



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estudo da estrutura muco-ciliar antes e após o tratamento termal

Joana Isabel Carvalho da Silva Macedo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Professora Doutora Rosa Roque Farinha

Coorientador: Dr. António Jorge Santos Silva

Covilhã, maio de 2013

Aos meus pais e aos meus irmãos.
Aos meus avós que estarão sempre presentes.

“A felicidade é uma combinação de sorte com escolhas bem feitas.”

Martha Medeiros

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Professora Doutora Rosa Roque Farinha e Dr. António Jorge Santos Silva, por todo o apoio, orientação, disponibilidade, rigor e exigência.

Ao Dr. Miguel Freitas pela ajuda prestada na projeção, análise e interpretação da componente estatística deste projeto de investigação.

À equipa do estabelecimento termal “Aquadome”, em especial à enfermeira Sara Ramos, pela ajuda preciosa e imprescindível na recolha das amostras, e pela amizade construída.

À Dr.^a Catarina Ferreira, técnica de anatomia patológica da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, pela disponibilidade, ajuda preciosa e imprescindível na preparação das amostras.

Ao Dr. Pedro Cantista, fisiatra e presidente da Sociedade Portuguesa de Hidrologia Médica e Climatologia, pela entrega total, partilha do saber e amizade criada ao longo de toda a preparação da presente tese.

A todos as pessoas que participaram ativamente neste projeto, pelo incentivo, pelo esforço e pela total disponibilidade - pais, irmãos, namorado e a amiga Filipa Sousa.

Por fim, a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram positivamente para a concretização deste trabalho.

Obrigada a todos.

Resumo

Termalismo é definido como o uso da água mineral natural e de outros meios complementares para fins de prevenção, terapêutica, reabilitação ou bem-estar. As águas sulfúricas são as mais adequadas no tratamento das vias respiratórias superiores, tendo ações anti-inflamatórias, antioxidantes e dessensibilizantes. Atuam favoravelmente nas mucosas, aliviando a dor, a obstrução nasal e a congestão nasal, diminuindo a intensidade e duração das agudizações e evitando a evolução para a cronicidade destas patologias otorrinolaringológicas. Em estudos anteriores áreas hipercromáticas foram encontradas no citoplasma das células ciliadas nasais - estrias supranucleares hipercromáticas - em maior abundância em células ciliadas nasais de pessoas saudáveis e em menos abundância em pessoas com patologia otorrinolaringológica subjacente.

O presente estudo tem como principal objetivo estudar a alteração da estrutura e depuração mucociliar antes e após o tratamento termal. Tem ainda como finalidade avaliar se estas alterações alteram favoravelmente a sintomatologia nasal.

Para tal, foram estudados 49 doentes das termas de Unhais da Serra. A todos foi feita por nós uma história clínica orientada para a área otorrinolaringológica, efetuada colheita de exsudado nasal através de citologia nasal e aplicado o teste de trânsito de sacarina, antes e após todo o tratamento termal.

Os doentes, com média de 12,4 dias de tratamento termal, tiveram um aumento na mediana das células ciliadas nasais com estrias supranucleares hipercromáticas, de 2 para 3 ($p=0.130$). Houve melhoria na depuração mucociliar, traduzindo-se por uma diminuição do teste de trânsito de sacarina de, em média, 6.81 minutos após o tratamento termal (intervalo de confiança 95%: 4.88 a 8.74 min) ($p<0.05$). Houve melhoria sintomática, que é referida por 100% dos indivíduos da nossa amostra.

Com este estudo, concluímos que a água termal ajuda na limpeza do muco, diminui os mediadores inflamatórios, aliviando a dor e a sensação de obstrução nasal. Assim, há uma depuração mucociliar mais eficaz, no que se traduz num tempo de transporte mucociliar mais curto, não havendo uma variação marcante na contagem de células ciliadas nasais com estrias supranucleares hipercromáticas após os tratamentos.

Palavras-chave

Tratamento termal; estrias supranucleares hipercromáticas; tempo de trânsito muco-ciliar; depuração muco-ciliar; citologia nasal.

Abstract

Hydrotherapy is defined as the use of natural mineral water and other complementary means for prevention, treatment, rehabilitation or welfare. Sulfuric waters are most suitable in the treatment of the upper airway, having anti-inflammatory, antioxidant and desensitizing actions. They act favorably on mucous membranes, relieving pain, nasal obstruction and nasal congestion, decreasing the intensity and duration of acute exacerbations and preventing progression to chronicity of these otorhinolaryngological diseases. In previous studies hyperchromatic areas were found in the cytoplasm of ciliated nasal cells - hyperchromatic supranuclear stria - in greater abundance in nasal ciliated cells of healthy people and in less abundance in people with underlying otorhinolaryngological pathology.

This study has as main objective to analyze the change in the structure and mucociliary clearance before and after thermal treatment. It also aimed to evaluate whether these changes alter favorably the nasal symptoms.

To this end, we studied 49 patients from Unhais da Serra thermal. We conducted a clinical history oriented to the otorhinolaryngological area, we also collected nasal discharge, through nasal cytology, and applied the saccharin traffic test before and after thermal treatment.

The patients, with an average of 12.4 days of thermal treatment, had an increase in the median of the nasal ciliated cells with hyperchromatic supranuclear stria, from 2 to 3 ($p = 0.130$). There was improvement in mucociliary clearance, resulting in a decrease in saccharin traffic test, on average, 6.81 minutes after thermal treatment (95% confidence interval: 4.88 to 8.74 min) ($p < 0,05$). 100% of patients from our sample referred that there was symptomatic improvement.

This study concluded that thermal water helps mucus cleansing and decreases inflammatory mediators, relieving pain and the sensation of nasal obstruction. Thus, there is a more effective mucociliary clearance which results in a decrease of mucociliary transport time, and no remarkable variation in the count of nasal ciliated cells with hyperchromatic supranuclear stria, after treatments.

Keywords

Thermal treatment; hyperchromatic supranuclear stria; mucociliary transport time; mucociliary clearance; cytological nasal.

Índice

AGRADECIMENTOS	VII
RESUMO	IX
PALAVRAS-CHAVE	IX
ABSTRACT	XI
ÍNDICE	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XV
ÍNDICE DE TABELAS	XVII
LISTA DE ACRÓNIMOS	XIX
INTRODUÇÃO	1
BREVE ABORDAGEM ANATÓMICA, HISTOLÓGICA E FISIOLÓGICA NASOSSINUSAL.....	3
METODOLOGIA	5
Tipo de estudo	5
População em estudo.....	5
Recolha de dados	5
Critérios de Inclusão.....	6
Critérios de Exclusão	6
Tratamento Termal	6
Variáveis.....	7
Tratamento estatístico dos dados.....	9
RESULTADOS	11
Análise descritiva	11
Avaliação sintomática	12
Evolução do número de ESH	12
Evolução do tempo de transporte mucociliar.....	13
Influência da duração de tratamento no número de células ciliadas totais.....	14
Influência da duração de tratamento no número ESH das células ciliadas nasais	14
Influência da duração de tratamento no TTMC.....	16
DISCUSSÃO	17
BIBLIOGRAFIA	21
ANEXOS	25
Anexo 1	25

Índice de Figuras

Figura 1 - Células ciliadas nasais: setas a vermelho apontam para ESH na posição acima do núcleo (May-Grunwald-Giemsa, X100) (exemplar 19.1).....	8
Figura 2- Motivo de ida às termas de Unhais da Serra	11
Figura 3 - Tipo de tratamento termal dos doentes das termas de Unhais da Serra.....	11
Figura 4 - Contagem de ESH antes e após o tratamento termal.....	12
Figura 5 - Tempos de transporte mucociliar antes e depois dos tratamentos	13
Figura 6 - Influência da duração de tratamento no número de células ciliadas totais	14
Figura 7 - Influência da duração de tratamento no número ESH das células ciliadas nasais... ..	15
Figura 8 - Influência da duração de tratamento no número ESH das células ciliadas nasais eliminando os outsiders (apontados com setas vermelhas)	15
Figura 9 - Influência da duração de tratamento no TTMC	16

Índice de tabelas

Tabela 1 - Evolução do número de ESH e CCT.....	12
Tabela 2 - Evolução do teste de trânsito de sacarina.....	13

Lista de acrónimos

CCN	Células ciliadas nasais
CCT	Células ciliadas totais
CEN	Colheita de exsudado nasal
DP	Desvio padrão
DTT	Dias de tratamento termal
ESH	Estrias supranucleares hipercromáticas
IC	Intervalo de confiança
MAX	Máximo
MDN	Mediana
MIN	Mínimo
μm	Micrómetro
NTCC	Número total de células ciliadas
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TT	Tratamento termal
TTMC	Tempo de transporte mucociliar
TUS	Termas de Unhais da Serra

Introdução

A água é o composto mais abundante da Terra e possui múltiplas aplicações, sendo absolutamente necessária para a vida humana.

As águas minerais naturais constituem, sem dúvida, um dos meios terapêuticos mais antigos, usados em Medicina.

Termalismo é definido como o uso da água mineral natural e de outros meios complementares para fins de prevenção, terapêutica, reabilitação ou bem estar. (1) A composição química da água sendo definida e constante confere-lhe propriedades particulares, havendo, assim, composições que tratam determinadas patologias.

As águas sulfúricas são as mais adequadas ao tratamento das vias respiratórias superiores, tendo ações anti-inflamatórias, antioxidantes e dessensibilizantes. (2) Atuam favoravelmente nas mucosas, aliviando a dor, a obstrução nasal e a congestão nasal, diminuindo a intensidade e duração das agudizações e evitando a evolução para a cronicidade destas patologias otorrinolaringológicas.

Estudos recentes relatam áreas hipercromáticas no citoplasma das células ciliadas nasais - estrias supranucleares hipercromáticas (ESH) - presentes em alta percentagem nas células ciliadas não patológicas e em baixa percentagem nas células ciliadas patológicas, isto é, com patologia otorrinolaringológica subjacente.

Diversos autores levantaram a hipótese destas ESH poderem expressar um elevado teor de proteínas, devido a uma boa atividade metabólica das células o que, conseqüentemente, pode ser um marcador válido da integridade anatômica e funcional das células ciliadas na mucosa nasal.

Não havendo grandes informações sobre o impacto do tratamento termal na alteração do número células ciliadas nasais com ESH, este estudo torna-se uma ferramenta de investigação que, posteriormente poderá ser alargado e mais pormenorizado.

As hipóteses de estudo são:

Hipótese 1: O tratamento termal aumenta a presença de células ciliadas nasais com estrias supranucleares hipercromáticas.

Hipótese 2: O aumento de estrias supranucleares hipercromáticas nas células ciliadas nasais traduz-se numa melhoria sintomática.

Hipótese 3: O tratamento termal reduz o tempo de transporte muco-ciliar.

Pretendemos dar resposta aos problemas apresentados pelo que o estudo terá como objetivos comparar, sempre nos dois momentos de recolha, o número de células ciliadas nasais com

ESH de cada indivíduo, analisar o tempo de transporte muco-ciliar (TTMC), em minutos, e analisar se há melhoria sintomática no final de todo o tratamento.

Abordagem anatômica, histológica e fisiológica nasossinusal

A forma, a posição e as características do esqueleto osteocartilagíneo que constitui a pirâmide nasal condicionam a estética e a função do órgão nasal. A cavidade nasal está dividida, pela cartilagem septal, pela lâmina perpendicular do etmoide e pelo vômer em duas cavidades, as fossas nasais. São constituídas por uma porção anterior, o vestíbulo nasal, revestida por pele, sendo a restante fossa nasal coberta por mucosa que termina ao nível da choana. A transição do vestíbulo para a fossa nasal chama-se valva nasal e é funcionalmente importante. A parede externa da fossa nasal contém estruturas anátomo-funcionais importantes. São estas estruturas, os três cornetos que condicionam três espaços, os meatos, nos quais se abrem os ostia dos seios perinasais. Os seios etmoidais posteriores drenam no meato superior (seios etmoidais posteriores e seios esfenoidais) e os seios etmoidais anteriores drenam no meato médio (seios maxilares, seios etmoidais anteriores e seios frontais). O canal lacrimonasal abre no meato inferior. As numerosas variações anatômicas, como concha bulhosa, células de Haller, corneto médio paradoxal e hipertrofia da bula etmoidal condicionam a ventilação e drenagem dos ostia sinusais.

A mucosa nasal, constituída por um epitélio cilíndrico pseudo-estratificado, com 4 tipos de células epiteliais, ciliadas, muco-secretoras, basais e estriadas, reveste toda a fossa nasal, invaginando para os seios perinasais através dos ostia. O teto da fossa nasal é revestido por mucosa olfativa, epitélio de revestimento e células sensoriais.

O plexo vascular submucoso, mais abundante na região dos cornetos, constitui o tecido erétil sob controlo do sistema nervoso autónomo. A estimulação parassimpática ou colinérgica produz hipersecreção e vasodilatação venosa e a simpática ou adrenérgica produz vasoconstrição.

As fossas nasais, para além da função respiratória e do olfato, possuem uma função de defesa ligada à integridade da barreira epitelial, a mecanismos imunológicos locais (IgA secretória), à composição e características do muco e à eficácia da atividade ciliar.

As variações da forma, direção, volume e velocidade das correntes aéreas permitem um melhor condicionamento de ar inspirado, ou seja, a filtração, o aquecimento e a humidificação. (3)

Os cílios são os propulsores do transporte mucociliar. (4) Fazem parte da célula epitelial mais superficial e estão imersos numa camada de muco que tem duas camadas: a camada mais superficial, em contacto com o topo dos cílios e com muco mais espesso - epifase gel - e a camada interna em contacto com a maior parte da extensão dos cílios e com muco mais fluido - hipófase sol - que permite uma movimentação livre e coordenada dos cílios. Este movimento de limpeza é chamado de batimento efetivo, seguido do batimento de recuperação, em que os cílios se dobram num movimento mais lento. (5)

O aparelho mucociliar tem como principal função a remoção de partículas ou substâncias potencialmente agressivas ao trato respiratório através do transporte pelos cílios. (4)

Metodologia

Para a realização deste trabalho foi obtida a aprovação da Comissão de Ética da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e a autorização verbal do senhor Diretor Clínico e do conselho de administração das TUS.

Tipo de estudo

O estudo realizado foi do tipo observacional, longitudinal, prospetivo e inferencial. (6) Procedeu-se à recolha dos dados sem que tenha havido qualquer condicionamento da população.

População em estudo

A população do estudo inclui doentes com patologia nasal anteriormente diagnosticada e que efetuaram tratamentos termais de Setembro a Dezembro de 2012. O número total da amostra foi de 49 doentes.

Recolha de dados

Solicitada a colaboração dos médicos que exercem funções no estabelecimento termal, foi-nos possível aceder aos ficheiros clínicos da população a estudar. Os participantes do estudo foram consultados pelos médicos do estabelecimento termal antes e após o TT, onde se procedeu à recolha de informação. As recolhas realizaram-se na sala de tratamento, onde foi cumprido todo o protocolo proposto, com o auxílio de uma enfermeira.

Os dados relativos aos participantes foram obtidos em dois momentos: no primeiro dia, antes do TT, e no último dia, após o último TT.

A recolha constou de:

- uma história clínica orientada para a área otorrinolaringológica;
- material biológico através de colheita do exsudado nasal (CES);
- TTS (em minutos).

Este estudo teve em conta os princípios éticos, relacionados com a participação voluntária dos doentes, o anonimato e a confidencialidade das respostas. Todos os participantes preencheram o termo de consentimento livre e informado (anexo 1). Os dados foram inseridos

numa base de dados em Microsoft Office Excel 2007, criada para o efeito, e trabalhada em SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA). (7)

Crítérios de Inclusão

Os seguintes critérios foram considerados para a inclusão dos doentes no estudo:

1. Doentes de ambos os sexos com idade superior a 15 anos;
2. Patologia nasal de acordo com a clínica e com os exames complementares de diagnóstico;
3. Doentes que aceitaram colaborar no estudo.

Crítérios de Exclusão

Os critérios de exclusão correspondem a contraindicações e precauções comuns aos TT segundo as regras dos manuais de boas práticas dos estabelecimentos termais. (8, 9)

1. Diabetes mellitus
2. Discinesia ciliar primária
3. Transplantados pulmonares (10)
4. Perturbações psiquiátricas
5. Fumadores
6. Uso de tratamentos tópicos nasais e antibióticos durante o decorrer do tratamento
7. Intolerância previsível à água termal

Tratamento Termal

Entre Setembro e Dezembro de 2012, todos os doentes foram submetidos a TT numa média de 12,4 dias \pm 3,4 (DP) das águas sulfúricas das TUS, constando de irrigação nasal e inalação nasal.

As irrigações são métodos termais onde se verifica o contacto da água mineral com as mucosas das cavidades externas do corpo (mucosas rectais, vaginais e rinofaríngeas). A água termal a utilizar, adquire a temperatura e densidade requeridas para cada tipo de aplicação, com um eventual acréscimo de medicamentos. A água é colocada em contacto com as mucosas a tratar, através de sondas que permitem a perfusão das mucosas, para uma adequada absorção da água. As irrigações nasais permitem o tratamento de diversas afeções das mucosas do nariz. A água termal, nesse estado, é posta em contacto com as fossas nasais

através de equipamentos específicos. A quantidade de água por dia entre 1 a 2 litros depende da prescrição médica.

Nas inalações, vamos ter aplicação de água mineral ou seus constituintes gasosos nas vias respiratórias, mediante equipamentos especiais capazes de nebulizarem a água em minúsculas partículas. As inalações húmidas são nebulizações de água termal feita com vapor de água e as inalações secas são nebulizações de água termal feitas com ar sob pressão. As dimensões das partículas de água, assim como as características tecnológicas dos aparelhos, são fatores que condicionam a finalidade terapêutica das inalações. A maior ou menor fragmentação das partículas de água termal a serem inaladas pelo paciente, dependem do tipo de aparelho que se utiliza, uma vez que só as partículas altamente micronizadas são capazes de atingir as ramificações dos bronquíolos. Depois de obtido o vapor de água com a densidade e temperatura ideais, ele é administrado pela boca e/ou nariz mediante a utilização de aparelhos específicas. (11)

Variáveis

Para realizar este estudo foram utilizados dois tipos de variáveis: quantitativas e qualitativas. As variáveis quantitativas consistem em:

- Idade;
- ESH antes e após TT;
- TTMC (em min.) antes e após TT;
- Dias de tratamento (DTT).

As variáveis qualitativas consistem em:

- Avaliação sintomática.

Idade: Os dados relativos à idade de inclusão nos estudos encontrados foram muito variáveis, pelo que se optou por definir uma idade superior a 15 anos.

Recolha e tratamento do exsudado nasal: Após a colheita de exsudado nasal, foi realizado um esfregaço, em lâminas 76 x 26 mm STAR FROST®, fixado em ar ambiente e de seguida corou-se com May-Grunwald-Giemsa. Todo o material foi visto e fotografado por nós ao microscópio óptico (Zeiss®, modelo Axiomager A1), com aumento de x100. Foi feita a contagem das células ciliadas nasais totais e das ESH nelas presentes e identificáveis pelo aspeto alongado e pela presença de cílios no polo apical. (Fig. 1)

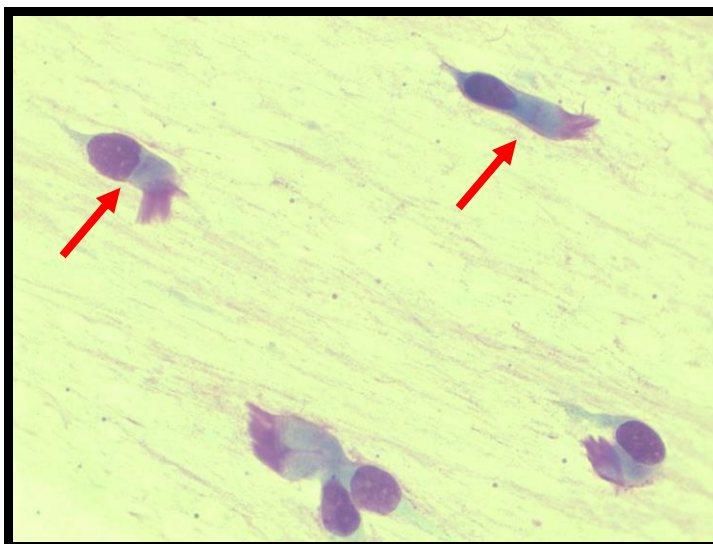


Figura 1 - Células ciliadas nasais: setas a vermelho apontam para ESH na posição acima do núcleo (May-Grunwald-Giemsa, X100) (exemplar 19.1)

Tempo de transporte mucociliar nasal (TTMN): para a medição da velocidade TTMC foi utilizado o teste de trânsito de sacarina (TTS) que, como descrito por Rutland e Cole., o teste mostrou-se válido e reproduzível. (12, 13)

Os indivíduos foram posicionados, sentados e com a cabeça levemente estendida e sob controlo visual, foram introduzidos através duma cânula, 5 μ g de sacarina sódica granulada (equivalente a cinco partículas de sacarina), na fossa nasal, entre o meato médio e inferior, a aproximadamente 2 cm do vestíbulo. A partir desse momento, o cronómetro foi acionado e registou-se o tempo que mediou até à sensação de doce na boca. Os indivíduos foram orientados a manter a posição original e não era permitido falar, tossir, espirrar, coçar ou assoar o nariz, além de serem instruídos a deglutir o menor número de vezes possível, até que sentissem a sensação de doce na boca. (14) Se ao fim de 45 min não ocorresse a referida percepção, o teste seria interrompido e seria repetido passado algumas horas. (15) Os doentes foram instruídos a não fazerem uso cafeína, no mínimo 12h antes da medição do TTS. (14) O valor de referência normal para indivíduos adultos saudáveis é de 12,5 \pm 5min. (16)

Avaliação sintomática: os doentes foram abordados, no início e no final do tratamento completo, com uma história clínica orientada à área de otorrinolaringologia. Uma nova questão foi introduzida na última história clínica: “Sente-se melhor, pior ou igual a antes da vinda às termas?”.

Tratamento estatístico dos dados

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva, recorrendo a frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, medidas de tendência central (médias, mediana) e dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) para as variáveis contínuas.

Posteriormente realizaram-se análises inferenciais com o objetivo de validar as hipóteses de investigação. Utilizaram-se testes paramétricos, sempre que as condições de normalidade de homogeneidade das variâncias se verificaram. Para testar a normalidade utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Para avaliar o efeito do TT, em diferentes momentos e sobre as diversas variáveis estudadas, recorreu-se ao teste paramétrico t-Student para amostras emparelhadas para comparação de médias de uma variável com distribuição normal para duas amostras independentes. Como alternativa não paramétrica, utilizou-se o teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas, com a finalidade de estabelecer a significância estatística entre os valores médios das variáveis. (17)

Para avaliar a intensidade e a direção da relação entre duas variáveis foi determinado o coeficiente de correlação. As dependências entre as variáveis foram analisadas com recurso aos testes de correlação de r-Pearson ou τ_b -Kendall (este último considerado como opção mais adequada que o teste ρ -Spearman). Quando as variáveis não são normais, Kendall é preferível a Pearson. τ_b -Kendall mede a associação baseada no número de concordância e discordância em observações emparelhadas (deve ser usado com variáveis ordinais).

Para todos os testes utilizados optou-se pela rejeição da hipótese nula, quando a probabilidade de significância foi inferior ou igual a 0,05.

Todos os dados foram inseridos numa base de dados em Microsoft Office Excel 2007, criada para o efeito, e trabalhada em *software* SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA) versão 20.0. (7)

Resultados

Análise descritiva

Dados sociodemográficos da amostra

Entre Setembro e Dezembro de 2012, as TUS foram frequentadas por 92 termalistas, cumprindo os critérios definidos para este estudo. Destes, 49 (53,3%) aceitaram participar no estudo. A recolha de dados teve início a 1 de Setembro e prolongou-se até 17 de Dezembro de 2012. A amostra é composta por 19 homens e 30 mulheres com uma média de idades de 63,8 anos \pm 11,89 (DP). O tratamento destes doentes foi diferente. (Gráfico 2) A média de dias de tratamento foi de 12,4 dias \pm 3,4 (DP). A maioria das pessoas da amostra já tinha efetuado tratamentos termais há pelo menos um ano e a maioria repete-os por melhoria sintomática. O gráfico 1 aponta os principais motivos de ida às TUS.

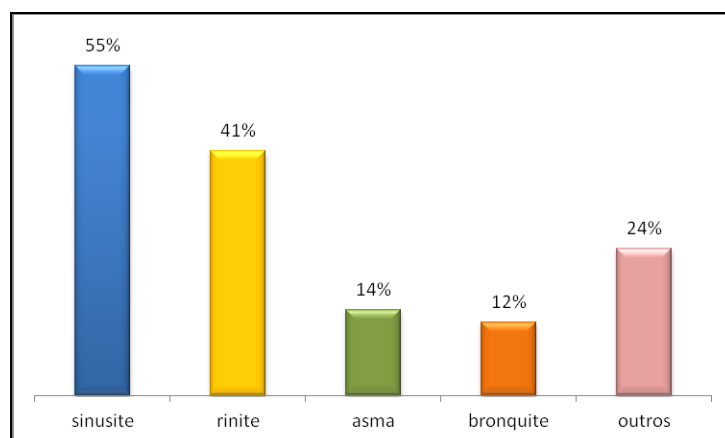


Figura 2- Motivo de ida às termas de Unhais da Serra

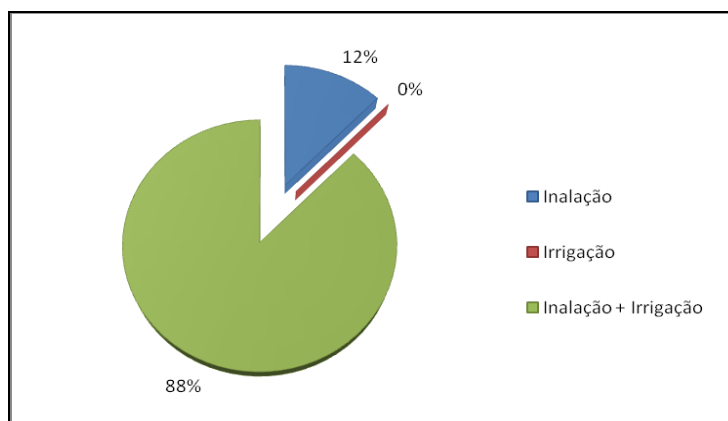


Figura 3 - Tipo de tratamento termal dos doentes das termas de Unhais da Serra

Avaliação sintomática

À questão “Sente-se melhor, pior ou igual a antes da vinda às termas?” todos os doentes referiram sentirem-se melhor e nenhum diz sentir-se igual ou pior após o TT.

Evolução do número de ESH

A tabela 1 indica os resultados das contagens de células CCT e ESH antes e após o tratamento termal. Verificou-se um ligeiro aumento em ambos os casos, mais acentuado nos valores máximos, o que pode indicar que o aumento do número de células é proporcional ao número inicial. A figura 2 representa graficamente a contagem das ESH antes e após o TT, dando a perceção de que os valores aumentaram.

Tabela 1 - Evolução do número de ESH e CCT

	Total (n=49)	Momento da recolha		p*
		Antes TT	Depois TT	
ESH	méd/ mdn (min- max)	2,76/ 2,0 (0 - 17)	4,47/3,0 (0 - 39)	0,130
CCT	méd/ mdn (min- max)	10,06/ 9,0 (0 - 31)	12,63/11,0 (0 - 42)	0,094

méd - média; mdn - mediana; min-mínimo; max-máximo; * - Teste Wilcoxon

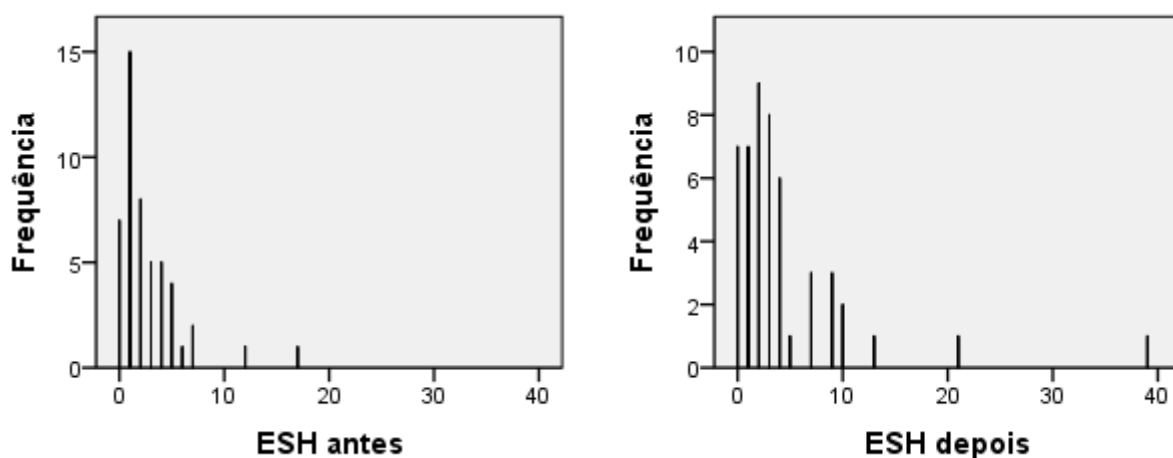


Figura 4 - Contagem de ESH antes e após o tratamento termal

Evolução do tempo de transporte muco-ciliar

Segundo o Teste de Normalidade de Shapiro-Wilk, a variável TTS é normal, pelo que a média e o IC a 95% podem e devem ser usados. O teste paramétrico t-Student para amostras emparelhadas obteve um $p < 0.05$, pelo que podemos rejeitar a H_0 . O TTS após o tratamento é, em média, 6,81 min inferior ao TTS antes do tratamento (IC 95%: 4,88 a 8,74 min). A tabela 2 contém os valores das médias do TTS nos dois momentos de recolha. O gráfico 3 mostra a distribuição dos tempos de transporte mucociliar antes e após os tratamentos.

Tabela 2 - Evolução do teste de trânsito de sacarina

TTS (min)	Total (n=21)		Momento da recolha		p ‡
	média	(dp)	Antes TT	Depois TT	
			17,6	10,8	0,000
			(7,03)	(4,37)	

dp-desvio padrão; ‡ - Teste t-Student.

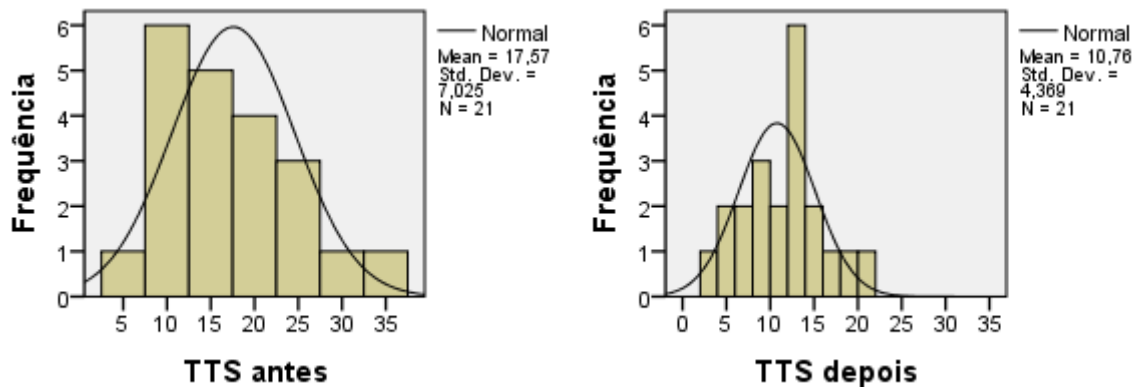


Figura 5 - Tempos de transporte muco-ciliar antes e depois dos tratamentos

Influência da duração de tratamento no número de células ciliadas totais

No gráfico 4 observa-se que existiu uma correlação negativa, mas fraca, entre a variação do número de CCT e os dias de tratamento, embora não significativa ($\tau=-0,064$; $p=0,550$; $N=49$). O valor de $\tau^2=0,004$ mostraria que apenas 0,4% da diminuição da variação das células ciliadas totais podem ser explicadas pelo aumento do número de dias de TT.

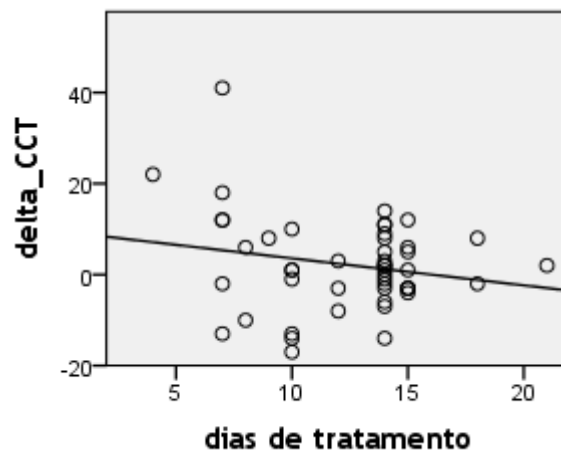


Figura 6 - Influência da duração de tratamento no número de células ciliadas totais

Influência da duração de tratamento no número ESH das células ciliadas nasais

O coeficiente de correlação de Kendall calculado para avaliar a contribuição de dias de tratamento para a variação do número CCN com ESH, obteve uma correlação negativa, sendo esta fraca entre as duas variáveis e não significativa ($\tau=-0,141$; $p=0,199$; $N=49$). O gráfico 5 resume esses resultados.

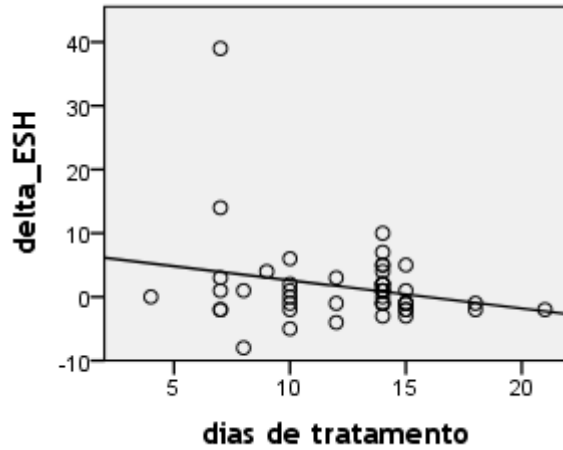


Figura 7 - Influência da duração de tratamento no número ESH das células ciliadas nasais

Os indivíduos assinalados com setas pretas (gráfico 6) desarranjam a força de correlação entre as duas variáveis. Desta forma, se fossem considerados *outsiders* pela sua inconsistência e um novo coeficiente de correlação de Kendall fosse calculado, observar-se-ia uma correlação menos negativa, apesar de ainda ser fraca e não significativa ($R=-0,114$; $p=0,321$; $N=46$). O coeficiente de determinação calculado ($R^2=0,012$) mostraria que apenas 1,2 % da diminuição da variação das ESH podem ser explicadas pelo aumento do número de dias de TT, comparado com o valor de quase 2% representado pelo gráfico 5. O gráfico 6 à direita resume esses resultados.

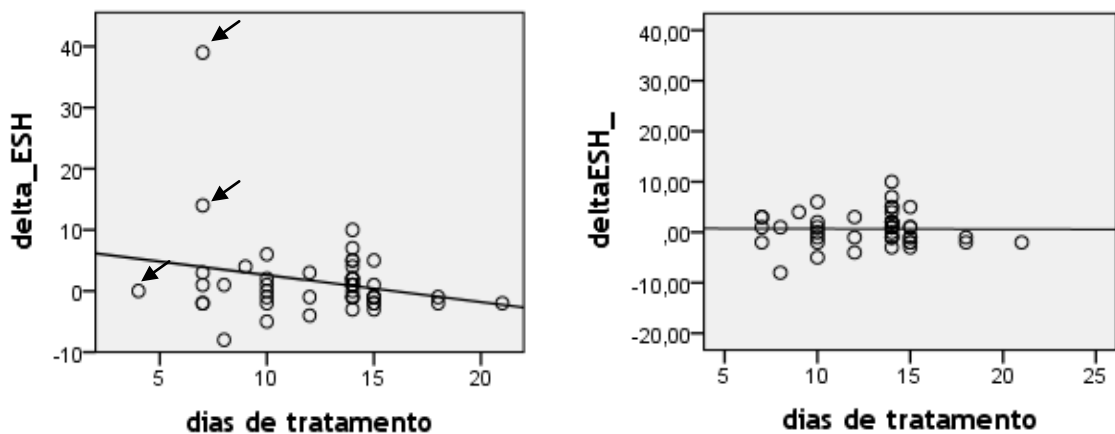


Figura 8 - Influência da duração de tratamento no número ESH das células ciliadas nasais eliminando os outsiders (apontados com setas vermelhas)

Influência da duração de tratamento no TTMC

O coeficiente de correlação de Kendall calculado para avaliar a contribuição de dias de tratamento para a variação de TTS, correspondendo a uma alteração do TTMC, obteve uma correlação negativa, sendo esta fraca entre as duas variáveis e não significativa ($r=-0,141$; $p=0,542$; $N=21$). O gráfico 6 resume esses resultados.

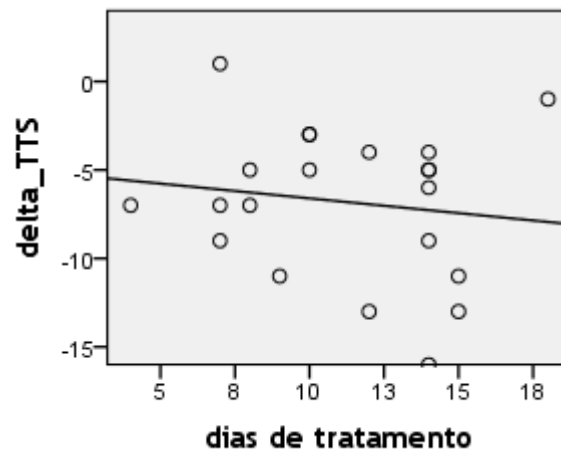


Figura 9 - Influência da duração de tratamento no TTMC

Discussão e conclusão

O presente estudo tem como objetivo avaliar a relação entre a alteração da estrutura muco-ciliar antes e após o tratamento termal.

O mecanismo exato por detrás do efeito das irrigações nasais e das inalações nasais permanece controverso. (18, 19) Alguns acreditam que há uma simples limpeza do muco, outros estão convencidos de que há remoção de mediadores inflamatórios nasais. (20) Staffieri et al (19) descobriram que as irrigações nasais reduziram significativamente a contagem de eosinófilos locais, e avançaram com a hipótese de que a água termal pode ter uma ação farmacológica. Num outro estudo de inalações nasais de água sulfúrica, foi levantada a hipótese de que este tipo de tratamento promove a melhoria dos sintomas nasais através da melhoria funcional muco-ciliar, diminuindo o edema da mucosa e os mediadores inflamatórios, promovendo uma limpeza mecânica do muco inspirado. (21)

Vários estudos descrevem a alteração citológica e funcional da estrutura muco-ciliar numa patologia nasossinusal (22-27), poucos estudaram o impacto da água termal (18-20), apenas um comparou os efeitos termais no mesmo grupo de doentes (17) e nenhum descreve o efeito conjunto das irrigações e das inalações nasais. O presente estudo é observacional, não tendo as vantagens da eliminação de efeito placebo de um estudo randomizado caso-controlo, constituindo uma das limitações. (28) Porém, aqui a sintomatologia após o tratamento é mais bem estudada, percebendo-se o efeito imediato da água termal. Apesar dos mediadores inflamatórios terem influência nos sintomas (20), a nossa abordagem baseou-se apenas nos parâmetros qualitativos de uma história clínica, e nos quantitativos da recolha de exsudado nasal (número de células ciliadas, número de ESH) e do tempo de trânsito muco-ciliar. A maioria dos doentes (88%) são tratados com irrigação e inalação nasais, não havendo conhecimento de reações cruzadas adversas à junção destes dois tipos de tratamentos.

Gelardi et al (23) detetaram uma alta percentagem células ciliadas nasais com ESH no seu grupo controlo (90,3%) em comparação com o seu grupo patológico (6,25%). Aslani et al (24) obtiveram valores de 91,7% de células ciliadas nasais com ESH, sendo menos expressivos no grupo patológico (40%). Zerdiew et al (25) relatou uma queda significativa de células ciliadas nasais com ESH no grupo de doentes com amostras de abundantes leucócitos com predomínio neutrófilo sem eosinofilia, e ainda descrevem um aumento percentual de ESH relacionado com eosinofilia >10%.

No presente estudo a variação de células ciliadas nasais com ESH e de CCT não foi tão acentuada ($p > 0,05$), havendo aumento em alguns casos e diminuição noutros, traduzindo-se num modesto aumento da mediana (de 2 para 3). Embora relativamente contraditórios, estes resultados são sustentados por outros estudos anteriormente efetuados. (18, 27) Ottaviano et al (18) no seu estudo prospetivo, randomizado de 80 doentes, comparando 2 tipos de irrigações nasais, obteve um resultado semelhante. Não teve uma alteração significativa nas taxas ESH presentes nas células ciliadas nasais, após um mês de tratamento, havendo mesmo

diminuição da média. Eles concluem que seria necessário um tratamento mais longo para alterar a taxa de ESH. A relação feita no presente estudo, entre a duração de tratamento e a variação no número ESH das células ciliadas nasais foi praticamente nula (1,2%), o que contradiz a conclusão de Ottaviano (18).

Chapelin et al (27) apresentam dados que sugerem modificações de diferenciação e proliferação epiteliais, possivelmente relacionados com a inflamação crônica local. Descrevem ainda que há uma interrupção da ciliogénese quando há um processo inflamatório, havendo diminuição das CCN e aumento de outras células epiteliais, como é o das células calciformes. Este resultado apoia a ideia de que há irreversibilidade do ciclo de ciliogénese, não variando significativamente a contagem das células após o tratamento termal.

O teste de trânsito de sacarina (TTS) é descrito na literatura científica como uma prova funcional representativa da depuração muco-ciliar. (14) Como esperado, houve uma diminuição significativa do TTS, isto é, uma diminuição do TTMC de 17,57 minutos para 10,76 minutos. Staffieri et al (19) obteve melhoria da função muco-ciliar devido a inalações de água termal, sendo confirmada por uma redução significativa do tempo médio de transporte muco-ciliar de 19,3 minutos para 11,9 minutos num grupo de pacientes com doença nasossinusal crônica. Eles ainda mediram a resistência nasal, que se mostrou menor com o tratamento termal. Passàli et al (26) estudaram o TTMC nasal utilizando uma mistura de carvão vegetal em pó e 3% de sacarina em três grupos de pacientes que sofrem de hipertrofia dos cornetos, desvios do septo nasal ou sinusite crônica. Os valores médios do TMC nasal nos dois primeiros grupos foram praticamente idênticos aos controlos. Em contraste, os tempos significativamente atrasados foram encontrados em pacientes com sinusite crônica. Os autores sugerem que estes resultados indicam que o atraso é determinado pelo aumento da viscoelasticidade do muco após a libertação de mediadores de inflamação, juntamente com uma redução na camada peri-ciliar, o que retarda a onda metacrônica do TTMC. Aslani et al (24) na sua avaliação das ESH, também demonstra um TTMC mais longo no seu grupo patológico, comparativamente ao grupo saudável: 295 segundos versus 234.2 segundos. No entanto, este tempo em segundos, quando convertido em minutos, afasta-se, em grande escala, dos valores da restante bibliografia e do presente estudo.

Uma outra hipótese do nosso estudo é a melhoria sintomática, que é referida por 100% da nossa amostra. Esta variável tem como limitação os vieses inerentes a todas as histórias clínicas pelo facto dos sintomas serem subjetivos e terem limiares que diferem de pessoa para pessoa.

Um consenso está a formar-se entre os estudos revistos e o presente estudo. A água termal ajuda na limpeza do muco, diminui os mediadores inflamatórios, aliviando a dor e sensação de obstrução nasal. Assim, há uma depuração muco-ciliar mais eficaz no que se traduz num TTMC mais curto, não havendo uma variação marcante na contagem de células ciliadas nasais com ESH após os tratamentos cuja duração é inferior ou igual a um mês.

Seria uma mais valia alargar a amostra e o tempo de TT deste estudo e complementá-lo com novos momentos de avaliação das variáveis (1, 3 e 6 meses após a conclusão do último

tratamento), que permitisse ampliar as conclusões. Essas evidências são mandatárias para que a contagem de ESH possa ser considerada uma ferramenta útil, para avaliar melhoria sintomática em patologias nasossinusais inflamatórias tratadas com água termal.

Seria interessante introduzir uma nova variável, como a utilização da rinomanometria, como teste específico da permeabilidade nasal. Uma outra abordagem seria comparar estes resultados com um estudo semelhante, realizado noutras estâncias termais e para cada motivo de ida às termas aplicar as variáveis impostas neste estudo, fazendo a comparação entre elas.

Além das limitações apontadas ao longo desta discussão, é de referir que o número pequeno da amostra bem como o curto e diferente tempo de tratamento termal de cada termalista, constituem limitações que podem ter levado a alguns vieses. Não se considerou um tempo exato de tratamento, uma vez que iria diminuir ainda mais a amostra. Uma outra limitação que também pode ter levado a enviesamento dos resultados foi o facto de terem sido duas pessoas a recolher o exsudado nasal, apesar de ter havido extremo rigor.

Bibliografia

1. Decreto-Lei nº 142/2004, de 11 de Junho, alterado pelo Decreto-Lei nº 92/2010, de 26 de Julho
2. Belino C, Silva AJ. O termalismo e a rinossinusite crónica: um estudo observacional nas termas de Unhais da Serra [dissertação de mestrado]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2011.
3. Ruah SA, Ruah CB. Manual de otorrinolaringologia. Lisboa: Roche Farmacêutica Química. p. 66-98. (Manual de Otorrinolaringologia; vol 4).
4. Trindade SH, Júnior JF, Mion OG, Lorenzi-Filho G, Macchione M, Guimarães ET, Saldiva PH. Métodos de estudo do transporte mucociliar. Revista brasileira de otorrinolaringologia. 2007 Set-Out; 73:704-712.
5. Azzam J. Hidratação nasal: solução salina ou gel? Revista brasileira de medicina. 2008 Out; 3: 92-96
6. Rico-Villademoros F, Hernando T. Glossário de estatística e investigação clínica. Madrid: Springer Healthcare Ibérica SL; 2011.
7. SPSS v20.0 cedido pela Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
8. Associação das Termas de Portugal. Manual de Boas Práticas dos Estabelecimentos Termais. 2009 Abr.
9. Queneau P, Graber-Duvernay B, Boudene C. Bases méthodologiques de l'évaluation clinique thermale. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour servir de critères à l'égard des demandes d'avis en matière de thermalisme. Press Therm Climat 2006;143:7-123.
10. Harrison's. Principles of internal medicine. 18^a ed. United States of American: McGraw-Hill; 2012.
11. Cantista P, Oliveira O. Termalismo no séc. XXI, ICBAS, Porto, 2003.

12. Rutland J, Cole PJ. Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. *Thorax*. 1981; 36:654-658.
13. Stanley P, MacWilliam L, Greenstone M, Mackay I, Cole P. Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. *Br J Dis Chest*. 1984; 78:62-65.
14. Proença M, Xavier RA, Ramos D, et al. Efeito imediato e a curto prazo do cigarro sobre o transporte mucociliar nasal de fumadores. *Ver Port Pneumol* 2011 (doi:10.1016/j.rppneu.2010.12.001)
15. Borin A, Junior EA, Araujo CI, Martinez LL, Rodrigues H. Padronização dos critérios de seleção em estudos sobre medições nasais. *Revista brasileira de otorrinolaringologia*. 2009 Nov - Dez; 75:872-878.
16. Goto DM, Nakagawa NK. Efeitos da furosemida oral sobre o transporte mucociliar e muco nasal em indivíduos [dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade Cidade de São Paulo; 2008
17. Pestasna MH, Gageiro JN. Análise de dados para ciências sociais: a complementaridade do spss. 5ª Ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2008.
18. Ottaviano G, Marioni G, Staffieri C, Giacomelli L, Marchese-Ragona R, Bertolin A, et al. Effects of sulfurous, salty, bromic, iodine thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, double-blind, clinical, and cytological study. *Am J Otolaryngol* 2011; 32:235-239.
19. Staffieri A, Marino F, Staffieri C, et al. The effect of sulphurous-arsenical-ferruginous thermal water nasal irrigation in wound healing after functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective randomized study. *Am J Otolaryngol* 2008; 29:223-229.
20. Brown CL, Graham SM. Nasal irrigation: good or bad? *Curr Opin Head Neck Surg* 2004; 12: 9-13.
21. Staffieri A, Abramo A. Sulphurous-arsenical-ferruginous (thermal) water inhalations reduce nasal respiratory resistance and improve mucociliary clearance in patients with chronic sinonasal disease: preliminary outcomes. *Acta Otolaryngol* 2007; 127:613-617.

22. Hamilos DL. Chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2000; 106:213-227.
23. Gelardi M, Cassano P, Cassano P, et al. Nasal cytology: description of a hyperchromatic supranuclear stria as a possible marker for the anatomical and functional integrity of the ciliated cell. *Am J Rhinol* 2003; 17:263-268.
24. Aslani FS, Khademi B, Yeganeh F, et al. Nasal cytobrush cytology: evaluation of the hyperchromatic supranuclear stria. *Acta Cytol* 2006; 50:430-434.
25. Zerdiew A, Mazzarella R, Vargas DV. La estria supranuclear de las células ciliadas en la rinitis alérgica. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:360-362.
26. Passàli D, Ferri R, Becchini G, et al. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256:335-337.
27. Chapelin C, Coste A, Gilain L, et al. Modified epithelial cell distribution in chronic airways inflammation. *Eur Respir J* 1996; 9:2474-2478
28. Coccheri S, Gasbarrini G, Valenti M, Nappi G, Di Orio F. Has time come for a reassessment of spa therapy? The naiade survey in Italy. *Int J biometeorol* 2008;52:231-237.

Anexos

Anexo 1- Consentimento Livre e Informado

Consentimento Livre e Informado

Joana Isabel Carvalho da Silva Macedo, estudante de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Interior, a realizar um trabalho de investigação no âmbito da Tese de Mestrado, subordinada ao tema “Estudo da estrutura mucociliar antes e após o tratamento termal”, vêm solicitar a sua colaboração neste estudo. Informamos que a sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento sem que por isso venha a ser prejudicado nos cuidados de saúde prestados; informamos ainda que todos os dados recolhidos serão confidenciais.

Neste projeto de investigação a recolha de material biológico será o instrumento de avaliação usado para o estudo da estrutura muco-ciliar.

Consentimento Informado

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- Entregou esta informação
- Explicou o propósito deste trabalho
- Explicou e respondeu a todas as questões e dúvidas apresentadas pelo doente.

Nome do Investigador (legível)

(Assinatura do Investigador)

(Data)

Consentimento Informado

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- O Sr. (a) leu e compreendeu todas as informações desta informação, e teve tempo para as ponderar;
- Todas as suas questões foram respondidas satisfatoriamente;
- Se não compreendeu qualquer das palavras, solicitou ao investigador que lhe explicasse, tendo este explicado todas as dúvidas;
- O Sr(a) recebeu uma cópia desta informação, para a manter consigo.

Nome do Doente (legível)

Representante Legal

(Assinatura do Doente ou Representante Legal)

(Data)