos bons resultados desse novo tratamento muitos pesquisadores questionam se o efeito benéfico não seria proveniente da lavagem nasal com o soro e independente do medicamento (Budesonida) adicionado à solução.

Para responder a essa questão estudaremos dois grupos de pacientes, comparando dois tratamentos que já tem eficácia comprovada. Um grupo realizará a lavagem com a budesonida adicionada ao soro fisiológico em alto volume enquanto o segundo grupo realizará a lavagem com a adição do fármaco inerte (placebo). Uma lista de distribuição aleatória (randomizada) dos medicamentos será realizada. A equipe de saúde que acompanha os pacientes

não terá acesso a essa lista conseqüentemente não saberá qual medicamento está sendo utilizado. Os fármacos serão fornecidos pela equipe da pesquisa. Após o final da pesquisa, os médicos examinadores terão conhecimento sobre qual medicamento foi utilizado por cada paciente.

O objetivo deste estudo será determinar se a adição da budesonida a lavagem nasal com soro fisiológico em alto volume traz vantagens ao tratamento de pacientes com Rinossinusite Crônica com Polipose Nasal e Asma Brônquica.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados -

Você estava sendo acompanhado como todos os pacientes do nosso ambulatório de nariz do hospital das clínicas, e foi conversado com você sobre novos tratamentos após concluirmos que os sintomas da sua sinusite não estavam controlados com o uso dos remédios habituais.

A lavagem nasal com soro fisiológico em alto volume com adição de budesonida ou medicamento inerte (placebo) a serem utilizadas nesta pesquisa são procedimentos experimentais. O período desse tratamento será de três meses. Caso não esteja disposto a se submeter a este tratamento comunique ao seu médico examinador.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa -

Você precisará realizar procedimentos simples realizados habitualmente no nosso ambulatório, como:

1) Responder a questionários com perguntas que detalham um pouco mais a história e o desconforto da sua doença. Não será feita qualquer pergunta sobre sua intimidade e você poderá negar-se a responder a qualquer momento alguma questão que não se sinta à vontade para responder, bem como interromper o questionário.

2) O teste olfatório da Universidade da Pensilvânia consiste em um teste de 4 cartelas com 10 odores em cada uma. Você deverá raspar a faixa marrom presente em cada página. Dessa maneira, será liberado um odor e você identificará qual das alternativas presentes corresponde ao cheiro sentido.

3) Nasofibroscopia - servirá para vermos através da televisão, como numa endoscopia, como está a doença dentro do seu nariz e os locais onde tem inflamação e catarro. O exame será feito com anestesia local e o desconforto será mínimo. O aparelho não fura e não corta, mas em algumas pessoas pode causar sangramento por causa da sua passagem em uma pele muito inflamada dentro do seu nariz. A anestesia é local e feita

em mínima quantidade, diminuindo bastante os riscos. Em doses maiores do que usaremos e nos raros pacientes mais sensíveis pode causar mal-estar, tontura, suor frio, queda de pressão e convulsão.

4) A tomografia é um exame simples e comum, que lembra um RX e apenas demora um pouco mais. Ela servirá para avaliar quais os locais do seu nariz onde aconteceram alterações na mucosa e no osso por causa da sinusite. Não será

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Data: _____

TCLE

preciso usar contraste e os riscos são muito pequenos, mas se você estiver grávida não poderá fazê-lo.

5) Exames de laboratório – será realizada uma coleta comum do seu sangue no laboratório. Um exame de urina coletada durante 24 horas também será realizado.

6) Exame de lâmpada de fenda – O oftalmologista utiliza uma luz de intensidade moderada a forte para examinar o olho. Consiste de um microscópio utilizado em consultório para detectar diversas doenças incluindo catarata.

7) Teste de sobrecarga hídrica – É uma medida da pressão ocular (tonometria) em média 45 minutos após ingestão de água. O paciente deve repousar o queixo e a testa em suportes do aparelho oftalmológico apropriado, o tonômetro é encostado no olho e levemente forçado contra ele. Esse tipo de medição é feito com a aplicação local de um colírio anestésico. A medida da pressão ocular é simples, rápida e indolor, não durando mais do que cinco minutos.

8) Efeitos colaterais dos medicamentos – Apesar de raros, alguns pacientes podem experimentar sangramento nasal, ressecamento nasal e oral e tosse. Em doses maiores do que usaremos e nos raros pacientes mais sensíveis pode causar perfuração septal, mal-estar, fraqueza, diminuição do apetite e dificuldade para enxergar. Caso sinta algum desses sintomas, avisar ao seu médico.

Benefícios esperados para o participante - Os pacientes terão acesso a um tipo de acompanhamento especializado na sua doença. O tratamento baseado em lavagem nasal em alto volume com a adição de budesonida pode levar a um melhor controle dos sintomas em muitos pacientes. Os exames séricos hormonais e exames oftalmológicos são importantes não somente para avaliar os efeitos agudos dos novos tratamentos, mas também para avaliar os efeitos a longo prazo do uso de corticoide tópico nasal, inalatório e sistêmico frequentemente utilizados por essa população.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa – Os pacientes serão acompanhados através de consultas médicas e contatos telefônicos. Se houver qualquer dúvida, o paciente poderá entrar em contato por telefônico ou nos procurar o Dr. Nelson d'Ávila no turno matutino às quintas-feiras no ambulatório de Otorrinolaringologia do Prédio de Ambulatórios-HCFMUSP. Após o término desta pesquisa os pacientes permanecerão sendo acompanhados no ambulatório de Rinossinusite Crônica com Polipose Nasal do serviço de Otorrinolaringologia HCFMUSP.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Data: _____

TCLE

Este termo de consentimento tem duas vias, das quais uma delas será entregue ao senhor(a).

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. O medicamento (budesonida ou placebo) será fornecido pela equipe de pesquisa. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

É garantido o direito a atualização do paciente sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr Richard Louis Voegels que pode ser encontrado no endereço Av. Dr Enéas Carvalho Aguiar 255, Prédio dos Ambulatórios 6º andar, bloco 6, Ambulatório de Otorrinolaringologia. Telefone: 3069-6286. E-mail: rvoegels@gmail.com

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tels: (11)2661.7585- (11)2661-1548 – (11)2661-1549 –; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Budesonida nasal em solução de alto volume em portadores de rinosinusite crônica com polipose nasal e asma brônquica: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.”.

Eu discuti as informações acima com o Dr Richard Louis Voegels ou com o Dr Nelson d’Ávila sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

_____ Data ____/____/_____
Assinatura do participante /representante legal

_____ Data ____/____/_____
Assinatura do responsável pelo estudo

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Data: _____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Data: _____