



Sintomas nasais, depuração muco-ciliar nasal e cloreto de benzalcônio

Nasal symptoms, nasal mucociliary clearance, and benzalkonium chloride

José A. Rizzo, Décio Medeiros, Almerinda R. Silva, Emanuel C.S. Sarinho

Resumo

Introdução: O cloreto de benzalcônio (CBZ) é considerado um preservativo inócuo, embora seja cada vez mais associado a efeitos colaterais e sintomas clínicos.

Objetivos: Verificar o efeito do CBZ na depuração muco-ciliar nasal em voluntários saudáveis e sua correlação com sintomas.

Pacientes e Métodos: O ensaio clínico foi duplo-cego, placebo-controlado, randomizado, cruzado, com três semanas de *washout*, em 43 voluntários saudáveis para comparar o efeito de solução salina nasal contendo CBZ a 0,01% (S+CBZ) com a de solução salina livre de preservativos (SP), usados três vezes ao dia, por três semanas, na depuração muco-ciliar nasal. As avaliações foram realizadas no início e fim de cada período por técnica cintigráfica com estrôncio coloidal marcado com tecnécio ^{99m}.

Resultados: Dos 43 voluntários apenas um não completou as observações planejadas. Nove indivíduos foram excluídos do estudo por infecção de vias aéreas superiores. Houve redução significativa na depuração mucociliar nasal após o período de uso da S+CBZ em relação a SP (1,23 mm.min⁻¹; *p* < 0.01), apesar de não ter sido referido qualquer sintoma. Não houve efeito *carry-over*.

Conclusão: O CBZ nas concentrações usadas nos medicamentos tópicos nasais causou retardo na depuração muco-ciliar nasal em indivíduos saudáveis após três semanas de uso. Não houve relato de sintomas nasais associados.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(5):240-244 sintomas nasais, depuração muco-ciliar nasal, cloreto de benzalcônio

Introdução

Muitos germicidas modernos são detergentes catiônicos derivados sintéticos do cloreto de amônio. Além de serem usados como anti-sépticos de superfície de utensílios e de instrumentos cirúrgicos, estes germicidas oriundos do amônio quaternário também são utilizados comercialmente como constituintes inertes de medicamentos para preservar o princípio ativo sob a forma de pomadas, gelatinas e soluções aquosas, em concentrações variáveis de 0,01% a 1,0%¹.

Entre os preservativos antimicrobianos disponíveis, o cloreto de benzalcônio (CBZ), quimicamente o alquildimetilbenzilamônio, é um dos mais freqüentemente utilizados. Foi introduzido primariamente como agente anti-séptico para uso clínico em 1935 e posteriormente, em 1982, foi liberado como possível constituinte inócuo de medicamentos, se em concentrações de até 0,1%. A partir daí tem

Abstract

Background: Benzalkonium chloride (BZC) has been considered an innocuous preservative for prescription drugs but lately has been associated with adverse effects.

Objective: We tested the hypothesis that BZC may affect nasal mucociliary transport rate in healthy volunteers and induce nasal symptoms.

Patients and Methods: We performed a double blind, placebo-controlled, randomized, crossover, single-center trial, with a three weeks washout period in 43 healthy volunteers comparing the effect of three weeks use of saline nasal spray containing benzalkonium chloride 0.01% (S+BZC) to preservative-free saline (FS), t.i.d., on nasal mucociliary clearance rate. Evaluations were done at the beginning and the end of each period by gamma scintigraphy with Technetium99m labeled Strontium.

Results: Volunteers were followed through the study and all except one completed the planned observations. Nine had upper airway infection during the trial and were excluded of final analysis. Of the remaining subjects, 17 were allocated to use preservative free saline first and 17 to benzalkonium containing solution first. The rate of nasal mucociliary clearance was significantly impaired by benzalkonium chloride with a difference of 1.23 mm.min⁻¹ (*p* < 0.01) between periods.

Conclusion: BZC in concentration used in nasal preparations has shown to impair mucociliary clearance in healthy individuals after three weeks of use.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(5):240-244 Nasal mucociliary clearance, nasal symptoms, benzalkonium chloride.

sido o ingrediente mais comumente utilizado em formulações para prevenir a contaminação bacteriana e a preservação da atividade farmacológica em grande variedade de medicamentos, tais como formulações tópicas de uso nasal e milhões de unidades vendidas anualmente em todo mundo^{2,3}.

Apesar de ainda ser considerado inerte pelos órgãos oficiais e muitas vezes nem constar em bula como constituinte do produto farmacêutico, tem havido crescente debate na literatura sobre potenciais efeitos danosos do CBZ. Os estudos existentes sobre os efeitos do CBZ sobre a depuração muco-ciliar, sobre a histologia normal e sobre a citio-toxicidade da mucosa nasal bem como na função de neutrófilos, têm demonstrado resultados conflitantes, em parte como decorrência de desenhos de pesquisa nem sempre satisfatórios e em parte decorrente de diferentes pontos de vista quando ao desfecho a ser observado³.

Como exemplo, há estudos de observação do efeito do CBZ na depuração muco-ciliar, um dos principais mecanismos de defesa nasal, que foram realizados com sacarina, método que depende da avaliação subjetiva do paciente e dos pesquisadores. Além disso, as pesquisas existentes apresentam fatores que reconhecidamente podem confundir e dificultar a interpretação adequada dos dados, pois foram realizadas em pacientes com rinite alérgica e utilizando o CBZ não de forma isolada, e sim, associado em soluções contendo esteróides tópicos ou oximetazolina.

O presente estudo foi planejado para investigar o efeito da solução salina contendo CBZ a 0,01% (S+CBZ) na depuração muco-ciliar nasal em indivíduos saudáveis, através de estudo clínico controlado enquanto, secundariamente, procurou verificar se houve o surgimento de sintomas nasais que pudessem ser relacionados ao uso deste conservante.

Pacientes e métodos

Desenho do estudo e população

O estudo foi duplo cego, placebo controlado, randomizado e cruzado com o intuito de comparar o efeito do uso de solução salina 0,9% com (S+CBZ) ou sem (SP) cloreto de benzalcônio 0,01%, três vezes ao dia, pelo período de três semanas, na depuração muco-ciliar nasal. Houve um período de descanso (*washout*) de três semanas entre ambos períodos. O planejamento da pesquisa obedeceu os princípios recomendados pelo CONSORT⁴.

O Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco aprovou o estudo e foi obtida a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido de todos os participantes, após explicação da pesquisa.

Os voluntários saudáveis, sem história prévia de rinite alérgica ou asma, com idades entre 13 e 50 anos, foram recrutados entre os parentes de crianças atendidas na Clínica de Alergologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFPE. Os participantes receberam ajuda de custo para transporte e alimentação. Foram incluídos os voluntários que preencheram todos os critérios de inclusão: ausência de sintomas respiratórios nos últimos três meses, antecedentes negativos para asma (dispnéia ou chiado) e rinite alérgica (crises recorrentes de espirros, prurido nasal e descarga hialina aquosa), ausência de sintomas de resfriado nos últimos 60 dias, história negativa de uso de medicamentos tópicos nasais, ausência de desvio de septo ocluindo a narina à rinoscopia anterior, e depuração muco-ciliar normal no exame de recrutamento para o estudo (DMN \geq 6 mm.min.⁻¹). Não foram admitidos: indivíduos com sintomas rinosinusais por ocasião do recrutamento, mergulhadores, fumantes ou ex-fumantes com menos de cinco anos de abandono ao fumo, gestante (mulheres de idade fértil realizaram a dosagem de beta-gonadotrofina coriônica) e/ou recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Intervenções

Os indivíduos selecionados foram submetidos à rinoscopia e à determinação basal da depuração mucociliar nasal (DMN). Em seguida foram aleatoriamente randomizados a receber um frasco marcado "A" ou "B" e instruídos a usarem uma atomização em cada narina, três vezes ao dia por três semanas e retornarem para a segunda DMN, imediatamente após esse período. Para as três semanas seguintes de descanso de intervenção os voluntários foram instruídos a não usarem medicação nasal e, ao final do período, retornarem para uma terceira avaliação da DMN. Nessa oportunidade prescreveu-se a outra solução nasal que foi usada da mesma forma nas próximas três semanas. Ao final deste último período, uma quarta aferição da DMN foi realizada. A S+CBZ (*Sorine infantil*[®], Aché Laboratórios Farma-

cêuticos S.A., lote #0302304) e a SP (*Salsep*[®], Libbs Farmacêutica do Brasil, lote # 31023) foram adquiridas no mercado farmacêutico como formulações comerciais, ambas aprovadas pela Agência Reguladora Brasileira (ANVISA) e acondicionadas em atomizadores idênticos (recipientes que impediam a contaminação), identificados com as letras A ou B, de forma cega ao pesquisador, para a randomização. Não havia diferença entre ambas preparações na aparência, sabor, viscosidade ou cheiro que pudessem ser detectadas.

Avaliação de sintomas nasais

Em cada visita, os voluntários foram argüidos sobre quaisquer queixas, especialmente as relacionadas às vias aéreas superiores tais como ardor, queimação, dor, sensação de sabor e odor desagradáveis, ressecamento e irritação, muitas vezes referidos logo após as primeiras aplicações de produtos contendo o CBZ. O efeito rebote (piora da obstrução nasal), atribuído somente aos descongestionantes tópicos nasais, também foi indagado. Sintomas como febre, tosse, obstrução nasal e mal-estar foram considerados como sintomas sugestivos de quadro infeccioso de vias aéreas superiores (resfriado comum).

Aderência ao tratamento

Foi avaliada de forma objetiva, pela medida do consumo dos produtos que foram administrados. Baseado na média da diferença de peso dos frascos após 126 utilizações em cinco atomizadores, o peso esperado de consumo foi de sete gramas em cada período. Para verificar a utilização das soluções pelos voluntários, os frascos eram pesados antes e após o uso. Os indivíduos não foram informados sobre esse procedimento.

Resultados primários e avaliação

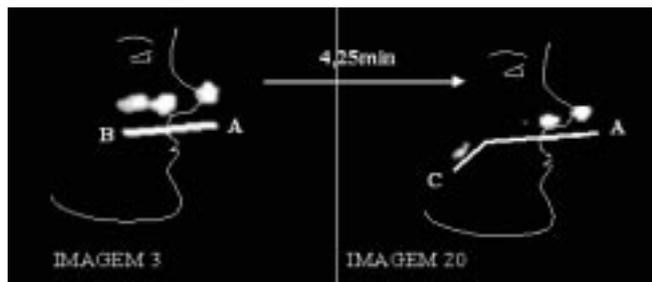
O desfecho primário foi a diferença entre a velocidade de depuração mucociliar nasal após três semanas de uso de *spray* nasal de SP e de S+CBZ, três vezes ao dia. A medida da DMN foi realizada pela técnica do deslocamento de material radioisotópico⁵ utilizando Gamma Câmera GE starcam 3.200 AC/T equipado com colimador de baixa energia com furos paralelos para uso geral e matriz de 128/128 pixels. Foram usadas pelo examinador uma lanterna e um espelho nasal, bem como um gotejador calibrado para liberar 0,05ml por gota. Soluções radioativas foram preparadas imediatamente antes do uso pela diluição de 2,5 mCi de estrôncio coloidal marcado com Tc^{99m} em SP resultando em 0,12 a 0,15 mCi de radioatividade por gota. O estrôncio (diâmetro médio da partícula de 0.03 µm) e o tecnécio foram comprados do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN, São Paulo, Brasil).

Os procedimentos foram realizados entre 14h e 16h. Com o indivíduo sentado, uma gota da solução radioativa foi instilada no assoalho da narina mais desobstruída, escolhida após rinoscopia anterior, a 1,5cm da junção mucocutânea (um pouco atrás da extremidade do corneto inferior). Se não houvesse uma narina mais pérvia que a outra, escolhia-se a narina direita. Uma gota da solução foi também colocada na ponta do nariz para criar uma referência fixa para o cálculo da velocidade da DMN. Imediatamente depois, a cabeça do paciente era posicionada com o lado da face escolhida em contato com o colimador colocado verticalmente, a cabeça ligeiramente inclinada para frente e com um suporte para o queixo a fim de minimizar os movimentos. Os pacientes eram instruídos previamente a não moverem a cabeça, falar ou fungar.

As imagens foram adquiridas em modo dinâmico por 15 minutos, a intervalos de 15 segundos (total de 60 quadros). Ao final deste período a velocidade de DMN foi calculada em milímetros por minuto, medindo-se o comprimento e o tempo entre o ponto inicial da movimentação da

gota na mucosa nasal e o ponto imediatamente antes da sua queda na faringe. Se houvesse interrupção na progressão da gota por mais de 60 segundos, era considerado como ponto final, supondo que esta houvesse se deslocado, pelo menos, dois cm.

Os exames e os cálculos foram realizados pelo mesmo investigador (JAR) e, a fim de verificar a acurácia, foi feita a comparação com uma segunda avaliação cega da velocidade de DMN feita em 20 exames armazenados no computador, escolhidos ao acaso pelo co-investigador antes da quebra dos códigos de randomização. Um exemplo da escolha das imagens para cálculo da DMN é mostrado na figura 1.



Deslocamento = AC - AB
Tempo = imagem final - imagem inicial (15 seg/imagem)
Velocidade = DISTÂNCIA/TEMPO

Figura 1 – Exemplo de cálculo de velocidade de DMN

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi estimado com base em estudo piloto realizado em nove voluntários que mostrou diferença média de $1,1 \pm 1,58 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ entre as medidas de DMN realizadas após dois períodos de duas semanas cada, de utilização de S+CBZ e SP e com período de descanso (*wash-out*) de duas semanas. Aceitando erros α e β de 0,05 e 0,01 (bi-caudal) respectivamente, o tamanho da amostra calculado a fim de detectar diferenças na DMN de até $1,0 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ entre os períodos foi de 33 indivíduos para um ensaio clínico pareado⁶. Um total de 43 participantes foram selecionados para compensar desistências ou perdas decorrentes de infecções do trato respiratório superior (IVAS), uma reconhecida causa de interferência na DMN⁷.

Randomização

A randomização foi realizada por embaralhamento restrito⁶ por uma terceira pessoa e a seqüência foi mantida secreta para os investigadores. Um farmacêutico acondicionou as soluções, de acordo com a seqüência de randomização, em frascos atomizadores escalonados idênticos e marcados com A e B, que eram guardados em caixas numeradas de 1 a 46. A lista de randomização e os atomizadores foram preparados em outra instituição e cada caixa foi utilizada por apenas um voluntário, frasco A primeiro, seguido pelo frasco B em seqüência. O mascaramento foi assegurado devido ao fato de que não era possível aos pacientes ou investigadores distinguir qualquer diferença entre os frascos.

Análise estatística

Para comparação da DMN após os períodos de medicação foi utilizado o teste t para amostras pareadas aplicado nos dados log-transformados. O teste t não pareado foi utilizado para a comparação entre os grupos. Para a comparação entre proporções foi utilizado o teste do Qui-quadrado

de ou Exato de Fisher. Foram excluídos da análise final os nove indivíduos que apresentaram infecções de vias aéreas no período de estudo. O efeito *carry-over* foi avaliado segundo Pocock⁸.

Resultados

Informações dos voluntários

Quarenta e três voluntários foram randomizados para o estudo. As características demográficas estão relacionadas na tabela 1. Vinte e um indivíduos foram alocados para o grupo A (SP inicialmente) e 22 para o grupo B (S+CBZ ao início).

Tabela – Características basais dos participantes.

Nº	43
Idade (anos)	30
(limites, anos)	(13 a 54)
Gênero (M/F)	18/25
Sol. sem CBZ (grupo A)	21
Sol. com CBZ (grupo B)	22
DMN basal	$8,8 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$
(IC 95%)	(7,9 a 9,5)

Ao final, 17 indivíduos em cada grupo (nossa estimativa) completaram o período de estudo sem infecção das vias aéreas superiores. Não houve associação entre o tipo de solução e a infecção respiratória (Fisher).

Comparação entre a velocidade de DMN basal e após período de descanso (*washout*)

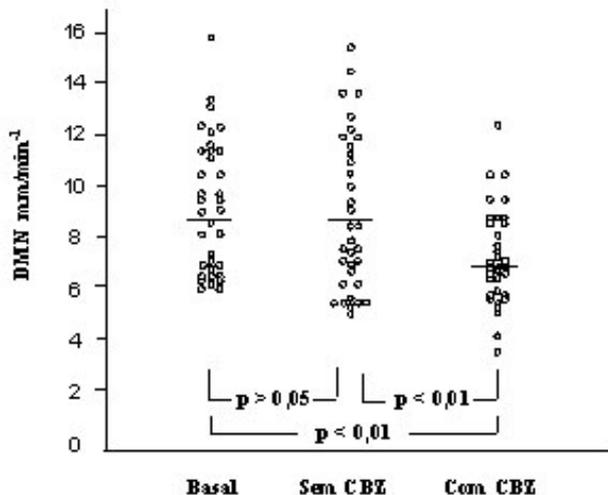
Não houve diferença na medida da DMN entre o período basal e após o período de descanso nos 34 indivíduos incluídos na análise primária. A comparação incluindo os indivíduos que apresentaram infecção das vias aéreas superiores, mostrou diferenças estatisticamente significativas ($8,7 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ vs $7,6 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$, $p < 0,05$).

Efeito do CBZ na velocidade de DMN

Não observamos diferenças na velocidade de DMN basal comparada àquela após o período de uso da SP (média \pm DP = $8,5 \pm 1,3 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ e $8,3 \pm 1,4 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ respectivamente, $p > 0,05$). A média (\pm DP) observada após o período de uso da S+CBZ foi $6,9 (\pm 1,3) \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$, significativamente diferente quando comparada ao período basal e após uso de SP ($p < 0,01$) (figura 2).

Efeito do CBZ na presença de sintomas de rinite alérgica ou de infecção de vias aéreas superiores

Os pacientes não relataram qualquer sintoma nasal agudo depois da aplicação da solução contendo CBZ, contudo durante o ensaio nove indivíduos tiveram IVAS: quatro no primeiro período (um no grupo SP e três no grupo S+CBZ), três durante o período de descanso (todos haviam utilizado S+CBZ) e dois no segundo período (ambos em uso de SP). Destes, todos exceto um, que se recusou a realizar a medida de DMN final, completaram as observações e nos indivíduos com IVAS, houve redução de 68% (de $9,4 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ a $3,3 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$) na velocidade de DMN entre o período imediatamente antes e após a infecção; este efeito significativo demandou análise separada desta sub-amostra e sua exclusão na análise final.



Na avaliação basal ($8,5 \pm 1,3 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$) e após solução sem CBZ ($8,5 \pm 1,4 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$) ou após solução com CBZ ($6,9 \pm 1,3 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$)

Figura 2 - Velocidade de depuração muco-ciliar nasal (média \pm DP)

Avaliação da confiabilidade

No primeiro período do uso do spray nasal, 2/34 dos voluntários usaram menos de 50% da dose esperada (ambos da S+CBZ) e 5/34 usaram mais de 150% da dose prescrita (2 usando a SP e 3 com S+CBZ). No período subsequente de cruzamento (*crossover*) 2/34 dos pacientes usaram menos de 50% da dose prescrita (ambos da SP) e 7/34 usaram mais de 150% da dose esperada (4 com SP e 3 com S+CBZ). É interessante observar que todos os indivíduos que usaram mais de 150% da medicação inicialmente, o fizeram também no segundo período. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de medicações (Teste Exato de Fisher). A diferença na velocidade de DMN permaneceu significativa, mesmo excluindo da análise estes voluntários que usaram a medicação em excesso ($p < 0,05$).

Consistência da medida da velocidade de DMN

A coerência entre os testes e re-testes na determinação das taxas de velocidade de DMN nas 20 aferições realizadas pelo pesquisador foi muito alta, com média de diferença de apenas $0,04 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ (IC 95%: - 0,44 a 0,52).

Discussão

Este estudo placebo-controlado, duplo cego, randomizado em voluntários saudáveis mostrou que uma atomização de solução salina com CBZ 0,01% em cada narina três vezes ao dia por três semanas resultou em redução da velocidade de DMN. A enorme diferença na velocidade de DMN observada em nove indivíduos que apresentaram IVAS durante o ensaio ($6,1 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$) comparado com aqueles que não apresentaram IVAS ($1,2 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$) deu fundamento à nossa decisão de analisar esse subgrupo isoladamente. Mesmo assim, a inclusão destes indivíduos não modificou o resultado. Naclerio et al também documentaram diferença significativa na depuração mucociliar nasal a favor do grupo com solução salina de esteróide livre de preservativos em pacientes com rinite alérgica, após duas semanas de tratamento com esteróides tópicos nasais⁹.

A diversidade de métodos, finalidades e de técnicas usadas em poucos estudos sobre os efeitos adversos do CBZ na função nasal geraram resultados e opiniões conflitantes^{2,3}.

A técnica que utiliza a solução de tecnécio^{99m} radioativo foi validada e sua reprodutibilidade foi melhor do que a do teste da sacarina, e tem sido considerada como a que analisa as condições de modo mais fisiológico e fornece os dados mais confiáveis sobre a depuração mucociliar nasal⁹.

Revisão recente sobre os efeitos adversos do CBZ como preservativo em preparações tópicos nasais concluiu não ser este conservante causador de danos significativos à mucosa nasal, mesmo com uso prolongado; apesar de baseado em poucos dados *in vivo* e reconhecer que, *in vitro*, os dados sugeriram efeitos deletérios¹¹. Infelizmente, a maioria destes estudos *in vivo* merece análise crítica.

Nenhum dos voluntários avaliados queixou-se espontaneamente ou mediante indagação do médico de quaisquer sintomas associados ao CBZ. Isto nos aponta para o fato de poder haver alterações na depuração nasal na ausência de sintomas nasais.

Desde 1995, Graf et al demonstraram, em estudo paralelo, randomizado, duplo-cego em 20 voluntários, que o CBZ adicionado à oximetazolina, em spray nasal por 30 dias, acentuava a gravidade da rinite medicamentosa com aumento do edema de rebote e piora dos sintomas noturnos¹². Demonstraram ainda que o uso por 28 dias de spray nasal com CBZ sem oximetazolina também foi capaz de induzir edema da mucosa nasal¹³.

Lebe¹⁴, em estudo experimental *in vivo*, investigou as manifestações (espirros e prurido nasal) e alterações histológicas induzidas pela administração de CBZ 0,01% na mucosa nasal de ratos por período de até quatro semanas. Os sintomas foram mais intensos após o sexto dia e, tanto à microscopia eletrônica quanto à ótica, observaram lesões da mucosa, mais pronunciadas nos com administração mais prolongada.

Recentemente, Riechelmann et al¹⁵ avaliaram a ciliotoxicidade do CBZ em epitélio nasal humano de 15 doadores. Também avaliaram os efeitos da solução salina com CBZ 0,05% (4 x 200 microl/dia por oito dias) no tempo de transporte da sacarina, na população das células inflamatórias, no nível de citocinas nas secreções nasais e no escore de sintomas nasais em 16 voluntários saudáveis, em estudo randomizado, duplo-cego, cruzado. A exposição ao CBZ demonstrou ciliotoxicidade ($p < 0,0001$) *in vitro*, mas as soluções salinas com CBZ não mostraram alterações no tempo de transporte da sacarina e também não foram observados efeitos pró-inflamatórios *in vivo*. O curto tempo de exposição ao CBZ pode não ter sido suficiente para refletir a ciliotoxicidade observada na mucosa nasal. Em contraste, um estudo *in vitro* bem desenhado, em mucosa nasal humana demonstrou que o spray nasal com esteróide contendo fluticasona ou mometasona, ambos com CBZ, causaram redução ou paralisia dos movimentos ciliares de modo dose-dependente¹⁶.

Entre os pacientes com sintomas de IVAS, o prejuízo na função de depuração nasal foi evidente, mas não foi detectada qualquer alteração que pudesse ter sido definida como influência direta do uso de solução com CBZ, contudo, em relação aos outros voluntários que permaneceram na análise, é muito importante enfatizar que as diferenças estatisticamente significantes achadas podem não ser clinicamente relevantes já que não houve queixas clínicas deles diretamente relacionadas ao prejuízo observado no grupo com CBZ. Por outro lado, avaliando sobre outro ângulo, este fato também pode servir de alerta ao médico de que o fato do paciente não manifestar sintomas após a aplicação de solução com CBZ não afasta a possibilidade de acometimento da função ciliar nasal.

Alguns estudos indicam que o CBZ presente em descongestionantes nasais em spray potencializam seus efeitos sobre a mucosa nasal, mesmo após pouco tempo de uso, e que o seu uso contínuo, isoladamente, pode induzir edema da mucosa nasal^{17,18}.

A solução salina nasal em *spray* contendo CBZ também mostrou toxicidade para neutrófilos nasais, em concentrações bem inferiores àquelas encontradas nas formulações comerciais disponíveis¹⁹. Bernstein², em artigo de revisão, concluiu que os dados em humanos e animais, *in vitro*, sugeriram que o CBZ promove a estase ciliar e redução na DMN que pode ser mascarada, em parte, pela absorção e diluição dos efeitos devido ao muco respiratório. Sua recomendação é que sejam evitadas formulações de glicocorticosteróides com CBZ, particularmente em pacientes que se queixam de ardor ressecamento ou irritação da mucosa nasal.

Possíveis fatores de confusão que podem levar à discordância foram os métodos inconsistentes de estudo, pouca confiabilidade, tempo insatisfatório de exposição e variação na concentração da solução. Procuramos minimizar os fatores de confusão aplicando métodos de determinação da velocidade do CMN confiáveis, de acordo com as regras do CONSORT⁴, e verificando a consistência das medidas. Adicionalmente, a concentração das doses e a duração do uso da solução salina no estudo foram planejadas de modo a reproduzir as prescrições do dia-a-dia.

As medicações nasais contendo CBZ são usadas mundialmente e os esteróide tópicos contendo esses preservativos são prescritos por meses, algumas vezes por anos. A solução salina contendo CBZ é comumente prescrita como adjuvante no tratamento da rinite e da sinusite para irrigação nasal, e é freqüentemente usada, várias vezes ao dia, geralmente por mais de um mês. No Brasil, um estudo epidemiológico mostrou que ao redor do 3º mês de vida 20% dos lactentes já utilizaram alguma medicação por um mês ou mais; dentre estas, as mais prescritas são as soluções salinas 0,9% contendo CBZ²⁰.

Concluindo, nosso trabalho mostrou que o uso de *spray* de solução salina nasal contendo CBZ como preservativo reduz a velocidade de depuração muco-ciliar nasal, apesar de não ter existido qualquer queixa clínica por parte dos indivíduos estudados e assim sendo, o significado clínico desses achados ainda precisa ser estabelecido. Contudo, o potencial risco da utilização a curto e longo prazo das soluções contendo CBZ necessita considerações, especialmente nos dias de hoje em que dispomos de tecnologia que torna possível o uso de medicamentos para uso nasal sem preservativos, o que representa uma alternativa razoável.

Referências

- Grosselin RE, Smith RP, Hodge H. Clinical Toxicology of Commercial Products. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1984. p 63-66.
- Bernstein IL. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note base on compromise mucociliary transport. J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 595-6.
- Graf P. Benzalkonium Chloride as a preservative in nasal solutions: re-examining the data. Resp Med 2001;95:728-33
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomizes trials. Lancet. 2001;357: 1191-4
- Rizzo JA. Medida da Depuração Mucociliar Nasal em Normais : Comparação Entre o Teste da Sacarina e Método Radioisotópico. Tese apresentada ao Mestrado em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Abril de 1997.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Clinical trials. 3rd ed. St. Louis, MO (USA): Mosby-Year Book, Inc.; 1996. p110.
- Doyle WJ, Skoner DP, Hayden F. Nasal and otologic effects of experimental influenza A virus infection. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994;103:59-69
- Pocock SJ. Clinical Trials. A practical approach. Chichester, England: Wiley & Sons; 1983. p115-116.
- Naclerio RM, Baroody FM, Bidani N. A comparison of nasal clearance after treatment of perennial allergic rhinitis with budesonide and mometasone. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 128:220-7.
- Lale AM, Mason JDT, Jones NS. Mucociliary transport and its assessment: a review. Clin Otolaryngol. 1998; 23:388-396.
- Marple B, Roland P, Benninger M. Safety Review of benzalkonium chloride used as preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130: 131-41
- Graf P, Hallen H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. Clin Exp Allergy. 1995; 25:395-400.
- Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. Laryngoscope. 1996;106:605-9
- Lebe E, Baka M, Yavasoglu A. Effects of preservatives in nasal formulations on the mucosal integrity: an electron microscopic study. Pharmacology.2004;72: 113-20.
- Riechelmann H, Deutsche T, Stuhlmiller A. Nasal toxicity of benzalkonium chloride. Am J Rhinol. 2004; 18:291-9.
- Hofmann T, Gugatschga M, Koidl B. Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.2004 Apr; 130 (4):440-5
- Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125:1128-32
- Graf P. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. Clin Ther. 1999;21:1749-55
- Boston M, Dobratz EJ, Buescher ES. Effects of nasal saline spray on human neutrophils. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 129:660-4.
- Weiderpass E, Beria JU, Barros FC. Epidemiology of drug use during the first three months of life in a urban area of southern Brazil. Rev Saúde Pública. 1998; 32:335-44.
- Verse T, Sikora C, Rudolph P. The tolerability of nasal drugs with special regard to preservatives and physico-chemical parameter. Laryngorhinotologie. 2003; 82:782-9.

Financiamento: Esta pesquisa contou com o patrocínio irrestrito da empresa Libbs Farmacêutica do Brasil Ltda. que não teve qualquer interferência na elaboração, execução e análise do projeto e bem como na elaboração deste documento.

Correspondência:
José Ângelo Rizzo
Rua do Sossego 715
50.100-150 - Recife - PE.
E-mail: jarizzo@hotmail.com.br