

Padronização dos critérios de seleção em estudos sobre medicações nasais

Standardizing selection criteria in nasal medication studies

Andrei Borin¹, Eduardo Abib Junior², Cleomines Izídio Araujo³, Luis Lopez Martinez⁴, Heloísio Rodrigues⁵

Palavras-chave: citologia, depuração mucociliar, grupos controle, nariz, testes cutâneos.

Keywords: cytology, mucociliary clearance, control groups, nose, skin tests.

Resumo / Summary

Estudos clínicos sobre medicações tópicas nasais exigem a padronização de “normalidade nasossinusal” na constituição de grupos controle através de uma avaliação específica da via aérea superior. **Objetivo:** Padronizar a avaliação de candidatas a grupos controle em estudos clínicos sobre medicações tópicas nasais. **Material e Método:** Voluntários do sexo masculino, de 18 a 50 anos, que se declararam saudáveis, livres de doenças e assintomáticos nasossinuais foram submetidos a uma avaliação sequencial e excludente composta de uma avaliação clínica, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, teste da sacarina, nasofibroscopia flexível e citograma nasal. **Desenho do Estudo:** Coorte contemporânea com corte transversal. **Resultados:** Dos 33 indivíduos inicialmente incluídos, 14 (42,4%) foram excluídos na avaliação clínica. Dos 19 restantes, 2 (10,5%) apresentaram atopia no teste cutâneo, sendo excluídos. 17 foram submetidos ao teste da sacarina demonstrando em todos os casos uma depuração mucociliar normal, sendo avaliados por nasofibroscopia flexível que detectou anormalidade em 2 casos (11,8%) e excluídos. Os 15 restantes foram submetidos ao citograma nasal, demonstrando normalidade, representando 45,5% dos indivíduos inicialmente incluídos. **Conclusão:** O protocolo proposto de avaliação sequencial e excludente foi efetivo na definição de candidatas à constituição de grupos controle em estudos clínicos sobre medicações tópicas nasais.

Clinical studies on nasal topical medications require the standardization of “nasosinusal normality” in order to establish control groups through a specific evaluation of the upper airways. **Aim:** to standardize the evaluation of candidates for control groups in clinical studies on nasal topical medications. **Material and Methods:** healthy male volunteers of 18 to 50 years of age, asymptomatic from the nasosinusal standpoint were subjected to a sequential and excluding assessment made up of clinical evaluation, immediate hypersensitivity skin test, saccharin test, flexible nasofibrosocopy and nasal cytology. **Study design:** Cross-sectional contemporary cohort. **Results:** Of the 33 people originally enrolled, 14 (42.4%) were excluded for clinical reasons. Of the 19 remaining, 2 (10.5%) had atopy diagnosed in the skin test and were excluded. 17 were tested with saccharin and presented normal mucociliary clearance. Evaluation by nasal endoscopy showed abnormality in 2 cases (11.8%) and these were excluded. The remaining 15 were submitted to nasal cytology, which proved normal, representing 45.5% of those initially included. **Conclusion:** The proposed protocol for sequential and excluding evaluation was effective in defining candidates for the establishment of control groups in clinical studies on nasal topical medications.

¹ M.D., Ph.D, Departamento de Pesquisas Clínicas, Libbs Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

² M.D., Ph.D, Scentryphar Pesquisa Clínica Ltda., Campinas, SP, Brasil; Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP - Universidade de Campinas, SP, Brasil.

³ Pharm., Departamento de Pesquisas Clínicas, Libbs Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Ph.D, Departamento de Pesquisas Clínicas, Libbs Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil; Centro de Biotecnologia Aplicado a Pacientes com Necessidades Especiais CEBAPE - FOSJC, UNESP - Universidade Estadual Paulista, SP, Brasil.

⁵ M.D., Departamento de Pesquisas Clínicas, Libbs Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

Scentryphar Pesquisa Clínica Ltda., Campinas, SP, Brasil. Departamento de Pesquisas Clínicas, Libbs Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Andrei Borin - Rua Loefgreen 1587 apto 152 São Paulo SP 04040-032.

Libbs Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 20 de outubro de 2008. cod. 6083.

Artigo aceito em 24 de janeiro de 2009.

INTRODUÇÃO

A fisiologia nasossinusal assume grande importância na promoção de qualidade de vida e prevenção de doenças respiratórias, sobretudo em grandes centros urbanos que apresentam sérios agressores à mucosa respiratória, como baixa umidade do ar, alta concentração de agentes poluentes e uso indiscriminado de ar condicionado¹. Doenças como rinites, sinusites e infecções virais das vias respiratórias altas atingem a população destes centros urbanos com altos índices de prevalência e morbidade, predispondo o desenvolvimento de outras ainda mais graves, como asma, bronquite, pneumonias e enfisema². Produtos tópicos nasais visam desde a simples limpeza e hidratação da mucosa (soluções salinas^{3,4}, gel nasal⁵⁻⁷ e solução ringer lactato⁸) até a administração tópica de corticoides⁶. Representa ainda uma possibilidade de administração sistêmica graças à sua extensa rede capilar⁹. Este fato reforça a importância da realização de estudos clínicos controlados para a comprovação da eficácia e segurança de agentes farmacológicos administrados por essa via.

Nas investigações onde se utilizam medicações tópicas nasais, a caracterização de indivíduos “normais” ou saudáveis, do ponto de vista nasossinusal, é importante tanto na condução de estudos FASE 1, classicamente envolvendo indivíduos saudáveis, assim como nos de FASE 2, 3 e 4, onde se torna necessário a confirmação da entidade nosológica em estudo e a constituição de grupos controle¹⁰. Ao se caracterizar um grupo controle devemos garantir a ausência de doenças sistêmicas que influenciem o seu estado geral de saúde, como hipertensão arterial, diabetes e insuficiência renal crônica, e a ausência de fatores que possam interferir farmacologicamente com a medicação em estudo, como o uso de medicações concomitantes.

Quanto à fisiologia nasossinusal, o gênero e a idade dos indivíduos devem ser levados em conta, já que os hormônios femininos atuam sobre a mucosa nasal¹¹ e a população senil pode apresentar alterações típicas do envelhecimento na mucosa nasal⁹. Por este motivo, a maioria dos estudos clínicos para avaliações de medicações tópicas nasais elege como população de estudo indivíduos adultos do sexo masculino, salvo nos casos onde o medicamento objeto de estudo apresenta indicações específicas para a população feminina, pediátrica ou senil. Condições ambientais também podem influenciá-la^{1,9,12} e populações geograficamente distantes podem ser expostas a condições muito discrepantes em relação a umidade, temperatura do ar, presença de poluentes, agentes irritantes ou alérgenos, representando uma dificuldade na padronização de grupos controles e na caracterização de uma mucosa nasossinusal saudável^{1,9,12}.

Fatores anatômicos da cavidade nasal, como desvio de septo, hipertrofia de conchas nasais ou pólipos, e histórico de procedimentos cirúrgicos ou de afecções in-

fecciosas respiratórias recentes, representam também uma possibilidade de interferência na fisiologia nasossinusal. Outros fatores como tabagismo e utilização de medicamentos ou drogas ilícitas por via nasal devem também ser considerados.

Com o objetivo de estabelecermos um protocolo de testes e exames que permitam padronizar e comprovar um estado saudável e de “normalidade” do ponto de vista nasossinusal e para definir critérios de seleção e exclusão de sujeitos de pesquisa em estudos clínicos com medicações tópicas nasais, realizamos um levantamento das condições nasossinusais de uma população declarada saudável e assintomática recrutada em um centro de pesquisa na cidade de Campinas - SP. Elaboramos um protocolo que engloba uma avaliação clínica criteriosa e a realização sequencial e excludente do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, teste da sacarina, nasofibrocopia flexível e citograma nasal.

MÉTODOS

Este protocolo foi conduzido no centro de pesquisa Scentryphar Pesquisa Clínica Ltda., localizado na cidade de Campinas - SP, com o apoio da Libbs Farmacêutica Ltda e em conformidade com as normativas nacionais e internacionais de Boas Práticas Clínicas, estabelecidas pela Conferência Internacional de Harmonização (GCP - ICH) e de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque preconizados pela Associação Médica Mundial (WMA). O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (CEP-FCM/UNICAMP) aprovou este estudo sob o número 1.046/2007. Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado, de acordo com as exigências institucionais, aos sujeitos de pesquisa voluntários para este protocolo.

Foram convidados a participar voluntariamente deste estudo indivíduos adultos (18 a 50 anos) do sexo masculino que se declaravam saudáveis, isentos de doenças e assintomáticos do ponto de vista nasossinusal, sendo realizada uma avaliação sequencial, dividida em 5 etapas:

Etapa 1: Avaliação Clínica (AC).

Nesta etapa foi avaliada os seguintes critérios de inclusão e de exclusão: Critérios de inclusão: indivíduos saudáveis, do sexo masculino, entre 18 e 50 anos de idade completos; sem história clínica de rinite, sinusite, asma e bronquite crônicas; competência para assinar o TCLE; Critérios de exclusão: participação em outro estudo clínico de qualquer natureza há menos de 1 ano; infecção viral respiratória alta ou sinusite aguda há menos de 3 semanas; uso de qualquer medicação tópica nasal há menos de 4 semanas; uso de corticosteroide, anti-histamínico ou descongestionante sistêmico há menos de 4 semanas; história de cirurgia nasal ou sinusal prévias há menos de

5 anos; tabagismo ou antecedente de tabagismo há menos de 5 anos; etilismo diário e/ou uso de drogas ilícitas nos últimos 2 anos. Ainda nessa etapa foi realizado um exame físico geral, obtendo-se o registro da temperatura corporal, do pulso e da pressão arterial, além de uma rinoscopia anterior. Os casos que apresentaram violação dos critérios de inclusão/exclusão ou alterações no exame físico foram excluídos.

Etapa 2: Teste Cutâneo de Hipersensibilidade imediata (TC)

Somente os sujeitos de pesquisa selecionados pela etapa 1 (AC) realizaram o procedimento da etapa 2 (TC). Foram considerados aptos a seguirem para a etapa seguinte aqueles que apresentaram positividade para a histamina (controle positivo) e negatividade para a solução salina 0,9% (controle negativo), antígenos padronizados

Quadro 1. Diretrizes técnicas para a padronização dos procedimentos.

PROCEDIMENTO	Técnica
Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (TC)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Realizar antisepsia, com algodão embebido com álcool 70%, de toda a pele da face anterior do antebraço do paciente e deixar secar. 2) Pingar 01 (uma) gota de cada reagente em espaços com distância mínima de 2 cm na pele íntegra da face anterior do antebraço. Não realizar o teste a menos de 3 cm da fossa antecubital e do pulso do paciente. 3) Proceder à puntura utilizando puntor descartável (polímero acrílico) pressionando firmemente em um ângulo de 45-90°, sem movimento de rotação, por um segundo, sobre a gota colocada na pele do paciente (utilizar um puntor para cada antígeno). 4) Aguardar junto ao paciente por 20 minutos e enxugar a gota com algodão ou papel absorvente, e proceder à leitura: <ol style="list-style-type: none"> 4.1. O edema e o eritema são medidos em milímetros e comparados com os controles positivo e negativo. A medida, em milímetros, é feita através da soma do maior diâmetro da pápula com a do tamanho vertical a este maior diâmetro, dividido por dois. 4.2. Verificar a positividade do “Controle Positivo” (histamina) que deve ser maior ou igual a 3 mm. Caso contrário, considerar o teste inválido e programar nova data para a realização do teste. 4.3. Verificar o valor para o “Controle Negativo” (soro fisiológico 0,9%). 4.4. Verificar o resultado para os demais antígenos. A positividade é dada através de pápula maior do que 3 mm em relação ao controle negativo.
Teste da Sacarina (TS)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Utilizar uma sala com temperatura controlada 22° C ($\pm 2^\circ$ C), livre de poeira e/ou outros irritantes respiratórios. 2) Depositar os cristais de sacarina em ambas as narinas na face medial da concha inferior, à 1cm da margem anterior da sua cabeça. Iniciar a contagem do tempo. 3) Orientar o paciente a permanecer sentado, com a cabeça parada no plano horizontal, deglutindo a cada 60 segundos, respirando naturalmente pelo nariz e evitando assoar o nariz, espirrar ou tossir. Solicitar que o mesmo avise imediatamente a percepção de um gosto adocicado. Caso ocorra uma reação paroxística de espirros e/ou tosse, realizar novo teste em outro dia com intervalo máximo de 2 dias.
Nasofibrosopia Flexível (NF)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Utilizar um nasofibrocópio flexível e anestesia tópica da cavidade nasal com neotutocaína 2% sem vasoconstritor 2) Classificar os seguintes aspectos: Concha inferior (Normal, Hiperemiada, Pálida ou Cianótica); Secreção nasal (Normal Aumentada Hialina, Aumentada Mucoide ou Aumentada Purulenta); Mucosa do septo nasal anterior (Normal, Hiperêmica ou Não íntegra - exulcerada/ulcerada); Meato médio (Normal, Edemaciado ou Degeneração Polipoide); Pólipo nasal (Ausente ou Presente); Desvio de septo (Ausente/não obstrutivo ou Obstrutivo - grau III áreas 1,2,4)
Citograma Nasal (CN)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Realizar a coleta do citograma nasal através da inserção da escova própria no espaço entre o septo nasal e o 1/3 médio da face superior da concha inferior com 5 movimentos de rotação completa em cada fossa nasal (coleta bilateral com a mesma escova). 2) Armazenar o material coletado em meio próprio.

de ácaros (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *B. tropicalis*), fungos (*A. alternata*, *C. herbarum*, *A. fumigatus*), baratas (*B. germânica*, *P. americana*), animais (*Cannis familiaris*, *Fellis domesticus*) e polens (*P. pratense*, *L. perenne*, *D. glomerata*, *F. pratensis*). Achados diferentes a estes foram considerados indicativos de anormalidade, sendo o indivíduo excluído.

Etapa 3: Teste da sacarina (TS).

Os sujeitos de pesquisa selecionados pela etapa anterior (TC) realizaram o TS em ambiente controlado para a avaliação da depuração mucociliar. Foi considerado como resultado de normalidade a percepção de sabor adocicado, em até 45 minutos. Tempos acima desse limite foram considerados como achados de depuração mucociliar alterada, sendo o indivíduo excluído.

Etapa 4: Nasofibroscopia flexível (NF).

Os sujeitos de pesquisa selecionados pela etapa anterior (TS) realizaram a NF para a avaliação anatômica e funcional das cavidades nasais através de visão endoscópica. A condição nasossinusal foi considerada como adequada quando estavam ausentes: secreção nasal aumentada, alterações do aspecto da concha nasal inferior,

da mucosa nasal ou do meato médio, desvio de septo obstrutivo e pólipos nasais. Achados diferentes destes foram considerados indicativos de anormalidade, sendo o indivíduo excluído do protocolo.

Etapa 5: Citograma nasal (CN).

Os sujeitos de pesquisa selecionados pela etapa anterior (NF) realizaram o CN para avaliação do padrão celular do esfregaço nasal. Foi realizada a contagem absoluta e percentual de células epiteliais (colunares, planas e calciformes) e leucócitos (polimorfonucleares, linfócitos e eosinófilos). A análise do citograma nasal foi realizada sob responsabilidade de um laboratório central (Fleury S.A).

As diretrizes técnicas para a realização do TC, do TS, da NF e do CN estão descritas no Quadro 1.

RESULTADOS

Trinta e três 33 indivíduos foram inicialmente incluídos, com idade média de 33,2 anos. Quatorze destes (42,4%) apresentavam durante a AC algum fator que poderia influenciar a fisiologia nasossinusal (Tabelas 1 e 6) e foram excluídos. Dezenove (57,6% do total inicial) foram admitidos para a etapa 2 de avaliação (TC) e nes-

Tabela 1. Resultados encontrados na Avaliação Clínica (AC).

	N	média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo - Máximo
Idade (anos)	33	33,2	6,8	34	22,0 - 47,0
Temperatura corpórea (°C)	33	36,0	0,4	36,1	35,1 - 36,8
Pulso (bpm)	33	64,7	6,9	66	50 - 80
Peso (Kg)	33	73,3	11,1	69,3	59,5 - 97,6
Pressão sistólica (mmHg)	33	125,9	10,4	126,0	103,0 - 140
Pressão diastólica (mmHg)	33	74,6	9,0	74,0	56,0 - 90,0
Altura (m)	33	1,71	0,07	1,70	1,60 - 1,90
Raça					
Negra: 8 (24,2%)					Caucasiana: 25 (75,8%)

Tabela 2. Resultados encontrados no Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (TC).

	N	positivo	negativo
Controle positivo	19	19	0
Controle negativo	19	0	19
<i>D. pteronyssinus</i> / <i>D. farinae</i> (ácaro 1)	19	2*	17
<i>B. tropicalis</i> (ácaro 2)	19	1*	18
<i>A. alternata</i> , <i>C. herbarum</i> , <i>A. fumigatus</i>	19	0	19
<i>B. germânica</i> , <i>P. americana</i>	19	0	19
<i>Canis familiaris</i>	19	0	19
<i>Fellis domesticus</i>	19	0	19
<i>P. pratense</i> , <i>L. perenne</i> , <i>D. glomerata</i> , <i>F. pratensis</i>	19	0	19

* positividade ao ácaro (n=2): um paciente apresentou positividade aos 2 antígenos e outro apenas a um

tes encontrou-se hipersensibilidade imediata ao Ácaro em 2 casos (10,5%), sendo excluídos. Não foi observada hipersensibilidade a outros antígenos testados (Tabela 2).

O TS e a NF foram realizados em 17 sujeitos de pesquisa. Em média, o tempo absoluto encontrado no teste da sacarina foi de 2/54 minutos/segundos, com variação de 1/08 - 5/23 (Tabela 3). Um total de 11,8% dos sujeitos de pesquisa apresentou desvio de septo obstrutivo, sendo

Tabela 3. Resultados encontrados no Teste da Sacarina (TS).

N=17	Minutos / Segundos
Média	2 / 54
Desvio padrão	1 / 34
Mediana	2 / 32
Mínimo - Máximo	1 / 08 - 5 / 23

Tabela 4. Resultados encontrados na Nasofibrosopia (NF).

	N	Ausente	Presente
Desvio septo	17	15	2
Pólipo nasal	17	17	0
Secreção nasal	17	17	0
Concha inferior alterada	17	17	0
Mucosa septo nasal anterior alterada	17	17	0
Meato médio alterado	17	17	0

Tabela 6. Causas de exclusão por fases do protocolo.

	n inicial	excluídos	causas da exclusão
AVALIAÇÃO CLÍNICA (AC)	33	14 * (42,4%)	hipertrofia dos cornetos (n=5), antecedente de tabagismo há menos de 5 anos (n=2), infecção viral respiratória alta ou sinusite há menos de 3 semanas (n=2), desvio de septo (n=1), uso de medicação tópica nasal, corticosteroides ou anti-histamínicos há menos de 4 semanas (n=1), história de sibilos na infância (n=1), etilismo diário (n=1), não atendimento de todos os critérios de inclusão (n=1).
TESTE CUTÂNEO (TC)	19	2 (10,5%)	Positividade ácaros (n=2)
TESTE SACARINA (TS)	17	0	Nenhuma exclusão.
NASOFIBROSCOPIA FLEXÍVEL (NF)	17	2 (11,7%)	Desvio de septo obstrutivo (n=2)
CITOGRAMA NASAL (CN)	15	0	Nenhuma exclusão

DISCUSSÃO

Os testes e exames utilizados na elaboração deste protocolo de padronização dos critérios de seleção e exclusão de sujeitos de pesquisa para grupos controle de estudos clínicos com medicações tópicos nasais são procedimentos de diagnósticos bem estabelecidos na literatura científica sendo utilizados na avaliação da anatomia e fisiologia nasais de forma segura^{3,12-19}. A realização da

excluídos (Tabela 4). Deste modo, 15 foram submetidos ao CN, com achados de predomínio de células epiteliais e raros leucócitos (Tabela 5).

Assim, dos 33 indivíduos que iniciaram o estudo, 15 (45,5%) foram classificados como candidatos à constituição de grupos controle em estudos sobre medicações tópicos nasais. As causas de todas as exclusões nas diferentes etapas do protocolo estão listadas na Tabela 6.

Tabela 5. Resultados encontrados no Citograma Nasal (CN).

Epiteliais totais	Numerosas 11 (73,3%) Frequentes 4 (26,7%)
Colunares	88,9% (± 12,7)
Planas	0,1% (± 0,3)
Caliciformes	11,1% (±12,7) Ausente: 1 (6,7%) Raro: 9 (60,0%) Escasso: 3 (20,0%) Moderado: 2 (13,3%)
Leucócitos totais	
Polimorfonucleares	35,0% (± 28,9)
Linfócitos	57,3% (±32,0)
Eosinófilos	0,7% (±2,0)
Mastócitos	Ausentes: 93,3% Raros: 6,7%

AC como primeira etapa de seleção teve como objetivo a avaliação imediata do estado de saúde geral e da presença de fatores que influenciam a fisiologia nasossinusal.

A escolha do TC como segunda etapa de seleção deveu-se à possibilidade de que presença de atopia pudesse influenciar a aderência aos tratamentos tópicos nasais e eventos irritativos nasais mais exacerbados. O TC é utilizado para averiguar a hipersensibilidade a alér-

genos, tendo sido a escolha dos antígenos testados neste protocolo baseada na literatura¹². Nossos resultados demonstraram que mesmo na ausência de queixa específica e antecedentes pessoais, 10,5% da população estudada apresentou resposta positiva a um ou mais antígenos testados, justificando a indicação deste teste.

O TS é descrito na literatura científica como uma prova funcional representativa da depuração mucociliar nasal, encontrando excelente correlação com a aferição por radioisótopos^{13,14,20}. A aferição por radioisótopos, apesar de considerada o método "gold standard", em geral é restrita a pequenos grupos por envolver exposição à radiação ionizante e pelo custo elevado^{13,14,20}. Portanto, o TS pode ser indicado como alternativa mais rápida, prática e econômica para a avaliação da depuração mucociliar nasal^{13,14,20}.

Dados da literatura referentes ao TS descrevem como indicativo de normalidade, ou estado saudável, quando o indivíduo refere o gosto adocicado em até 30 minutos após o estímulo, sendo este teste utilizado como método de triagem para definir pacientes que necessitam de investigação mais pormenorizada da depuração mucociliar¹³. Em nosso estudo não encontramos nenhum caso de alteração significativa deste parâmetro, sendo o tempo médio encontrado menor que 3 minutos. Cabe ressaltar que os sujeitos de pesquisa que foram avaliados por este teste já haviam sido selecionados nas etapas anteriores (AC e TC) em relação a sintomas nasossinusais.

A NF é considerada um exame de rotina na prática otorrinolaringológica e apresenta grande sensibilidade e especificidade na avaliação anatômica e funcional da cavidade nasal^{15,21}. A necessidade de anestesia tópica para a realização da NF poderia influenciar no batimento mucociliar e na capacidade de gustação e este fato justifica a sequência para a realização dos procedimentos escolhidos, sendo realizada após o TS. Nossos resultados demonstraram que mesmo numa população assintomática, aproximadamente 11% dos indivíduos apresentavam alterações anatômicas que poderiam prejudicar a aplicação e dispersão de medicamentos tópicos nasais, ressaltando a importância desta.

O CN identifica os tipos celulares presentes na mucosa respiratória, sendo utilizado em muitos estudos clínicos¹⁶⁻¹⁸. Nossos resultados demonstraram que a população avaliada apresentou características dentro do padrão de normalidade encontrado na literatura^{22,23}, com predomínio de células colunares, poucos leucócitos e raros eosinófilos. Este resultado refletiu a efetividade das etapas de seleção anteriores (AC, TC, TS e NF) em selecionar indivíduos "normais", visto que, considerando a alta prevalência de rinite alérgica (10-30%) e de rinosinusites agudas (virais e bacterianas) na população geral^{3,19}, poderíamos esperar uma maior presença de características inflamatórias e/ou alérgicas. A escolha do CN como etapa de seleção para a caracterização de um grupo controle justifica-se pela

importância da utilização deste parâmetro como investigação de possíveis efeitos locais da medicação estudada. A realização da CN como último procedimento dentro da sequência de seleção se explica pela possibilidade da ocorrência de sangramentos durante a coleta do material, o que poderia interferir na realização da NF e no TS.

Apesar da sensibilidade e especificidade dos procedimentos acima citados, devemos considerar que a AC representa um instrumento fundamental de avaliação, tendo detectado a presença de fatores que influenciam a fisiologia nasossinusal em mais de 40% da população assintomática estudada. Além disso, a sequência de seleção proposta demonstrou ser prática e de rápida realização, sendo todos os procedimentos realizados em uma única consulta, evitando assim deslocamentos desnecessários do sujeito de pesquisa.

CONCLUSÃO

O protocolo de exames constituído pela realização sequencial e excludente de avaliação clínica criteriosa, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, teste da sacarina, nasofibroscopia flexível e citograma nasal, demonstrou ser efetivo e seguro na seleção de indivíduos com condições nasossinusais saudáveis. Nossos resultados sugerem que este protocolo pode ser utilizado na padronização dos critérios de inclusão e exclusão de sujeitos de pesquisa em grupos controle de estudos clínicos de medicações tópicas nasais, bem como definir a condição basal de parâmetros fisiológicos em estudos que avaliem a resposta da mucosa nasossinusal a estímulos repetitivos e prolongados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Dra. Priscila Bogar Rapoport e a Dra. Anete Sevciovic Grumach (Faculdade de Medicina da Fundação do ABC); e ao Dr. Ivo Bussoloti Filho (Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo) pelas sugestões médicas durante o desenvolvimento da metodologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos UP, Rumel D, Martarello NA, Ferreira CSW, Matos MP. Síndrome dos edifícios doentes em bancários. Rev Saúde Publ SP. 1992;26(6):400-4.
2. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperi G, Pistorio MP, Vancheri C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. Eur Respir J. 2000;15(1):30-5.
3. Wiikmann C, Chung D, Lorenzetti F, Lessa M, Voegles R, Butugan O. Comparação entre solução salina fisiológica e hipertônica tampoadada após cirurgia endoscópica nasossinusal. Arq Otorrinolaringol. 2002;6(2):186-90.
4. Homer JJ, Dowley AC, Condon L, El-Jassar P, Sood S. The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2000;25(6):558-60.

5. Moreno P, Trindade RP. Avaliação da formação de crostas pós-turbinectomia em pacientes em uso de solução salina a 4,5 mg/g em gel. *RBM-ORL*. 2007;3:100-1.
6. Schwetz S, Olze H, Melchisedech S, Grigorov A, Latza R. Efficacy of pollen blocker cream in the treatment of allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:979-84.
7. Ercan I, Cakir BO, Ozcelik M, Turgut S. Efficacy of tonimer gel spray on postoperative nasal care after endonasal surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007;69(4):203-6.
8. Unal M, Görür K, Ozcan C. Ringer-lactate solution versus isotonic saline solution on mucociliary function after nasal septal surgery. *J Laryngol Otol*. 2001;115(10):796-7.
9. Demarco RC, Anselmo-Lima WT. Fisiologia do nariz e seios paranasais. In: Campos, Cah; Costa, Hoo. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Roca, 2002. Cap. 50, p.627-39.
10. Lousana G, Accetturi C. Histórico da Pesquisa Clínica. In "Pesquisa Clínica no Brasil" - Greyce Lousana org. Revinter, Rio de Janeiro, RJ 2002 (ISBN 85-7309-632-2) cap 1, p 1.
11. Caruso S, Serra A, Grillo C, Maiolono L, Agnello A, Di Mari L, et al. Characteristics of nasal epithelial cells in naturally postmenopausal women receiving hormone therapy with 1 mg 17 β -estradiol and 2 mg drospirenone: a prospective study. *Menopause*. 2008;15(5):1-4.
12. Rocha FMN. Relação da poluição atmosférica com citologia nasal em pacientes com rinite alérgica. Tese de Doutorado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia). São Paulo, 2005.
13. Corbo GM, Foresi A, Bonfitto P, Mugnano A, Agabiti N, Cole PJ. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Arch Dis Child*. 1989;64:546-50.
14. Stanley P, MacWilliam L, Greenstone IA, Cole P. Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. *Br J Chest*. 1984;78:62-5.
15. Grassel SS, Alves VAF, Silva CS, Cruz OLM, Almeida ER, Oliveira E. Clinical and histopathological changes of the nasal mucosa induced by occupational exposure to sulphuric acid mists. *Occup Environ Med*. 2003;60:395-402.
16. Glück U, Schütz R, Gebbers J-O. Cytopathology of the nasal mucosa in chronic exposure to diesel engine emission: a five-year survey of swiss customs officers. *Env Helth Perspec* 2003;111(7):925-9.
17. Jacobson MR, Juliussun S, Lowhagen O, Balder B, Kay AB, Durham SR. Effect of topical corticosteroids on seasonal increases in epithelial eosinophils and mast cells in allergic rhinitis: a comparison of nasal brush and biopsy methods. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(10):1347-55.
18. Maru YK, Munjal S, Gupta Y. Brush cytology and its comparison with histopathological examination in cases of disease of the nose. *J Laryngol Otol*. 1999;113(11):983-7.
19. Rizzo JA, Medeiros D, Silva AR, Sarinho E. Benzalkonium chloride and nasal mucociliary clearance: a randomized, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Am J Rhinol*. 2006;20(3):243-7.
20. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol*. 1981;91:297-303.
21. Kennedy DW, Loury MC. Nasal and sinus pain: current diagnosis and treatment. *Semin Neurol*. 1988;8(4):303-14.
22. Lerner AP, Castro FFM, Santos MA. Diagnóstico clínico e laboratorial da rinite alérgica. In *Rinite alérgica: modernas abordagens para uma clássica questão*. Fábio F M Morato (ed). São Paulo: Lemos Editorial, 1997. Cap 4, p 47-63.
23. *Manual de Exames - Laboratório Fleury*. Laboratório Fleury S/C Ltda (ed). São Paulo: Always, 1996. p119.