

Ana Carolina Pinto Bezerra Soter

**Avaliação prospectiva aberta do uso
prolongado de baixas doses de doxyciclina
na rinossinusite crônica com polipose nasal
de difícil tratamento**

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Soter, Ana Carolina Pinto Bezerra

Avaliação prospectiva aberta do uso prolongado de baixas doses de doxyciclina na
rinossinite crônica com polipose nasal de difícil tratamento / Ana Carolina Pinto
Bezerra Soter -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Richard Louis Voegels.

Descritores: 1.Pólipos nasais 2.Sinusite 3.Doxiciclina 4.Qualidade de vida
5.Antibióticos 6.Tratamento farmacológico 7.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-284/17

À Deus, que sempre me deu forças e iluminou os meus caminhos.

Aos meus Pais, Carlos Murilo e Maria das Montanhas, vocês são o meu começo, meu meio e meu fim. Estiveram sempre andando na minha frente, me guiando e tornando a minha caminhada mais suave. Nada que possa escrever conseguiria expressar a magnitude dos meus sentimentos por vocês.

Ao meu marido, Alberto, meu companheiro de tantos anos, a sua força de vontade, a sua persistência, me inspiram a continuar sempre perseguindo meus sonhos. A sua presença ao meu lado, o seu apoio e o seu amor, fazem com que todos esses sonhos se tornem realidade. À você todo o meu amor e a minha gratidão.

Às minhas filhas, Julia e Olivia, e aos meus filhos que estão chegando em breve, Guilherme e Henrique, que tantas vezes tiveram que abrir mão da minha presença física, saibam que nunca saem do meu coração e dos meus pensamentos. A minha vida com vocês adquiriu um outro significado, e é pra vocês que quero viver cada dia.

Aos meus irmãos Luis Felipe (in memoriam), meu primeiro amigo, José Otávio, meu amigo de sempre e Thiago, o caçulinha, se um dia eu guiei os seus passos, em algum momento da nossa caminhada você passou a guiar os meus, obrigada por estar sempre ao meu lado nesta jornada que me trouxe aqui, hoje.

Aos meus avós, Joaquim, Tertulina, Luís e Alexandrina, exemplos de vida e retidão, fonte de carinhos sem limites, lembranças mais doces da minha infância, vocês sempre aqueceram meu coração.

Aos meus sogros, Jonas e Maria Lúcia, presentes que a vida me deu, obrigada por sempre me ter como filha.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Richard Louis Voegels, meu orientador, por me receber no Grupo de Rinologia, e pela confiança depositada em mim. Guardarei sempre comigo seus ensinamentos, a sua disponibilidade para nos ouvir, seu incentivo e seu apoio às nossas idéias e aspirações, sempre nos ajudando a torná-las possíveis.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, Professor Titular do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por ter me permitido ingressar nesta grande escola, onde cada dia foi de aprendizado e crescimento pessoal.

Ao Prof. Dr. Luis Ubirajara Sennes, Professor Associado do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Coordenador da Pós-graduação em Otorrinolaringologia, pela seriedade e determinação com as quais conduz esta pós-graduação, sempre nos incentivando e orientando nos caminhos da pesquisa científica.

Ao Dr. Orlando Lins Macêdo, meu primeiro professor de otorrinolaringologia. Seu amor pela nossa especialidade e disponibilidade em ensinar levou a minha atenção pela primeira vez para a otorrinolaringologia, curiosidade esta que se transformou em interesse e determinou a minha escolha para seguir este caminho profissional.

Ao Dr. Rui Imamura, exemplo de pesquisador, pela paciência em nos transmitir seus ensinamentos, tornando simples os conceitos mais complexos.

Ao Dr. Fabio de Rezende Pinna, pela amizade, confiança e apoio, desde os meus primeiros passos no caminho deste doutorado.

À Dra. Renata Pilan, pela amizade e carinho em todos os momentos, sempre contribuindo com seus ensinamentos, conhecimentos e sugestões. Obrigada pela colaboração neste e em tantos outros projetos. O seu apoio foi fundamental, não me deixando desanimar e nunca duvidar que um dia eu chegaria até aqui.

À Dra. Tatiana Regina Telles Abdo, pela amizade, pelos ensinamentos e pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Michel Burihan Cahali, por suas sugestões e orientações na qualificação, e pela confiança.

A Daniel Lorena Dutra, Miguel Tepedino Jr, Marco Aurelio Fornazieri, e Maria Dantas, por seu apoio, amizade e colaboração.

A todo o Grupo de Rinologia, Assistentes, Fellowships, Pós-graduandos e Residentes, atuais e egressos, que estiveram presente ao longo desta caminhada, pela acolhida e receptividade desde a minha chegada a esta instituição, por seu apoio, amizade e colaboração.

À Marilede, Luci, Marcia e Kátia, secretárias do departamento, sempre dispostas a nos ajudar e orientar, a participação de vocês foi muito importante na realização deste projeto.

Normalização adotada

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. Serviço 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 Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	5
3.1 Rinossinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN).....	5
3.2 Tratamentos Medicamentosos na RSCcPN.....	6
3.2.1 Lavagens nasais.....	7
3.2.2 Corticosteróides Orais.....	7
3.2.3 Corticosteróides tópicos nasais.....	8
3.2.4 Antibióticos.....	9
3.2.5 Doxiciclina.....	10
4. MÉTODOS.....	12
4.1 Critérios de inclusão.....	12
4.2 Critérios de exclusão.....	13
4.3 Avaliação dos pacientes.....	14
4.4 Terapias Prévias e Concomitantes.....	15

4.5	Questionários de avaliação.....	18
4.6	Exame Endoscópico Nasal.....	18
4.7	Tomografia computadorizada de seios da face.....	19
4.8	Testes clínicos laboratoriais.....	19
4.9	Randomização.....	20
4.10	Visitas ao ambulatório.....	21
4.11	Tratamento após o final do estudo.....	22
4.12	Desfechos.....	23
4.13	Análise estatística.....	23
5.	RESULTADOS.....	25
5.1	Eficácia do tratamento.....	27
6.	DISCUSSÃO.....	31
7.	CONCLUSÃO.....	35
8.	ANEXOS.....	36
	REFERÊNCIAS.....	38

Lista de Abreviaturas

ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)

DREA - Doença respiratória exacerbada pela aspirina

EVA - Escala visual analógica

FESS- *Functional Endoscópic Sinus Surgery*

FC - Frequência cardíaca

FP - Frequência de pulso

IIQ - Intervalo Interquartil

IL - Interleucina

ITMPs - Inibidores teciduais da metalloproteinase

MMPs - Matriz metalloproteinases

MMP-9 - Matriz metalloproteinase-9

OR - *Odds ratio*

PA - Pressão arterial

PCE- Proteína catiônica eosinofílica

PM - Prontuário médico

QdV - Qualidade de vida

RSC - Rinossinusite crônica

RSCcPN - Rinossinusite crônica com polipose nasal

RSCsPN - Rinossinusite crônica sem polipose nasal

SA - *Staphylococcus aureus*

SF - Soro Fisiológico

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

Th2 - T-helper tipo 2

TGF- β - Fator de crescimento β

Lista de Símbolos

β - beta

% - por cento

ml - mililitros

h - hora

mcg - microgramas

\leq - menor ou igual

mg - miligramas

x - vezes

= - igual a

> - maior que

< - menor que

p - valor p

Lista de Siglas

FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FORL - Fundação Otorrinolaringologia

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma dos pacientes.....	22
Figura 2. Melhora dos resultados do SNOT-20.....	28

Lista de Tabelas

Tabela 1. Parâmetros iniciais estratificados por grupo.....	26
Tabela 2. Resultados clínicos estratificados por grupo.....	28
Tabela 3. Características dos pacientes estratificadas pela presença ou ausência de melhora clínica significativa no resultado do SNOT-20.....	30

Resumo

Soter ACPB. *Avaliação prospectiva aberta do uso prolongado de baixas doses de doxiciclina na rinosinusite crônica com polipose nasal de difícil tratamento* [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017. 42p.

Introdução: A rinosinusite crônica com polipose nasal constitui um subgrupo particular da rinosinusite crônica, caracterizado por uma inflamação da mucosa que leva a um espessamento da mesma e à formação de pólipos, podendo ser especialmente difícil de tratar. A Doxiciclina é um antibiótico bacteriostático, de largo espectro, que também tem uma ação antiinflamatória, e tem se mostrado útil no controle dos sintomas das recidivas desta doença, promovendo inclusive uma diminuição do pólipo. **Objetivo:** avaliar se o uso de baixas doses de Doxiciclina, por períodos prolongados, pode melhorar o controle clínico da rinosinusite crônica com polipose nasal, de difícil tratamento. **Métodos:** este é um estudo prospectivo, aberto, realizado em 60 pacientes com rinosinusite crônica de difícil tratamento que se submeteram a cirurgia endoscópica nasal. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: 28 pacientes receberam corticóide nasal, lavagem nasal com soro fisiológico, e Doxiciclina (200mg no primeiro dia, seguido por 100mg uma vez ao dia) por 12 semanas, enquanto 30 pacientes receberam apenas corticóide nasal e lavagem nasal com

soro fisiológico. O principal resultado avaliado foi a existência de uma melhora, dose efeito, clinicamente significativa do SNOT-20 após o tratamento com a Doxiciclina. Outros resultados avaliados foram os valores do SNOT-20, NOSE e do Lund-Kennedy. Os seguintes parâmetros também foram analisados: asma, rinite, doença respiratória exacerbada pela Aspirina (DREA), níveis séricos de IgG, IgA, IgE, IgM, ANCA e contagem de eosinófilos. **Resultados:** o tratamento com a Doxiciclina promoveu uma melhora, dose efeito, clinicamente significativa do SNOT-20. Pacientes que receberam a Doxiciclina também tiveram resultados significativamente melhores do SNOT-20, NOSE e Lund-Kennedy. Houve uma associação negativa entre a melhora clinicamente significativa do SNOT-20 e a presença de asma, DREA e níveis séricos elevados de IgE pré-tratamento. **Conclusão:** os achados sugerem que a doxiciclina pode ter uma ação benéfica nos pacientes com rinosinusite crônica com polipose nasal, especialmente naqueles pacientes sem asma, DREA ou níveis séricos elevados de IgE pré-tratamento.

Descritores: 1.Pólipos nasais 2.Sinusite 3.Doxiciclina 4.Qualidade de vida 5.Antibióticos 6.Tratamento farmacológico 7.Estudos prospectivos

Summary

Soter ACPB. *Prospective open-label evaluation of long-term low-dose doxycycline for difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017. 42p.

Introduction: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a particular subset of chronic rhinosinusitis characterized by a mucosal inflammation that leads to mucosal thickening and polyp formation, and can be especially difficult to treat. Doxycycline is an oral, available, broad-spectrum bacteriostatic antibiotic which also has anti-inflammatory action, that has been used to treat this disease and has shown a successful control of symptoms even reducing the volume of polyps.

Objective: Evaluate if long-term low-dose doxycycline is effective in controlling clinical symptoms of difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Methods: This was a prospective, open-label study of 60 patients with difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps who had undergone endoscopic sinus surgery. Patients were divided into two groups: 28 received nasal steroids, saline irrigation, and doxycycline (200 mg on the first day, followed by 100 mg daily) for 12 weeks, while 30 received only nasal steroids and saline irrigation. The main outcome measure was an adequate effect size of doxycycline treatment on clinically meaningful significant improvement of SNOT-20. Other outcome measures were the SNOT-20, NOSE, and Lund-Kennedy scores. The following parameters were also analyzed: asthma, rhinitis, non-steroidal-exacerbated

respiratory disease (NERD), and baseline serum IgG, IgA, IgE, IgM, ANCA, and eosinophil count. **Results:** There was an adequate effect size of doxycycline treatment on clinically meaningful significant improvement of SNOT-20. Patients who received doxycycline also had significantly better outcomes regarding SNOT-20, NOSE, and Lund-Kennedy scores. There was a negative association among a clinically significant improvement of SNOT-20 and presence of asthma, NERD, and elevated serum IgE levels before treatment. **Conclusion:** These findings suggest that doxycycline may have a beneficial role for chronic rhinosinusitis with nasal polyps patients, especially for those without asthma, NERD or high levels of serum IgE before treatment.

Descriptors: 1.Nasal polyps 2.Sinusitis 3.Doxycycline 4.Quality of life 5.Antibiotic 6.Drug therapy 7.Perspective studies

1. INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica (RSC) é descrita como uma inflamação da mucosa que recobre as fossas nasais e as cavidades paranasais, resultante de uma interação disfuncional entre o hospedeiro e o ambiente. A prevalência estimada da RSC nos Estados Unidos é de 14%, na Europa, é de 10,9%, e na cidade de São Paulo, Brasil, é de 5,5%^{1,2,3,4}. De acordo com o EPOS (2012)¹ a RSC pode ser definida pela presença de dois ou mais dos seguintes sintomas, por um tempo maior ou igual a 12 semanas:

- a) bloqueio, obstrução ou congestão nasal;
- b) rinorréia anterior e/ou posterior;
- c) dor e/ou pressão na face;
- d) redução ou perda de olfato.

Um dos sintomas precisa ser um dos dois primeiros. Associado aos sintomas, o paciente deve apresentar evidências objetivas do acometimento nasossinusal através de pelo menos um dos seguintes exames:

- a) Endoscopia nasal, que permitirá a visualização de pólipos nasais e/ou secreção mucopurulenta oriunda do meato médio e/ou edema/obstrução primária do meato médio

- b) Tomografia computadorizada das cavidades paranasais que mostrará espessamento mucoso no complexo óstio-meatal e/ou nas cavidades paranasais.

Os pacientes portadores de RSC podem ainda ser divididos em dois grupos, aqueles sem polipose nasal (RSCsPN) e aqueles com polipose nasal (RSCcPN)¹.

A rinosinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN) é um subtipo de RSC que acontece quando a inflamação da mucosa resulta no espessamento da mesma e consequente formação de pólipos. Um subgrupo destes pacientes é classificado como de difícil tratamento. Os pacientes que não conseguem um controle aceitável da RSC, apesar de ter se submetido a cirurgia adequada, *Functional Endoscópica Sinus Surgery* (FESS), tratamento com corticosteróide intranasal, e até dois cursos de antibioticoterapia ou corticosteróides orais no último ano, são considerados portadores de rinosinusite de difícil tratamento¹. Os pacientes com RSCcPN relatam um grande impacto negativo na sua qualidade de vida (QdV)^{5,6}.

A fisiopatologia da RSCcPN permanece desconhecida^{1,7,8}.

Em termos da resposta inflamatória, a maioria dos pacientes de origem caucasiana com RSCcPN apresenta o perfil predominantemente de células T-helper tipo 2 (Th2), inflamação mediada por eosinófilos, diminuição na concentração do fator de transformação de crescimento β (TGF- β), e aumentados níveis de matriz metaloproteinase-9 (MMP-9)^{9,10,11,12}.

Outro fator consistentemente relacionado ao subgrupos de pacientes com RSCcPN é a interação do *Staphylococcus aureus* (SA) com os linfócitos T-helper, que modula de forma independente a resposta imune adaptativa através da formação de biofilme ou produção de super antígeno^{13,14,15,16}. Além disso, existe um maior risco de recidiva tardia, clínica e microbiológica, quando o SA é encontrado dentro do biofilme, na mucosa sinusal, e como bactéria intracelular¹⁶. A presença do biofilme, por si só não está relacionada a pior prognóstico, e o biofilme tem sido encontrado tanto em pacientes com RSCcPN, como na mucosa normal nasossinusal ciliada de indivíduos sem RSCcPN^{17,18}.

Por outro lado, a presença de SA, no biofilme é associado com um pior prognóstico, assim como com um pior perfil clínico de RSC. Esse achado é atribuído à modulação da resposta inflamatória pelos superantígenos do *staphylococci*¹⁹.

2. OBJETIVOS

Avaliar o efeito do uso da doxiciclina, em baixa dose, por um período prolongado, na qualidade de vida dos pacientes com rinosinusite crônica com polipose nasal de difícil tratamento, submetidos a cirurgia endoscópica nasossinusal funcional, há mais de um ano.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

A RSC é uma doença multifatorial, que afeta comumente indivíduos imunocompetentes, e atualmente, os superantígenos, os biofilmes, o perfil inflamatório e o remodelamento tissular tem sido os agentes mais frequentemente associados à mucosa nasossinusal destes pacientes¹.

Sabe-se que a fisiopatologia da RSC é complexa, englobando fatores locais, sistêmicos, microbiológicos, ambientais, genéticos e iatrogênicos. A RSC se apresenta com manifestações clínicas, fenótipos e respostas ao tratamento tão diversas, que nos sugere a existência também múltiplos subtipos biológicos, os endótipos.

A diferenciação fenotípica da RSC em RSCcPN e RSCsPN tem sido apoiada recentemente por diferenças endotípicas encontradas nos padrões de remodelamento, incluindo a expressão das proteínas TGF- β e dos seus receptores, a expressão da MMPs e dos inibidores teciduais da metalloproteinase (ITMPs) e, finalmente, a deposição de colágeno. Enquanto nos pacientes com RSCsPN, os níveis das proteínas TGF- β e seus receptores estão elevados, resultando em um aumento na regulação das células *Phospho-Smad* positivas e na deposição do colágeno, nos pacientes com RSCcPN essa regulação está diminuída¹⁵. Como a TGF- β regula as MMPs e ITMPS, o equilíbrio entre esses fatores tende a uma hiperatividade das MMPs nos

pacientes com RSCcPN, mas não naqueles com RSCsPN. Esses diferentes endótipos associados a RSCcPN e RSCsPN parecem ser válidos mundialmente, independente do tipo de inflamação presente (isto é, com ou sem predominância eosinofílica). Além disso, o endótipo associado a RSCsPN parece se expressar precocemente em pacientes com RSCsPN¹¹.

Nos pacientes com RSCcPN, foi encontrada uma associação da doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA) ou por outra droga anti-inflamatória não hormonal, em 40% dos casos²⁰. Este subgrupo de pacientes apresenta maior frequência de recidiva da polipose nasal após a FESS, e asma de difícil controle, geralmente esteróide-dependente²¹. O padrão da inflamação crônica nos pacientes com RSCcPN sem DREA foi associado com um leve e significativo aumento nas concentrações da IL-5, da proteína catiônica eosinofílica (PCE), do IgE total e do IgE contra as enterotoxinas do SA, em relação aos controles⁷.

3.2 Tratamentos Medicamentosos na RSCcPN

O tratamento clínico da RSCcPN, se baseia no uso das lavagens nasais com solução salina, corticosteroides tópicos (nasais) e sistêmicos (orais ou injetáveis) e antibióticos.

3.2.1 Lavagens nasais

As lavagens nasais são uma parte importante do tratamento, auxiliando na remoção das secreções e crostas, e melhorando a QdV dos pacientes. A segurança do seu uso, ausência de absorção sistêmica e aceitação do seu uso pelos pacientes faz dela uma terapia interessante para uso prolongado. Podendo ser realizada com solução isotônica ou hipertônica (em estudos comparativos, uma não demonstrou benefício sobre a outra), em baixo ou alto volume (apesar de ambas trazerem benefícios aos pacientes e melhora na QdV, estudos mostram que as lavagens de alto volume apresentaram melhora mais significativa) e de forma passiva ou ativa. Seus efeitos colaterais são raros e podem incluir irritação local, dor de ouvido, sangramento nasal, dor de cabeça, queimação nasal, coriza e contaminação da garrafa¹.

3.2.2 Corticosteróides Orais

Os corticosteroides orais constituem o tratamento mais efetivo no tratamento da RSCcPN. Como os sintomas são persistentes e recidivantes, é necessário o uso prolongado e em altas doses dos mesmos. O que é um fator limitador do seu uso, uma vez que, desta forma ele pode trazer efeitos colaterais importantes para o paciente. Existem estudos, nos quais, a incidência de alguns destes efeitos, chegou a ser de 100%²².

Como mostrado por Van Zele T et cols, pacientes tratados com um corticosteroide oral, a metilprednisolona, apresentaram diminuição no tamanho dos pólipos e melhora no olfato, mas após 12 semanas de seguimento, pós-

tratamento, os pólipos haviam retornado ao seu tamanho inicial, bem como o olfato havia retornado ao seu limiar inicial²³.

3.2.3 Corticosteróides tópicos nasais

Os corticosteroides tópicos também tem um papel importante no tratamento da RSC, diminuindo a resposta inflamatória local, e assim prevenindo a recidiva, bem como a piora da doença, com menos riscos de efeitos colaterais que os corticosteróides orais²⁴. Podendo desta forma ser usado de modo contínuo. Existem vários estudos comparando o uso dos tradicionais sprays de corticosteroides tópicos nasais com as lavagens nasais de alto volume com corticosteroide (Budesonida) diluído em solução salina. Alguns deles demonstram o efeito superior das lavagens nasais sobre o uso dos sprays, avaliados, de forma subjetiva, através dos questionários de qualidade de vida (QdV), e de forma objetiva através do exame endoscópico nasal e da tomografia computadorizada das cavidades nasais. Outros, não demonstram nenhuma diferença significativa. Em relação aos efeitos colaterais, nessas lavagens haveria uma maior absorção sistêmica do corticosteroide, podendo resultar em supressão adrenal, mas os estudos atuais também mostram resultados divergentes em relação a esta questão¹.

3.2.4 Antibióticos

Novas opções têm surgido para tratar os pacientes com RSC recorrente após cirurgias nasossinusais e tratamentos médicos.

Uma classe de antimicrobianos tem sido proposta no tratamento destes pacientes são os macrolídeos. Eles são usados há quase 30 anos, para o tratamento prolongado de infecções e inflamações de vias aéreas. Estudos, *in vitro*, demonstram sua ação imunomodulatória e anti-inflamatória através da diminuição das citocinas pró-inflamatórias, como IL-5, IL-6 e IL-8, inibindo também a desgranulação dos neutrófilos e estimulando a fagocitose, dentre outras ações. No entanto tem sido difícil comprovar esses mecanismos *in vivo*, apesar de a diminuição das IL-6 e IL-8 ter sido observada em lavagens nasais após o tratamento com macrolídeos. Seu efeito colateral mais importante é o prolongamento do intervalo QT e subsequente arritmia cardíaca, que apesar de raro, é muito grave, devendo ser levado em consideração em pacientes com fatores de risco cardiovascular²⁵.

Entre os macrolídeos, a claritromicina, tem sido um dos mais utilizados, devido a sua ação não apenas antimicrobiana, mas também anti-inflamatória. Tendo apresentado resultados superiores a outras drogas da sua classe¹.

Diferentes estudos realizados mostram que os pacientes tratados com essa droga apresentam melhora no questionário de QdV doença-específica SNOT-20, na endoscopia nasal e na tomografia computadorizada das cavidades nasais, tendo seus efeitos comparados ao dos corticosteroides tópicos nasais.

No entanto esses efeitos podem não permanecer por um tempo prolongado após o término do tratamento¹.

Outra opção de antimicrobiano que tem sido proposta é a doxiciclina.

3.2.5 Doxiciclina

A Doxiciclina é um antibiótico oral, disponível para uso, de largo espectro bacteriostático, da classe das tetraciclinas, que também possui uma ação anti-inflamatória^{23,26,27}. Acredita-se que a ação anti-inflamatória da doxiciclina seja devido a inibição da atividade da colagenase das MMPs²⁸. Nos pólipos nasais a relação entre MMP-9 e seu inibidor, os ITMP-1 é maior que nos tecidos normais, levando a uma degradação da matriz, edema e inflamação crônica¹². Os níveis de MMP-9 nas secreções nasais caem significativamente após a administração da doxiciclina, fato este que pode alterar o processo de remodelamento e consequentemente, pode agir sobre a disfunção mecânica encontrada nos pólipos nasais²⁹. A habilidade da doxiciclina de reduzir a PCE reflete na inibição da desgranulação dos eosinófilos, enquanto a redução dos níveis da mieloperoxidase após a administração da doxiciclina diminuem a atividade neutrofílica²³.

Além de poder agir sobre alguns dos alvos acima listados, a doxiciclina tem uma atividade antibiótica contra o SA que está dentro dos neutrófilos polimorfonucleares²⁷. Este fato provavelmente vai ajudar a reduzir a produção do superantígeno.

Em um estudo, aonde a doxiciclina foi administrada na forma de aerossol, em ratos modelos para asma, ela diminuiu a inflamação das vias aéreas e a hiperreatividade brônquica produzida por alérgenos, diminuiu também o desenvolvimento do remodelamento brônquico, através da diminuição da produção das Interleucinas 5 e 13 (IL-5 e IL-13) e da atividade das MMPs³⁰. A doxiciclina também inibiu a produção de imunoglobulinas, diminuindo a diferenciação final das células B e a mudança de classe³¹. Dado o aumento local de IgG, IgE e IgA nos pólipos nasais³², esta inibição promove uma diminuição nos níveis de IgE da secreção nasal dos pacientes tratados com a doxiciclina em comparação aos controles.

É a combinação destes efeitos antimicrobiano e anti-inflamatório que provavelmente leva a diminuição dos pólipos nasais.

Van Zele et al. mostrou que a administração da doxiciclina por 20 dias diminuiu significativamente o tamanho do pólipo, num efeito semelhante àquele observado após 4 semanas de terapia com o furoato de mometasona tópico, e esta diminuição se manteve ao final de 12 semanas de seguimento²³. A doxiciclina também diminuiu significativamente o gotejamento nasal posterior.

Em um tratamento de longa duração e doses mais elevadas seria esperado um resultado ainda mais expressivo, com uma melhora mais acentuada nos sintomas e no controle da doença.

Neste estudo, testamos esta hipótese, de que um tratamento de longa duração, com baixas doses de doxiciclina oral, poderia melhorar a qualidade de vida dos pacientes com RSCcPN de difícil controle.

4. MÉTODOS

Este estudo foi realizado em um único centro, um hospital terciário, universitário, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), entre 2013 e 2014, parcialmente financiado pela Fundação Otorrinolaringologia (FORL).

É um ensaio clínico aberto, não estratificado (incluiu adultos maiores de 18 anos), randomizado, não controlado com placebo.

Não houve mudança na sua metodologia, após o início do mesmo.

A randomização foi realizada em blocos, sendo que os primeiros 30 pacientes foram randomicamente direcionados, por computador, para o grupo da doxiciclina.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local, estando registrado no Registro Nacional sob o número: 07120413.3.0000.0068, e todos os pacientes receberam e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.1 Critérios de inclusão

Ambos os grupos deste estudo foram compostos por pacientes adultos (>18 anos), com diagnóstico de RSCcPN. Os critérios de inclusão foram:

- a) Diagnóstico de RSCcPN (de acordo com o European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012)¹.

b) Ter realizado cirurgia endoscópica nasossinusal funcional (FESS), na qual todas as cavidades paranasais presumidas doentes, pela endoscopia nasal e/ou tomografia computadorizada de seios da face, tenham sido abordadas. Sendo que procedimentos radicais como nasalização não foram realizados em nenhum paciente.

c) Persistência dos sintomas de rinosinusite, apesar de submetidos a tratamento apropriado, por pelo menos 12 meses após a realização da FESS.

d) O tratamento realizado por estes pacientes durante o ano que se seguiu à FESS foi lavagens nasais com soro fisiológico 0,9%, 20ml em cada narina, 12/12h, e corticosteróide tópico nasal, no caso utilizamos o Propionato de Fluticasona spray, 100 mcg em cada narina, 12/12h, iniciado 3 semanas após a FESS.

4.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão aplicados em ambos os grupos deste estudo foram:

- a) Causas secundárias de RSC
- b) História ou diagnóstico de patologia maligna nasossinusal
- c) Radioterapia em cabeça e pescoço
- d) Imunodeficiência

- e) Perfuração septal, síndromes crânio-faciais
- f) Trauma nasal anterior ou fratura
- g) Hipertrofia de adenóide
- h) Sarcoidose
- i) Granulomatose da cavidade nasal
- j) Asma sem controle
- k) Gravidez

4.3 Avaliação dos pacientes

Os indivíduos selecionados e recrutados para este estudo foram esclarecidos sobre todos os detalhes deste estudo, pelo médico assistente e foi solicitado que assinassem o TCLE antes que qualquer procedimento relacionado a este estudo fosse realizado, inclusive a entrega das medicações. Essa assinatura aconteceu mediante a apresentação de documentos de identificação.

Os seguintes dados foram anotados na visita 1: data de nascimento, sexo, raça e etnia. A história médica, medicações, uso de drogas e/ou álcool foram questionados por estarem relacionados aos critérios elegíveis listados acima. Na história médica, foi investigado também FESS anterior para polipose nasal e comorbidades, como alergias, asma e doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA). Sendo que o diagnóstico de alergia foi baseado no *ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)* e no teste de sensibilidade cutânea,

e o diagnóstico de asma foi baseado na classificação da Sociedade Torácica Americana¹.

Todos os pacientes responderam os seguintes questionários sobre QdV: SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test- 20)^{33,34,35} e NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation)^{36,37}. Foram também submetidos ao exame endoscópico nasal, a Tomografia computadorizada de seios da face e a coleta de sangue para realização de exames clínicos laboratoriais.

A medida dos sinais vitais, como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e frequência de pulso (FP), foi realizada tanto na visita inicial, de triagem, quanto na visita final. A medida dos sinais vitais foi realizada com o paciente em uma posição supina, tendo permanecido nesta posição por pelo menos 5 minutos antes de cada evento.

Os critérios de inclusão e de exclusão foram revisados na Triagem. As condições clínicas dos pacientes foram analisadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, de forma que se tivesse certeza de que os mesmos eram adequados para o estudo.

4.4 Terapias Prévias e Concomitantes

Todas as medicações e outros tratamentos realizados pelo paciente durante o estudo, incluindo tratamentos iniciados antes do início do estudo foram anotados no prontuário médico (PM). Foram registrados o nome da droga, dosagem, razão para uso, data de início e fim do tratamento.

Na triagem e nas visitas subsequentes, os pacientes foram questionados sobre o uso de medicações concomitantes.

Medicações permitidas durante o estudo incluem:

- Corticóides inalatórios orais nas seguintes doses:
 - Beclometasona ≤ 1000 mcg/dia
 - Propionato de Fluticasona ≤ 500 mcg/dia
 - Budesonida ≤ 800 mcg/dia
 - Flunisolida ≤ 1000 mcg/dia
 - Acetonido de Triamcinolona ≤ 1000 mcg/dia
- Corticóides tópicos nasais
- Salbutamol
- Acetaminofen/Paracetamol nas doses ≤ 2 gramas/dia

Medicações proibidas durante o estudo incluem:

Medicação	Tempo de Suspensão do uso antes da visita de triagem
Corticóides orais e Macrolídeos	1 mês
Antihistamínicos orais	1 semana
Quimioterapia/Radioterapia	3 meses
Cromoglicato de sódio Intranasal, nedocromil	1 semana
Brometo de Ipatrópio Intranasal	12 horas
Qualquer dose sistêmica de corticóide intravenoso	1 mês
Corticóides nasais	2 semanas
Corticóides intramuscular, de depósito de longa duração	3 meses
Corticóides intra-articular, Tempo de ação curto intramuscular	1 mês
Metotrexate, ouro e outros agentes citotóxicos	3 meses
Astemizol, terfenadina	3 meses
Descongestionantes orais (de curta duração)	24 horas
Descongestionantes orais (de longa duração)	72 horas
Descongestionantes nasais	48 horas
Anticorpos Monoclonais	6 meses

Os pacientes seguidos devido à participação neste estudo clínico se abstiveram de tomar medicações prescritas e não prescritas, a menos que, na opinião do investigador, a medicação não interferisse no estudo ou a medicação estivesse listada acima na relação das medicações permitidas.

Corticosteróides sistêmicos e antibióticos sistêmicos outros, além da doxiciclina, não foram permitidos durante este estudo.

4.5 Questionários de avaliação

Os pacientes foram avaliados através dos questionários **SNOT-20** e **NOSE**.

O **SNOT- 20** é um instrumento para avaliação da QdV doença-específica em pacientes com RSC. É composto de 20 itens relacionados às queixas do paciente nas últimas duas semanas. A versão utilizada foi a validada previamente para o português³⁵.

O **NOSE** também é um instrumento utilizado para avaliar a QdV doença-específica relacionada a obstrução nasal. Difere do SNOT-20, por constar apenas de 5 itens, relacionados às queixas do paciente no último mês. A versão utilizada também foi a validada previamente para o português³⁷.

4.6 Exame Endoscópico Nasal

Na endoscopia nasal, a rinosinusite dos pacientes foi graduada, usando a escala de Lund-Kennedy³⁸, aonde as cavidades nasais direita e esquerda são pontuadas de acordo com:

- Grau de polipose (sem pólipos, 0; pólipos restritos ao meato médio, 1; pólipos estendendo-se além do meato médio sem preencher toda a cavidade nasal, 2; e pólipos preenchendo toda a cavidade nasal, 3).
- Secreção (sem secreção, 0; com secreção hialina, 1; e com secreção espessa ou mucopurulenta, 2).
- Sinéquias (sem sinequias, 0; com poucas sinequias, 1; e com muitas sinequias, 2).
- Crostas (sem crostas, 0; com poucas crostas, 1; e com muitas crostas, 2).
Podendo assim o total variar de 0 a 9 de cada lado.

4.7 Tomografia computadorizada de seios da face

De acordo com as tomografias, os pacientes foram graduados segundo a escala de Lund-Mackay³⁹.

Nessa escala, cada cavidade paranasal (maxilar, etmóide anterior, etmóide posterior, esfenóide, frontal) direita e esquerda recebe uma pontuação de acordo com seu grau de acometimento (sem anormalidades, 0; parcialmente opacificada, 1; e completamente opacificada, 2).

O complexo óstio-meatal recebe uma graduação de 0, se estiver livre ou 2, se estiver bloqueado.

Desta forma a escala varia de 0 a 12 pontos, de cada lado.

4.8 Testes clínicos laboratoriais

Os testes listados abaixo foram executados em amostras coletadas e analisadas pelo método padrão, em laboratório local, antes de iniciado o tratamento: eritrograma, plaquetas, leucograma diferencial, contagem

absoluta de eosinófilos, enzimas hepáticas (TGO, TGP, gamaGT), uréia, creatinina e IgG, IgA, IgE, IgM e ANCA.

4.9 Randomização

Sessenta pacientes elegíveis foram randomicamente encaminhados para um dos dois grupos, por ordem de inclusão. A randomização foi aberta e realizada em blocos, numa proporção de 30:30. Sendo que os 30 primeiros pacientes foram encaminhados para o grupo 1, a ser tratado com a doxiciclina, e os 30 pacientes subsequentes, ao grupo 2 ou grupo controle.

Após a realização de todos os procedimentos e término da triagem, os indivíduos que se qualificaram foram randomizados na visita 1 para receber um dos dois tratamentos:

Tratamento 1 (GRUPO 1):

- Doxiciclina (200mg no primeiro dia e 100mg/dia, a partir do segundo dia, por 12 semanas)
- Lavagens nasais com solução salina (Soro fisiológico a 0,9%, 20ml em cada narina, 2x/dia)
- Corticosteroide tópico, o Propionato de Fluticasona (spray 100mcg/narina, 2x/dia)

Tratamento 2 (GRUPO 2 ou GRUPO controle):

- Lavagens nasais com solução salina (Soro fisiológico a 0,9%, 20ml em cada narina, 2x/dia)
- Corticosteroide tópico, o Propionato de Fluticasona (spray 100mcg/narina, 2x/dia)

4.10 Visitas ao ambulatório

Os pacientes compareceram a uma visita inicial, aonde foram realizados o exame clínico, os questionários, a endoscopia nasal, a tomografia computadorizada, os exames laboratoriais e a randomização, com assinatura do TCLE, após a leitura do mesmo.

Nesse momento os possíveis efeitos adversos da medicação foram esclarecidos ao paciente, e foi entregue ao mesmo um número de telefone e endereço acessíveis 24h por dia, os 7 dias da semana. Em seguida foi entregue a medicação.

Uma visita final, de controle, após 12 semanas de tratamento foi agendada. Quando novamente foram realizados o exame clínico, os questionários e a endoscopia nasal. **Figura 1.**

Figura 1. Fluxograma dos pacientes

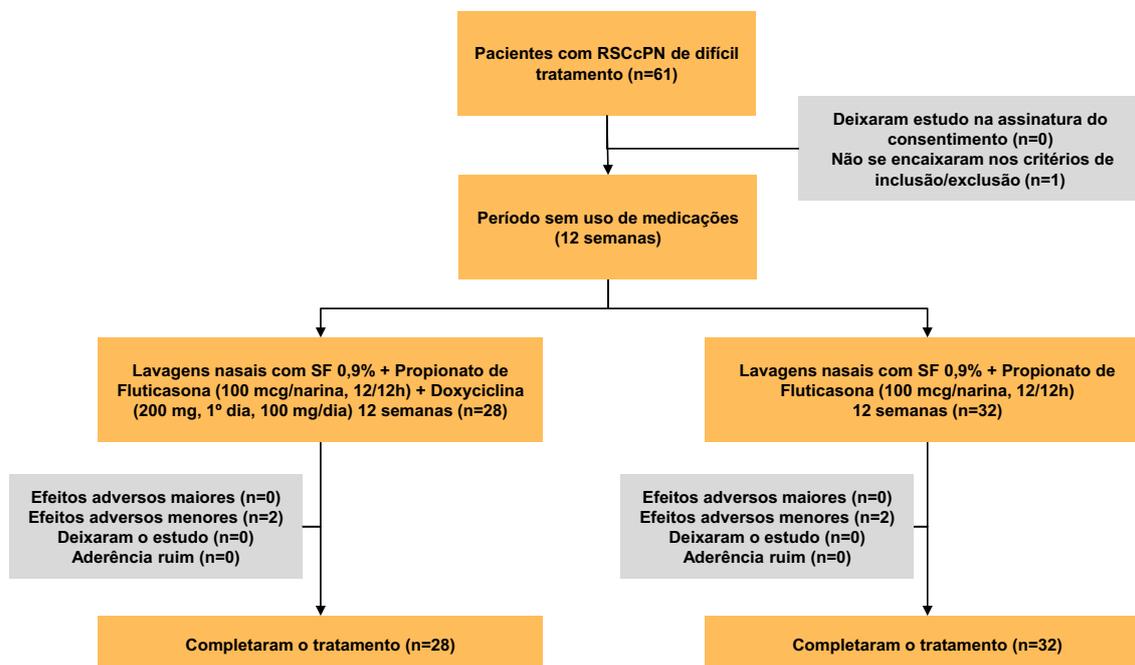


Figura 1. Sequencia de eventos dos pacientes, desde a seleção para o estudo, até a conclusão do tratamento. RSCcPN, Rinossinusite crônica com pólipos nasais; SF, soro fisiológico; mcg, micrograma; mg, miligrama)

4.11 Tratamento após o final do estudo

Todos os pacientes foram selecionados do nosso ambulatório de polipose nasal e continuaram sendo acompanhados e tratados no mesmo, após a conclusão do estudo, conforme os protocolos vigentes do departamento de otorrinolaringologia.

4.12 Desfechos

O principal resultado a ser analisado foi se houve uma melhora clínica significativa na QdV doença-específica para RSC, quantificada pelo SNOT-20. Essa melhora foi definida como uma redução >0.8 no resultado final do SNOT-20, como estabelecido na literatura³⁵.

O segundo resultado a ser analisado foi se houve uma melhora nos resultados da endoscopia (escala de Lund-Kennedy), e dos questionários de QdV doença- específicos SNOT-20 e NOSE.

4.13 Análise estatística

Uma análise previu que era necessária uma amostra mínima de 22 pacientes com RSCcPN e 22 pacientes no grupo controle para alcançar um poder de 80% (Beta=20%) com um erro alfa de 5%. Estimamos uma perda de até 25% dos pacientes com RSCcPN e determinamos uma amostra de 30 pacientes em ambos os grupos.

O teste de Kolmogorov-Smirnov mostrou uma distribuição não paramétrica dos dados, que foram expressos como medianas e intervalos interquartílicos.

O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar valores entre os grupos.

Dados dicotômicos foram analisados pelos testes *chi-square* ou teste exato de Fisher.

Avaliamos o tamanho do efeito do tratamento da doxiciclina através da melhora clinicamente significativa do SNOT-20 (redução do resultado >0.8) pelo índice de probabilidade (*odds ratio* - OR) clássico e intenção de tratar. A análise da intenção de tratar do OR inclui pacientes que se recusaram a participar do estudo como um desfecho negativo.

A análise estatística da eficácia do tratamento foi baseada em todos os indivíduos incluídos no estudo.

Todas as análises estatísticas foram feitas no programa SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Para todos os testes estatísticos, consideramos $p = 0.05$ estatisticamente significativo.

5. RESULTADOS

Um total de 60 pacientes iniciaram o estudo (**Tabela 1**):

- GRUPO 1: 28 pacientes receberam o tratamento 1 (doxiciclina, corticosteroide tópico e lavagens nasais com solução salina)
- GRUPO 2 ou controle: 30 pacientes receberam o tratamento 2 (corticosteroide tópico e lavagens nasais com solução salina)
- 2 pacientes alocados no GRUPO 1 se recusaram a participar fazendo o uso da doxiciclina e foram analisados dentro do GRUPO 2.

A média dos resultados do SNOT-20 inicial (pré-tratamento) não foi significativamente diferente entre os 2 grupos (1.77 [1.35] vs. 2.05 [1.46] respectivamente, $p=0.47$).

Os dois grupos também se mostraram homogêneos no que se refere a dados demográficos, como sexo e idade, bem como para outros parâmetros de interesse analisados na visita inicial, pré-tratamento. **Tabela 1.**

Tabela 1. Parâmetros iniciais estratificados por grupo.

	Doxiciclina + Corticosteróides nasais Media (IIQ)	Corticosteróides nasais Media (IIQ)	p
Sexo (M: F)	13:15 (0.87)	14:16 (1)	0.99
Idade, em anos	47.50 (16)	47.50 (14)	0.73
Rinite	28.6% (8/28)	40.0% (12/30)	0.36
Asma	57.1% (16/28)	50.0% (18/30)	0.82
DREA	39.3% (11/28)	26.7% (8/30)	0.31
SNOT-20	1.77 (1.35)	2.05 (1.46)	0.36
NOSE	50.00 (68)	52.50 (70)	0.18
Lund-Kennedy Pré-tratamento	10 (3)	11 (4)	0.21
Lund-Mackay Pré-tratamento	18 (6)	17 (8)	0.36
Eosinófilos (contagem absoluta)	300 (275)	400 (500)	0.26
Eosinófilos (%)	4.9 (3.7)	5.1 (6.5)	0.56
IgA	278 (128)	289 (104)	0.98
IgE normal	53,6% (15/28)	46.7% (14/30)	0.60
IgE	141 (245)	218 (401)	0.53
IgG	1162.50 (452)	1202.00 (425)	0.99
IgM	117 (75)	141 (103)	0.10

DREA, doença respiratória exacerbada pela aspirina; Escala de Lund-Kennedy para avaliação endoscópica nasal; Escala de Lund-Mackay para avaliação da tomografia computadorizada de seios da face; IIQ, Intervalo interquartil; NOSE *Nasal obstruction Symptom Evaluation*; SNOT-20 *Sino-nasal Outcome test-20*.

Nenhum paciente, de nenhum dos dois grupos, deixou o estudo precocemente. E nenhum paciente apresentou efeito adverso importante. Apenas quatro pacientes apresentaram efeitos adversos menores, dois de cada grupo, sempre no início do tratamento. Os quatro apresentaram coriza hialina e prurido nasal, controlados após um dia de uso de antihistamínico. E um deles, proveniente do GRUPO 1, tratado com a doxiciclina, apresentou exacerbação da asma, controlada com um breve curso (5 dias) de terapia com Beta 2 agonista. Mas nenhum deles precisou descontinuar a medicação.

5.1 Eficácia do tratamento

Após 12 semanas, houve uma associação estatisticamente significativa entre a melhora significativa dos resultados do SNOT-20 e o tratamento com a doxiciclina [50% (14/28) vs 10% (3/30), $p=0,01$; OR=7.87 IC 95%: 1.96 - 31.67, $p=0.003$. **Figura 2.**

Os pacientes do GRUPO 1 também mostraram respostas estatisticamente significantes no SNOT-20 ($p=0.002$), NOSE ($p=0.046$), e na escala de Lund-Kennedy ($p=0.004$). **Tabela 2.**

Figura 2. Melhora dos resultados do SNOT-20

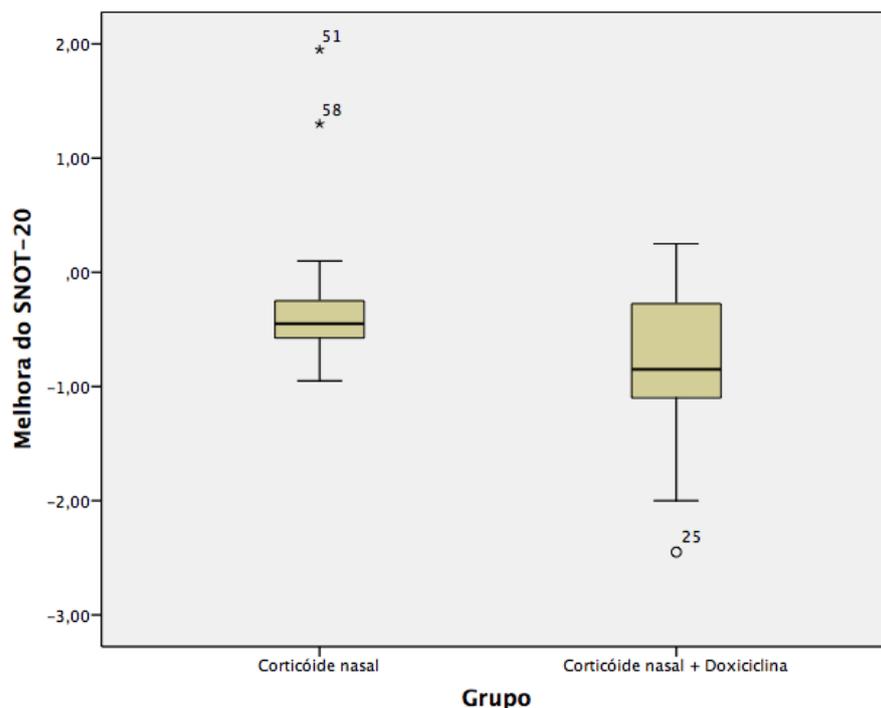


Figura 2. Comparação da melhora dos resultados do SNOT-20 (*Sino-nasal Outcome test-20*) entre o grupo submetido a intervenção (doxiciclina + corticosteróide nasal) e o grupo controle (apenas corticosteróide nasal).

Tabela 2. Resultados clínicos estratificados por grupo.

	Doxiciclina + Corticosteróides nasais Media (IIQ)	Corticosteróides nasais Media (IIQ)	p
SNOT-20 Pós-tratamento	-0.85 (0.84)	-0.45 (0.33)	0.002*
Melhora clinicamente significativa do SNOT-20	50.0% (14/28)	10.0% (3/30)	0.001*
NOSE Pós-tratamento	-15.0 (37.5)	-7.5 (16.25)	0.043*
Lund-Kennedy Pós-tratamento	-3 (2)	-2 (2)	0.004*

Escala de Lund-Kennedy para avaliação endoscópica nasal; Escala de Lund-Mackay para avaliação da tomografia computadorizada de seios da face; IIQ, Intervalo interquartil; NOSE *Nasal obstruction Symptom Evaluation*; SNOT-20 *Sino-nasal Outcome test-20*

Os pacientes que apresentaram melhoras clinicamente significativa no SNOT-20, também apresentaram melhores resultados na pontuação total do SNOT-20 e do NOSE ($p=0.001$), bem como uma melhora quase significativa no resultado total da escala de Lund-Kennedy ($p=0.07$).

A presença de Asma ($p=0.006$), DREA ($p=0.018$) e aumento sérico do IgE ($p<0.035$), na avaliação pré-tratamento, associou-se a ausência de uma melhora estatisticamente significativa do SNOT-20 nestes subgrupos.

Os pacientes que não alcançaram essa melhora clinicamente significativa, com a intervenção do estudo, apresentaram também piores graduações na endoscopia inicial ($p=0.016$). **Tabela 3.**

Tabela 3. Características dos pacientes estratificadas pela presença ou ausência de melhora clínica significativa no resultado do SNOT-20.

	Melhora clinicamente significativa do SNOT-20 (+)	Melhora clinicamente significativa do SNOT-20 (-)	p
Sexo	5:9 (0.56)	8:6 (1.33)	450
Idade	43.00 (21)	48.00 (14)	0,173
SNOT-20 Pré-tratamento	2.28 (1.38)	1.55 (1.11)	0,094
NOSE Pré-tratamento	65.00 (46)	37.50 (58)	0,210
Lund-Kennedy Pré-tratamento	8.50 (4)	10.50 (3)	0,016*
Lund-Mackay Pré-tratamento	16.00 (7)	18.50 (5)	0,137
SNOT-20 Pós-tratamento	-0.96 (0.46)	-0.28 (0.64)	0,001*
NOSE Pós-tratamento	-30.00 (26.5)	0.00 (26.5)	0,001*
Lund-Kennedy Pós-tratamento	-4.00 (3.25)	-3.00 (1.50)	0,070
Rinite	28.6% (4/14)	28.6% (4/14)	1,00
Asma	28.6% (4/14)	85.7% (12/14)	0,006*
DREA	14.3% (2/14)	64.3% (9/14)	0,018*
Eosinófilos (contagem absoluta)	300 (200)	300 (500)	0,603
Eosinófilos (%)	4.90 (4.1)	4.90 (3.8)	0,982
IgA	265.50 (155)	280.00 (114)	0,946
IgE normal	78.6% (11/14)	28.6% (4/14)	0,021*
IgE	111.00 (69)	282.00 (339)	0,035*
IgG	1327.50 (473)	1101.00 (347)	0,194
IgM	117 (35)	120 (122)	701

DREA, doença respiratória exacerbada pela aspirina; Escala de Lund-Kennedy para avaliação endoscópica nasal; Escala de Lund-Mackay para avaliação da tomografia computadorizada de seios da face; IIQ, Intervalo interquartil; NOSE *Nasal obstruction Symptom Evaluation*; SNOT-20 *Sino-nasal Outcome test-20*.

6. DISCUSSÃO

Os achados deste estudo sugerem que os pacientes com RSCcPN de difícil controle após a FESS apresentaram uma associação entre o uso da doxiciclina por longo prazo, em baixa dose, e uma melhora clinicamente significativa (>0.8) no questionário SNOT-20 [50% (14/28) vs 10% (3/30), $p=0,01$; OR=7.87 IC 95%: 1.96 - 31.67, $p=0.003$. Mostrando que esta droga é uma boa opção para os pacientes com RSCcPN, que não respondem às modalidades clássicas de tratamento.

A dose escolhida para este estudo, 200mg no primeiro dia e 100mg por 12 semanas, foi baseada no seu efeito microbiano, mas seu efeito anti-inflamatório e na diminuição da destruição de tecidos subjacentes foi observado mesmo em pacientes que fizeram seu uso em baixas doses (40mg)²³.

O tratamento com a doxiciclina melhorou a QdV desses pacientes, demonstrado através da melhora nos resultados dos parâmetros doença-específicos relacionados a sintomas nasossinusais ($p<0.05$) e obstrução nasal ($p<0.04$).

Além disso, nós encontramos que 50% dos pacientes (14 dos 28), experimentaram melhora clinicamente significativa nos resultados do SNOT-20 ($p<0.05$) após o tratamento com a doxiciclina. O efeito da doxiciclina na melhora dos resultados do SNOT-20, nos pacientes com RSCcPN, foi particularmente evidente nos pacientes com níveis séricos normais de IgE ($p<0.01$) e contagem normal de eosinófilos ($p<0.05$), antes do início do tratamento. Esses achados

foram corroborados pela menor prevalência de asma ($p < 0.01$) e de DREA ($p < 0.01$) neste subgrupo de pacientes, que mostrou melhora clinicamente significativa após o tratamento.

Nós encontramos também, um maior nível sérico de IgG pré-tratamento em pacientes que apresentaram melhora ($p < 0.05$).

Nós não analisamos nenhum dos marcadores inflamatórios nas secreções nasais, mas Van Zele et al. anteriormente revelou que a doxiciclina reduz os níveis de MMP-9, mieloperoxidase e PCE²³. Apesar de Van Zele et al. não ter encontrado nenhuma relação entre os níveis de IgE e a contagem de eosinófilos, com os resultados da terapia com a doxiciclina por 20 dias, tratamentos prolongados com a claritromicina foram associados com melhores resultados em pacientes com RSC e níveis normais de IgE³³.

O EPOS 2012¹ se refere a doxiciclina como sendo um tratamento alternativo promissor e que novos estudos devem ser realizados.

Van Zele et al.²³ foi o primeiro a publicar um estudo, controlado com placebo, que mostrou um efeito consistente da doxiciclina, quando comparada a metilprednisolona e ao placebo, em 3 semanas de tratamento, iniciado 20 dias após a FESS. Neste estudo, a doxiciclina foi prescrita por um período mais curto do que no nosso estudo, fato este que pode explicar ele ter evidenciado uma melhora não significativa na avaliação endoscópica e ter encontrado melhora apenas no gotejamento nasal posterior, que reduziu significativamente, não tendo efeito sobre outros sintomas. Por outro lado, nós não analisamos se os

efeitos obtidos com o tratamento com a doxiciclina se mantêm após o término do mesmo, e novos estudos se fazem necessários para avaliar este tema.

Esteróides tópicos nasais são uma excelente opção de tratamento para pacientes com RSCcPN, suportados por evidências de alta qualidade, mas alguns pacientes não experimentam um controle satisfatório da doença com este tratamento¹. De acordo com o EPOS, pacientes são considerados portadores de RSCcPN de difícil tratamento quando eles não apresentam um controle adequado da doença após terem realizado a FESS, fazerem o uso dos corticosteroides nasais continuamente e terem realizado dois tratamentos curtos de antibiótico ou corticosteroides sistêmicos no último ano¹. Estes pacientes podem requerer tratamentos alternativos, e a doxiciclina seria uma ótima opção neste seguimento, promovendo uma resposta satisfatória em aproximadamente metade dos pacientes (ou mais, caso eles sejam melhor selecionados).

A principal falha deste estudo é a ausência de grupos duplo-cego, mas, os principais resultados avaliados foram questionários de QdV e avaliações endoscópicas, que são menos sujeitos a viés.

A maioria dos pacientes deste estudo se encontra na lista de espera para nova FESS, portanto se algum destes pacientes se sentisse motivado a responder os questionários de QdV de forma imprópria, o viés seria provavelmente tentando mostrar uma melhora menos efetiva nos mesmos.

Outras falhas importante são: a randomização ter sido realizada em blocos, quando o ideal seria a randomização dos pacientes um a um, a heterogeneidade

no espaço de tempo entre a realização da cirurgia e o início do tratamento com a doxiciclina e a ausência de um grupo tratado com placebo. F4

Nenhum dos nossos pacientes experimentou efeito adverso importante, e nenhum deixou o estudo precocemente. Esta conquista se deu provavelmente devido ao controle efetivo da asma, em todos os pacientes, antes do início do estudo, e à manutenção do tratamento apropriado durante o estudo.

No futuro, novos ensaios clínicos com o uso da doxiciclina por longos períodos e o seguimento dos pacientes após a conclusão do tratamento, avaliando a clínica dos mesmos, através dos resultados dos questionários de QdV e da medida dos marcadores inflamatórios nas secreções nasais e mucosas sinusais, podem esclarecer melhor o papel desta droga nos pacientes desta população.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, a terapia com baixas doses da doxiciclina, por longos períodos mostrou-se eficaz na melhora da qualidade de vida (QdV) dos pacientes com rinosinusite crônica com polipose nasal de difícil tratamento, especialmente naqueles pacientes que não apresentarem asma e DREA, e tiverem níveis séricos normais de IgE e eosinófilos.

ANEXOS



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.

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

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



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

REFERÊNCIAS

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Supp.* 2012; (23): 3, 1-298.
2. Pleis JR, Ward BW, Lucas JW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2009. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10 2010; (249): 1-207.
3. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy* 2011; 66(9): 1216-23.
4. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology* 2012; 50(2): 129-138.
5. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 104-109.
6. Bezerra TF, Piccirillo JF, Fornazieri MA, Pilan RR, Pinna F de R, Padua FG, Voegels RL. Assessment of quality of life after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012; 78(2): 96-102.
7. Szczeklik A, Nizankowska E, Sanak M, et al. Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(1): 27-33.
8. Pezato R, Świerczynska-Krępa M, Nizankowska-Mogilnicka E, Derycke L, Bachert C, Perez-Novo C. Role of imbalance of eicosanoid pathways and staphylococcal superantigens in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2012; 67(11): 1347-56.

9. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators *Allergy* 2006; 61(11): 1280-9.
10. Bachert C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, et al. Staphylococcus aureus superantigens and airway disease *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2(3): 252-8.
11. Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(1): 8-11.
12. Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy* 2004; 59(1): 54-60.
13. Foreman A, Holtappels G, Psaltis AJ, et al. Adaptive immune responses in Staphylococcus aureus biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2011; 66(11): 1449-56.
14. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 981-3.
15. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(6): 1479-90.
16. Tan NC-W, Foreman A, Jardeleza C, et al. Intracellular Staphylococcus aureus: the Trojan horse of recalcitrant chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3: 261.

17. Bezerra TF, Padua FG, Gebrim EM, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144(4): 612-6.

18. Foreman A, Wormald PJ. Different Biofilms, Different Disease? A Clinical Outcomes Study. *Laryngoscope* 2010; 120(8): 1701-6.

19. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 962-8.

20. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(5): 961-8.

21. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28(4):717-22.

22. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, Hwang PH, Wright ED, Smith TL. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int. Forum Allergy Rhinol* 2013; 3(2): 104-20.

23. Van Zele T; Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1069-76.

24. Jang DW, Lachanas VA, Segel J, Kountakis SE. Budesonide nasal irrigations in the postoperative management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3:708-11.

25. Cervin A, Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 416-22

26. Rosenblatt JE, Barrett JE, Brodie JL, et al. Comparison of in vitro activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. *Antimicrob agents chemother* 1966; 6: 134-41.

27. Yancey RJ, Sanchez MS, Ford CW. Activity of antibiotics against *Staphylococcus aureus* within polymorphonuclear neutrophils. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10(2): 107-13.

28. Rampe S, Hayden JM, Robbins RA, Hoyt JC. Tetracyclines and pulmonary inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007; 7: 232-6.

29. Pezato R, Voegels RL, Pinto Bezerra TF, et al. Mechanical dysfunction in the mucosal edema formation of patients with nasal polyps. *Rhinology* 2014; 52(2): 162-6.

30. Gueders MM, Bertholet P, Perin F, Rocks N, Maree R, Botta V, et al. A novel formulation of inhaled doxycycline reduces allergen-induced inflammation, hyperresponsiveness and remodeling by matrix metalloproteinases and cytokines modulation in a mouse model of asthma. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 514-26

31. Kuzin II, Snyder JE, Ugine GD, Wu D, Lee S, Bushnell Jr. T et al. Tetracyclines inhibit activated B cell function. *Int Immunol* 2001; 13: 921-31

32. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by

superantigens. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1840-7

33. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2006; 116(2): 189-193.

34. 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.

35. Bezerra, TFP; Piccirillo, JF; Fornazieri, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. *Int J Otolaryngol* 2011.

36. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, et al. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 157-63.

37. Bezerra, TFP; Padua, FGM; Pilan, RRM; et al. Cross-cultural adaptation and validation of a Quality of Life questionnaire: The Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. *Rhinology* 2011; 49(2): 227-31.

38. Lund VJ; Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: S35-40.

39. Lund VJ; Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31(4): 183-4.