



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ANA TAÍSE DE OLIVEIRA MEURER

GLICOPROTEÍNA-P SECRETADA É UM BIOMARCADOR NÃO INVASIVO DE
RINOSSINUSITE CRÔNICA

ARACAJU

2018

ANA TAÍSE DE OLIVEIRA MEURER

**GLICOPROTEÍNA-P SECRETADA É UM BIOMARCADOR NÃO INVASIVO DE
RINOSSINUSITE CRÔNICA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Jeferson Sampaio D'avila

Aracaju-SE
2018

ANA TAÍSE DE OLIVEIRA MEURER

**GLICOPROTEÍNA-P SECRETADA É UM BIOMARCADOR NÃO INVASIVO DE
RINOSSINUSITE CRÔNICA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autora: Ana Taíse de Oliveira Meurer

Orientador: Prof. Dr. Jeferson Sampaio D'avila

ANA TAÍSE DE OLIVEIRA MEURER

**GLICOPROTEÍNA-P SECRETADA É UM BIOMARCADOR NÃO INVASIVO DE
RINOSSINUSITE CRÔNICA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de ____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Mais um ciclo se encerra, e não poderia estar mais feliz. Agradeço a Deus acima de tudo, por sempre me guiar a trilhar os melhores caminhos. Agradeço por nunca me deixar aventar a possibilidade de desistir diante das adversidades, e também por me presentear com pessoas tão especiais.

Aos meus pais, Eugenio e Isabel, por fazerem quem sou hoje, através de todo o apoio incondicional e educação exemplar. A realização desse sonho é tão minha quanto de vocês! Ao meu namorado e melhor amigo, Pedro, pelos quase 10 anos de companhia e por contribuir imensamente para quem sou hoje. Nada disso seria possível sem o seu incentivo! Obrigada por muitas vezes acreditar mais em mim do que eu mesma.

Ao meu querido orientador Dr. Jeferson, por sempre acreditar em mim e me confiar as suas pesquisas com a paciência, disponibilidade e humildade de sempre, ensinando como um verdadeiro Mestre no qual quero me espelhar nesse encantador caminho da Otorrinolaringologia. Grande exemplo de profissional, professor e pessoa para nós acadêmicos que estamos iniciando essa desafiadora profissão.

À toda a equipe da Otocenter, em especial a Dr. Setton, Dr. Rodolfo e Yoná, pela receptividade e paciência sempre presentes. Na verdade, uma grande família chamada Otocenter!

Aos mestres da Otorrinolaringologia que me fizeram gostar ainda mais da área, e principalmente pelos ensinamentos de pesquisa, Dr. Bleier, Angela e Marcel, por todo o conhecimento adquirido no Massachusetts Eye and Ear Infirmary. Não tenho palavras para agradecer o bastante.

A todas as outras pessoas que se fizeram presentes nessa caminhada, o meu muito obrigada. E que venham novos desafios!

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Manejo da RSC na atenção primária.....	12
Figura 2. Manejo da RSC sem pólipos nasais por especialistas.....	13
Figura 3. Manejo da RSC com pólipos nasais por especialistas.....	14
Figura 4. Questionário SNOT-22.....	18

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1. Scatter / boxplots demonstrando concentrações significativamente maiores de P-gp no muco nasal nas P-gp entre todos os pacientes com RSC.....	55
Figura 2. Histograma demonstrando a distribuição de todos os pacientes por valor limiar de P-gp.....	56
Figura 3. Caixas e whisker plots demonstrando pontuações significativamente maiores de SNOT-22 e Lund-Mackay escores entre os pacientes com RSC dentro do grupo alto secretor de P-gp em relação ao grupo baixo secretor.....	57

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1. Evidência de tratamento e recomendação para adultos com RSC com pólipos nasais.....	15
Tabela 2. Antibióticos na RSC.....	16
Tabela 3. Escore de Lund-Mackay.....	19

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Dados demográficos do paciente por estado secretor que não demonstra diferença significativa entre os grupos.....	58
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRS	Rinossinusite crônica
CRSsNP	CRS sem pólipos nasais
CRSwNP	CRS com pólipos nasais
P-gp	Glicoproteína-P
SNOT	Teste de Resultados Sino-Nasais
TP	Proteína total

SUMÁRIO

1	REVISÃO DE LITERATURA	10
1.1	Rinossinusite crônica	10
1.1.1.	Conceitos	10
1.1.2	Epidemiologia e fisiopatologia	10
1.1.3	Tratamento	11
1.2	Glicoproteína-P e biomarcadores da doença	16
1.3	SNOT-22	17
1.4	Escore de Lund-Mackay	18
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
2	NORMAS DE PUBLICAÇÃO	24
3	ARTIGO ORIGINAL	42
	<i>FOLHA DE ROSTO</i>	42
	RESUMO	44
	INTRODUÇÃO	45
	MATERIAIS E MÉTODOS	46
	RESULTADOS	48
	DISCUSSÃO	50
	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52
	FIGURAS	55
	TABELAS	58

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Rinossinusite crônica

1.1.1. Conceitos

O termo rinossinusite surgiu da observação de vários guidelines atuais de que a rinite e a sinusite são doenças coexistentes no mesmo indivíduo, abandonando o antigo termo sinusite (MELTZER;HAMILOS, 2011)(FOKKENS et al., 2012)(DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSSINUSITES, 2008).

Em adultos, de acordo com o mais recente European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS2012), a rinossinusite é definida como uma inflamação do nariz e dos seios paranasais. Esta é caracterizada por dois ou mais sintomas, sendo um deles obrigatoriamente obstrução/congestão nasal ou descarga nasal (anterior ou posterior). Os demais incluem: dor/pressão facial ou redução/perda do olfato; sinais endoscópicos (pólipos nasais, descarga purulenta principalmente do meato médio, edema ou obstrução de mucosa); mudanças à tomografia computadorizada (mudanças na mucosa do complexo ostio-meatal e/ou seios paranasais). Em crianças, a tosse entra no lugar da redução ou perda do olfato. Os demais critérios permanecem os mesmos (FOKKENS et al., 2012).

A duração da rinossinusite é quem divide a doença em aguda ou crônica. A rinossinusite aguda possui duração inferior a 12 semanas e há uma completa resolução dos sintomas. Já na rinossinusite crônica, a duração dos sintomas é maior ou igual a 12 semanas, sem resolução completa dos sintomas, podendo apresentar exacerbações (FOKKENS et al., 2012).

A rinossinusite crônica (RSC) é caracterizada por inflamação crônica da mucosa nasossinusal. Pode se apresentar com dois subtipos, a RSC com pólipos nasais (RSC com PN) e sem pólipos nasais (RSCsPN). Enquanto o primeiro subtipo está mais associado com perda ou redução do olfato, o segundo geralmente cursa com dor ou pressão facial (ANSELMO-LIMA et al., 2015).

1.1.2 Epidemiologia e fisiopatologia

A prevalência de rinossinusite crônica não foi bem definida pelo EPOS 2012,

necessitando de mais estudos epidemiológicos para determinado fim. Outros estudos mais recentes demonstram uma prevalência na população mundial que variam entre 5 a 15%. Por exemplo, na Europa foi encontrada uma prevalência de 10,9%, enquanto os Estados Unidos possuem 13% da população com a doença. Em São Paulo, um estudo de 2012 demonstrou uma prevalência de 5,51% (RAMOS *et al.*, 2017).

A rinossinusite crônica é uma doença bastante complexa, com uma fisiopatologia dependente de múltiplos fatores tanto genéticos quanto ambientais. Dentre os fatores associados com rinossinusite crônica, podemos citar a disfunção ciliar, alergias, asma, sensibilidade a aspirina, imunodepressão, fatores genéticos, gravidez e algumas doenças endócrinas, biofilme, fatores ambientais e iatrogenias (FOKKENS *et al.*, 2012).

A fisiopatologia da RSC com pólipos nasais vem sendo muito estudada, porém não está completamente elucidada. Sabe-se que é uma doença inflamatória que cursa com o recrutamento de diversas células inflamatórias, como eosinófilos, neutrófilos e mastócitos. Sabe-se também que são desencadeadas respostas tanto Th1 como Th2 (VALERA *et al.*, 2017). O padrão Th1 predomina na RSC, assim como os mediadores inflamatórios neutrófilos, plasmócitos e linfócitos como o INF- γ , TGF- β , IL-8 e MPO. Já na polipose nasal, o padrão Th2 predomina, e os principais mediadores inflamatórios são os eosinófilos, como a ECP, a IL-5 e IgE (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSINUSITES, 2008).

As características histopatológicas da RSC descritas nos estudos incluem principalmente a hiperplasia de células caliciformes, espessamento da membrana basal, hiperplasia de glândulas submucosas no estroma, infiltrado celular inflamatório crônico, com predominância de linfócitos e neutrófilos. A RSC com PN difere da RSCsPN, já que nesta ocorre um predomínio linfoplasmocitário com aumento de glândulas secretoras, enquanto naquela predominam os eosinófilos com edema estromal (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSINUSITES, 2008).

Os pacientes portadores de RSC experimentam um impacto significativo na sua qualidade de vida. Os prejuízos socioeconômicos da doença são bastante consideráveis, pois ela apresenta alta morbidade. Os gastos médicos, prejuízo no trabalho e queda do rendimento acadêmico são alguns desses exemplos (RAMOS *et al.*, 2017).

1.1.3 Tratamento

O tratamento da rinossinusite crônica envolve várias etapas. Na atenção primária, se o

exame endoscópico não está disponível, o tratamento primário é feito com corticoide tópico e irrigação nasal. Se, após 4 semanas, não houve melhora, o paciente deverá ser encaminhado ao especialista. Em caso de melhora, o tratamento deverá ser mantido (figura 1) (FOKKENS et al., 2012).

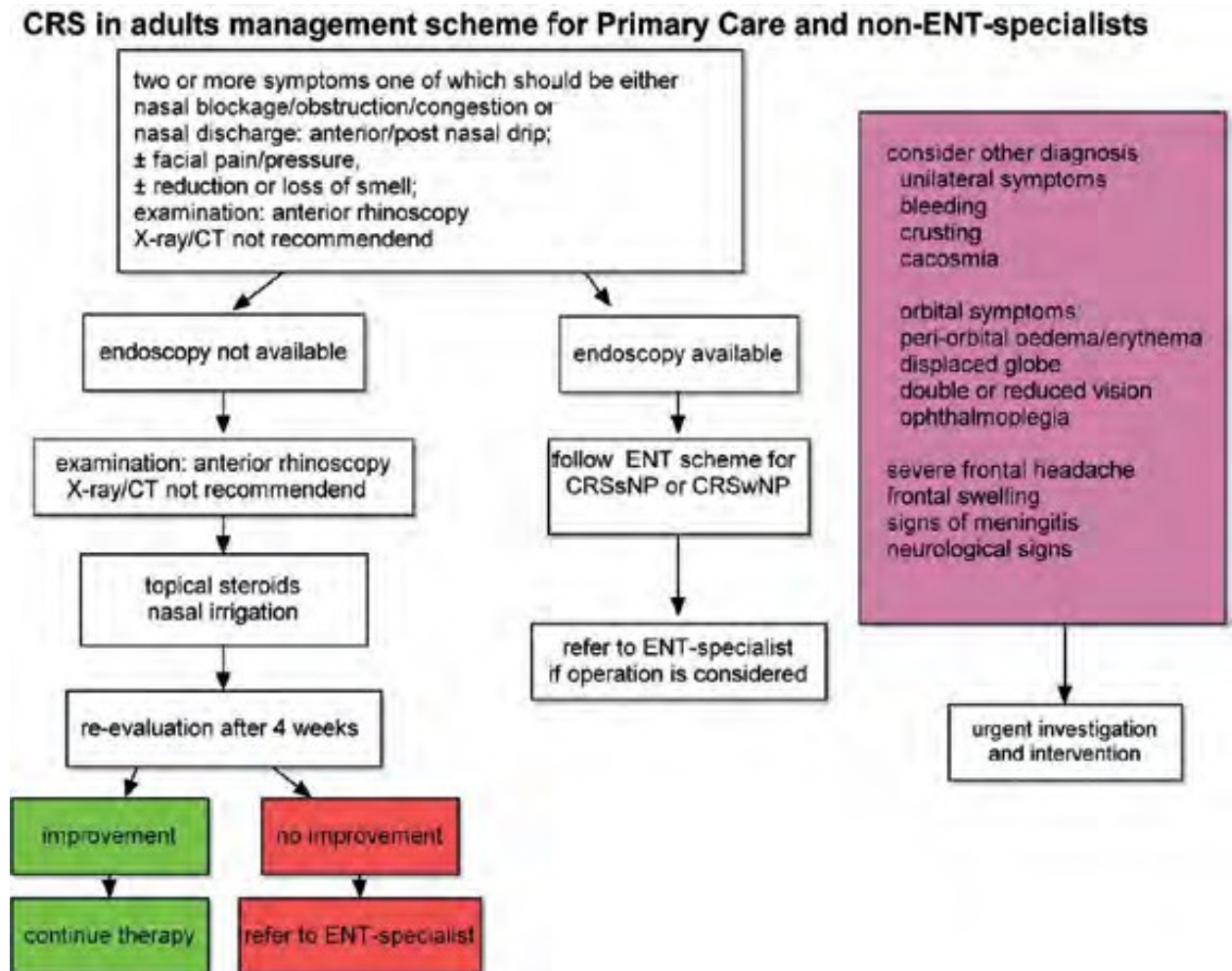


Figura 1. Manejo da RSC na atenção primária

Já o manejo da RSC por especialistas se mostra mais complexo, pois o tratamento difere se a RSC é com ou sem pólipos nasais. Na RSC sem pólipos nasais, a doença deve ser classificada em leve ou moderada a grave. A RSC leve deve ser tratada com corticoide tópico e irrigação salina nasal. Na doença moderada a grave, deve ser feita tomografia computadorizada para avaliar a necessidade de cirurgia. Em ambos, deve ser considerado o uso de antibióticos a longo prazo (figura 2) (FOKKENS et al., 2012).

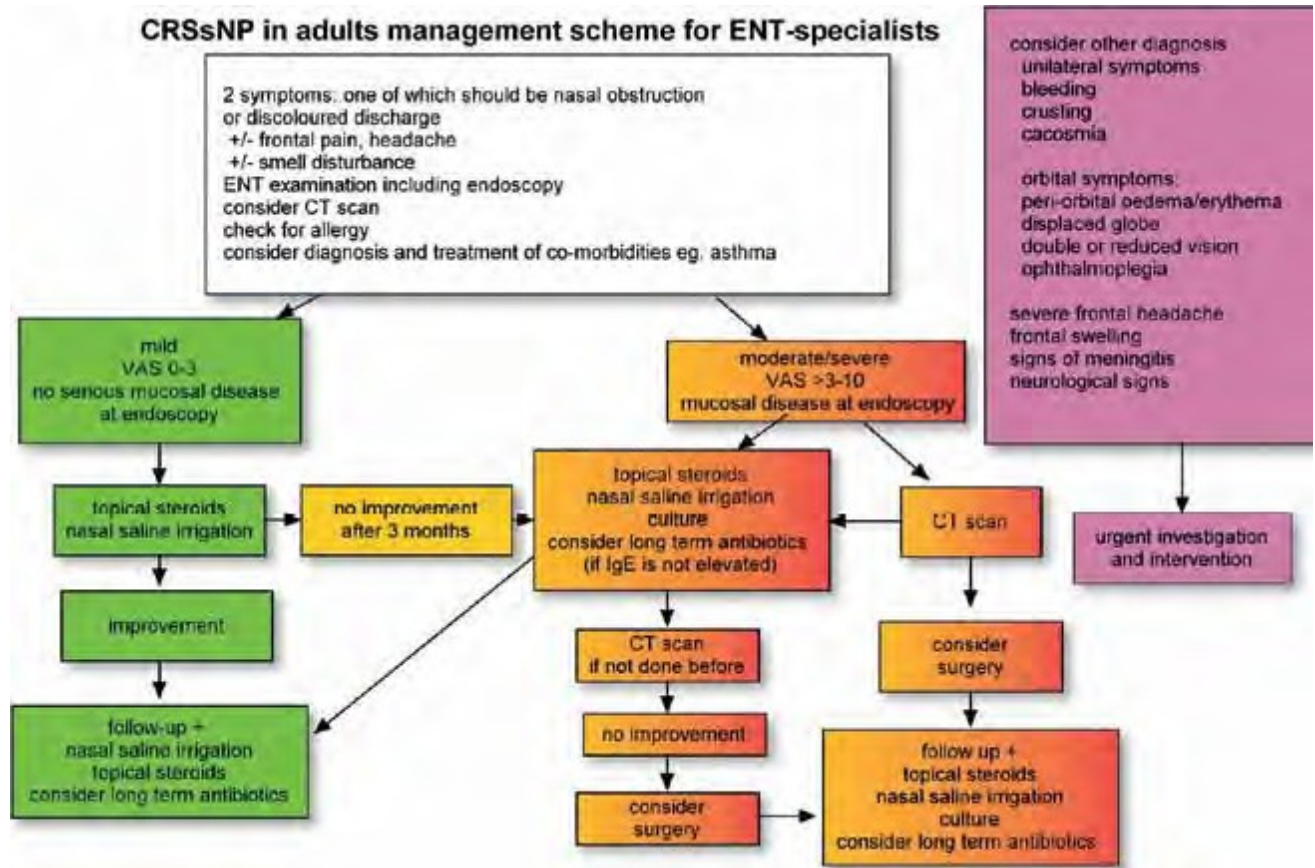


Figura 2. Manejo da RSC sem pólipos nasais por especialistas

O manejo da RSC com pólipos nasais já dispõe de mais recursos terapêuticos, por ser uma doença mais grave. A doença leve deve ser tratada apenas com corticoides tópicos. A doença moderada pode requerer uma dose maior de corticoides tópicos e, ainda, pode-se considerar o uso de doxiciclina. Na RSC grave, pode-se lançar mão de um curto período de corticoide oral, e se não houver melhora em um mês, realizar uma tomografia computadorizada para realização de cirurgia. Após cirurgia, o tratamento inclui irrigação nasal, corticoides tópicos e/ou orais, além de poderem ser utilizados antibióticos a longo prazo (figura 3).

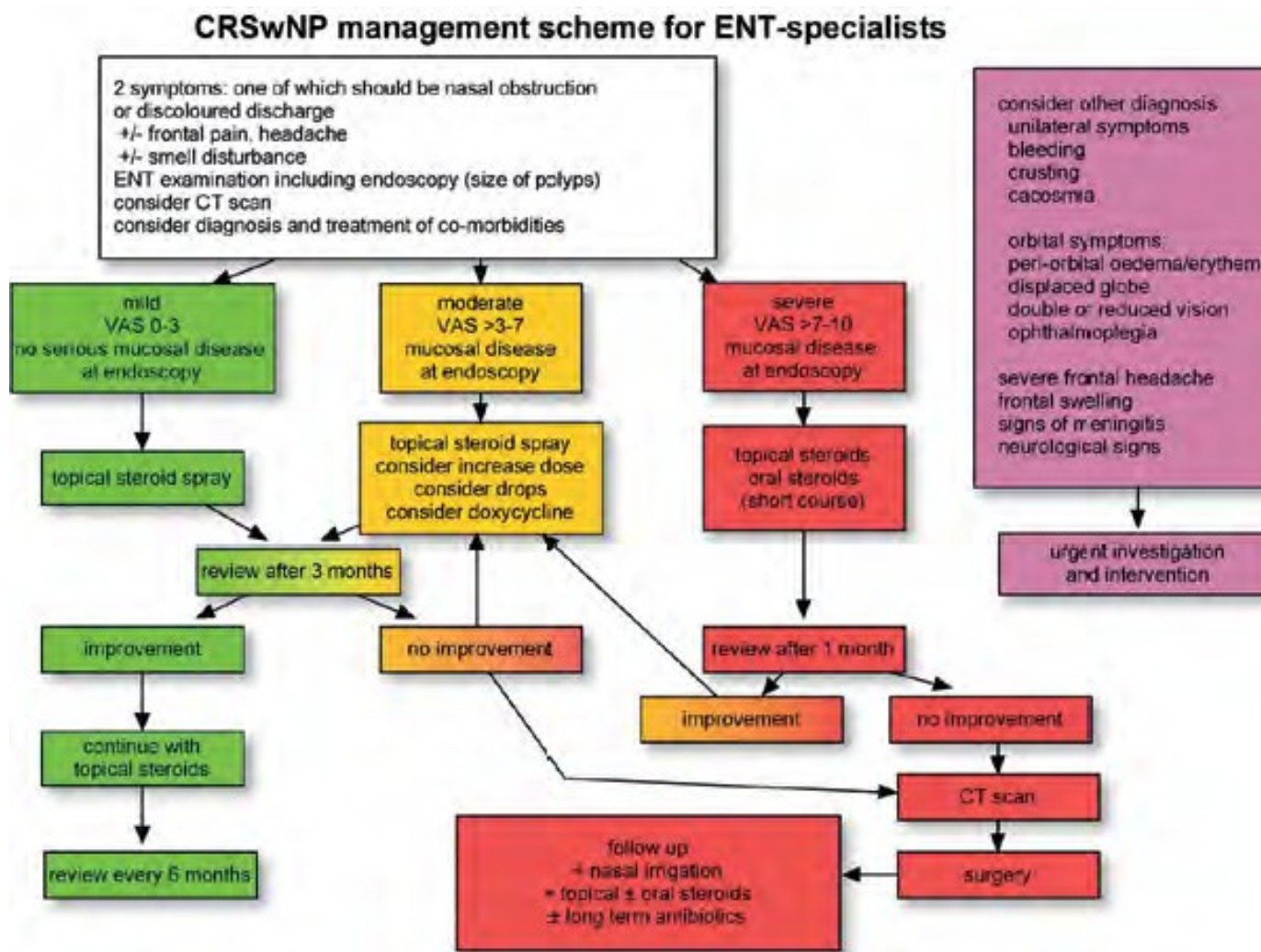


Figura 3. Manejo da RSC com pólipos nasais por especialistas

A tabela abaixo mostra as possíveis medicações utilizadas em RSC com pólipos nasais e o seu nível de evidência, grau de recomendação e relevância (tabela 1):

Tabela 1. Evidência de tratamento e recomendação para adultos com RSC com pólipos nasais

Therapy	Level	Grade of recommendation	Relevance
topical steroids	Ia	A	yes
oral steroids	Ia	A	yes
oral antibiotics short term <4 weeks	1b and 1b(-)	C [%]	yes, small effect
oral antibiotic long term ≥ 12 weeks	III	C	yes, especially if IgE is not elevated, small effect
capsaicin	II	C	no
proton pump inhibitors	II	C	no
aspirin desensitisation	II	C	unclear
furosemide	III	D	no
immunosuppressants	IV	D	no
nasal saline irrigation	Ib, no data in single use	D	yes for symptomatic relief
topical antibiotics	no data	D	no
anti-IL5	no data	D	unclear
phytotherapy	no data	D	no
decongestant topical / oral	no data in single use	D	no
mucolytics	no data	D	no
oral antihistamine in allergic patients	no data	D	no
antimycotics – topical	Ia (-) **	A(-)	no
antimycotics – systemic	Ib (-)#	A(-) [§]	no
anti leukotrienes	Ib (-)	A(-)	no
anti-IgE	Ib (-)	A(-)	no

* Some of these studies also included patients with CRS with nasal polyps

[%] short term antibiotics shows one positive and one negative study. Therefore recommendation C.

Ib (-): Ib study with a negative outcome

** Ia(-): Ia level of evidence that treatment is **not** effective.

[§]: A(-): grade A recommendation **not** to use

O uso de antibioticoterapia é coadjuvante na RSC, sendo a clindamicina e a amoxicilina com clavulanato uma boa opção terapêutica. É possível também a utilização de metronidazol com uma cefalosporina de primeira geração ou segunda geração, além de uma fluoroquinolona respiratória (tabela 2)(DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSSINUSITES, 2008).

Tabela 2. Antibióticos na RSC

Antibióticos	Adultos	Crianças
Amoxicilina + clavulanato	1,5 a 4 g/250 mg/dia c/ 8 ou 12h	90 mg/6.4 mg/kg/dia
Clindamicina	900-1.800 mg/dia c/ 8h	10-30 mg/kg/dia
Metronidazol + cefalexina	1,2 g + 1,5 g/dia c/ 8 h	15 mg/kg/dia + 25-50 mg/kg/dia
Metronidazol + cefuroxime	1,2g + 500 mg-1 g/dia c/ 12h	15 mg/kg/dia + 25-30 mg/kg/dia
Metronidazol + cefprozil	1,2g + 500 mg-1 g/dia c/ 12h	15 mg/kg/dia + 15 mg/kg/dia
Moxifloxacino	400 mg/dia c/ 24h	
Levofloxacina	500 mg/dia c/ 24h	
Metronidazol + cefalosporina de 1a ou 2a geração		

1.2 Glicoproteína-P e biomarcadores da doença

A glicoproteína-P (P-gp) é uma bomba de efluxo transmembranar de 170 kilodalton (kDa) dependente de ATP (adenosina trifosfato) que foi implicada na resistência a múltiplos medicamentos em câncer (CHIAMPANICHAYAKUL et al., 2010).

Ela é regulada positivamente na rinosinusite crônica em células T-helper de tipo 2 (Th2) (SCHMID, 2010)(BLEIER, 2012) e pode contribuir diretamente para a inflamação relacionada à RSC através da promoção dependente da expressão de secreção de citocinas pró-inflamatórias derivadas do epitélio (FELDMAN et al., 2013)(BLEIER et al., 2014a).

Estudos anteriores demonstraram que a P-gp pode não apenas residir dentro da membrana celular, mas também pode ser secretada em fluidos extracelulares (BLEIER et al., 2014b). Como P-gp é super-expressada em certas formas de RSC (BLEIER, 2012), foi feita a hipótese de que a P-gp secretada poderia ser utilizada como um novo biomarcador para a detecção de RSC.

À medida que o tratamento personalizado de RSC continua a avançar, o desenvolvimento de biomarcadores não invasivos de doença se tornará crítico para

diagnosticar de forma rápida e atraumaticamente pacientes em ambiente ambulatorial em abordagem fenotípica cega e quantitativa (TOMASSEN *et al.*, 2016). O muco nasal representa um reservatório de potencial natural para esses biomarcadores, pois é secretado em volumes copiosos e pode ser facilmente amostrado. Vários grupos já exploraram essas vantagens e relataram a presença de proteína básica principal eosinofílica intranasal livre (eMBP) como um biomarcador sensível e específico de RSC (PONIKAU *et al.*, 2015). Apesar destas descobertas, o eMBP requer uma metodologia de amostragem cuidadosa e existe alguma discrepância na literatura se ela está presente em pacientes que de outra forma seriam considerados não eosinofílicos (TOMASSEN *et al.*, 2016).

Alguns fatores envolvidos na RSC com pólipos nasais incluem as interleucinas 4, 5, 6 e 8, TGF, eotaxinas, RANTES, metaloproteinases e moléculas de adesão (VCAM-1) (CAVALLARI *et al.*, 2012).

1.3 SNOT-22

Conforme explicitado anteriormente, a RSC possui grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. É importante avaliar a qualidade de vida de cada paciente, pois tem a ver com a gravidade da doença, com a eficácia clínica e com a qualidade do atendimento prestado a esses pacientes (MARAMBAIA *et al.*, 2013).

O 22-Item SinuNasal Outcome, SNOT-22, é um instrumento utilizado para quantificar a qualidade de vida dos pacientes com doenças nasossinusais. Derivado do SNOT-20, é um questionário amplamente utilizado na literatura e atualmente considerado o mais adequado para avaliar a qualidade de vida em pacientes com RSC (HOPKINS *et al.*, 2009).

Este questionário engloba 22 questões sobre sintomas, nasais, paranasais, de estado geral, psicológicos e ligados ao sono. Cada questão é graduada de zero a cinco, sendo que o zero significa ausência de problema, e o cinco representa o pior problema possível. A pontuação total do questionário reflete, dessa forma, o impacto da RSC na qualidade de vida do paciente em números (MARAMBAIA *et al.*, 2013).

A. Considering how severe the problem is when you experience it and how frequently it happens, please rate each item below on how "bad" it is by circling the number that corresponds with how you feel using this scale:

	No Problem	Very Mild Problem	Mild or Slight Problem	Moderate Problem	Severe Problem	Problem as bad as it can be	Most important items
1. Need to blow nose	0	1	2	3	4	5	[]
2. Sneezing	0	1	2	3	4	5	[]
3. Runny nose	0	1	2	3	4	5	[]
4. Nasal obstruction	0	1	2	3	4	5	[]
5. Loss of smell or taste	0	1	2	3	4	5	[]
6. Cough	0	1	2	3	4	5	[]
7. Post-nasal discharge	0	1	2	3	4	5	[]
8. Thick nasal discharge	0	1	2	3	4	5	[]
9. Ear fullness	0	1	2	3	4	5	[]
10. Dizziness	0	1	2	3	4	5	[]
11. Ear pain	0	1	2	3	4	5	[]
12. Facial pain/pressure	0	1	2	3	4	5	[]
13. Difficulty falling asleep	0	1	2	3	4	5	[]
14. Waking up at night	0	1	2	3	4	5	[]
15. Lack of a good night's sleep	0	1	2	3	4	5	[]
16. Waking up tired	0	1	2	3	4	5	[]
17. Fatigue	0	1	2	3	4	5	[]
18. Reduced productivity	0	1	2	3	4	5	[]
19. Reduced concentration	0	1	2	3	4	5	[]
20. Frustrated/restless/irritable	0	1	2	3	4	5	[]
21. Sad	0	1	2	3	4	5	[]
22. Embarrassed	0	1	2	3	4	5	[]
TOTALS (each column):							
GRAND TOTAL SCORE (all columns together):							

Figura 4. Questionário SNOT-22

Fonte: https://www.entabillings.com/media/sino_nasal_22_with_logo.pdf

1.4 Escore de Lund-Mackay

O escore proposto por Lund-Mackay, em 1993, analisa os seios paranasais baseados na sua aparência à tomografia computadorizada. É um método simples e de fácil reprodução. Os grupos sinusais analisados incluem os seios maxilares, frontais, esfenoidais, etmoidais anteriores e posteriores e o complexo ostiomeatal. Cada grupo sinusal analisado pode receber uma pontuação de 0 a 2, sendo zero a ausência de anormalidades, 1 sendo uma opacificação parcial e 2, uma opacificação total. O complexo ostiomeatal somente é classificado em 0 (sem obstrução) ou 2 (obstruído). O escore pode então variar de 0 a 24, e cada lado é analisado separadamente (de 0 a 12) (tabela 2)(LUND; KENNEDY, 1997).

Tabela 3. Escore de Lund-Mackay

Seios paranasais	Direito	Esquerdo
Maxilar0, 1, 2		
Etmóide anterior0, 1, 2		
Etmóide posterior0, 1, 2		
Esfenóide0, 1, 2		
Frontal0, 1, 2		
Complexo óstio-meatal0* ou 2*		
Pontos totais para cada lado		

0 = sem anormalidades; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total

0* = não-ocluído e 2* = ocluído

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKDIS, Cezmi A. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 131, n. 6, p.1479-1490, jun. 2013.

ANSELMO-LIMA, W. T. et al. Rhinosinusitis: evidence and experience. A summary. **Braz J Otorhinolaryngol.**, São Paulo , v. 81, n. 5, p. 577-578, Out. 2015.

BLEIER, Benjamin S. et al. P-glycoprotein regulates Staphylococcus aureus enterotoxin B-stimulated interleukin-5 and thymic stromal lymphopoietin secretion in organotypic mucosal explants. **International Forum Of Allergy & Rhinology**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.169-177, 1 dez. 2015.

BLEIER, Benjamin S. et al. P-glycoprotein promotes epithelial T helper 2-associated cytokine secretion in chronic sinusitis with nasal polyps. **International Forum Of Allergy & Rhinology**, [s.l.], v. 4, n. 6, p.488-494, 5 mar. 2014a.

BLEIER, Benjamin S. et al. Verapamil modulates interleukin-5 and interleukin-6 secretion in organotypic human sinonasal polyp explants. **International Forum Of Allergy & Rhinology**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.10-13, 20 out. 2014b.

BLEIER, Benjamin S. Regional expression of epithelial MDR1/P-glycoprotein in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. **International Forum Of Allergy & Rhinology**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.122-125, 29 dez. 2011.

CAVALLARI, Fransérgio Emílio et al . Expression of RANTES, eotaxin-2, ICAM-1, LFA-1 and CCR-3 in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyposis. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo , v. 27, n. 9, p. 645-649, Sept. 2012 .

CHIAMPANICHAYAKUL, Sawitree et al. Production of monoclonal antibodies to P-glycoprotein: its application in detection of soluble and surface P-glycoprotein of leukemia

patients. **International Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 92, n. 2, p.326-333, 26 ago. 2010.

CHU, T.m.; LIN, T.h.; KAWINSKI, E.. Detection of Soluble P-Glycoprotein in Culture Media and Extracellular Fluids. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [s.l.], v. 203, n. 1, p.506-512, ago. 1994.

Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo , v. 74, n. 2, supl. p. 6-59, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000700002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 15/11/2017.

FELDMAN, Rachel E. et al. P-glycoprotein is a marker of tissue eosinophilia and radiographic inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. **International Forum Of Allergy & Rhinology**, [s.l.], v. 3, n. 8, p.684-687, 15 maio 2013.

FOKKENS, W.J. et al. EPOS 2012 European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. **Rhinology**. 2012;50:1-12.

HOPKINS, C. et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. **Clinical Otolaryngology**, [s.l.], v. 34, n. 5, p.447-454, out. 2009.

KERN, Robert C. et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: An immune barrier hypothesis. **American Journal Of Rhinology**, [s.l.], v. 22, n. 6, p.549-559, 1 nov. 2008.

LAM, Allen et al. Itraconazole and clarithromycin inhibit P-glycoprotein activity in primary human sinonasal epithelial cells. **International Forum Of Allergy & Rhinology**, [s.l.], v. 5, n. 6, p.477-480, 23 abr. 2015.

LIMA, Wilma Terezinha Anselmo et al. Rhinosinusitis: evidence and experience. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 81, p.1-49, jan. 2015.

LUND, V. J.; MACKAY, I.S. Staging in rhinosinusitis. **Rhinology**. 1993;31(4):183-4. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8140385>>. Acesso em 26/10/2018

LUND, V. J.; KENNEDY, D. W. Staging in rhinosinusitis. **Otolaryngol Head Neck Surg.**1997; 117(Suppl):S35-S40.

MARAMBAIA, Pablo Pinillos et al. Evaluation of the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis by means of the SNOT-22 questionnaire. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 79, n. 1, p.54-58, jan. 2013.

MELTZER, Eli O.; HAMILOS, Daniel L. Rhinosinusitis Diagnosis and Management for the Clinician: A Synopsis of Recent Consensus Guidelines. **Mayo Clinic Proceedings**, [s.l.], v. 86, n. 5, p.427-443, maio 2011.

NOCERA, Angela L. et al. Intact soluble P-glycoprotein is secreted by sinonasal epithelial cells. **American Journal Of Rhinology & Allergy**, [s.l.], v. 30, n. 4, p.246-249, 1 jul. 2016.

PAUWELS, Bauke; JONSTAM, Karin; BACHERT, Claus. Emerging biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis. **Expert Review Of Clinical Immunology**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.349-361, 5 fev. 2015.

PONIKAU, Jens U. et al. An immunologic test for chronic rhinosinusitis based on free intranasal eosinophilic major basic protein. **International Forum Of Allergy & Rhinology**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.28-35, 29 set. 2014.

RAMOS, Vanessa *et al.* Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps - a systematic review &. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology** v. 83, n. 6, p. 705–711 , 2017.

SCHMID, Christoph et al. Released intranasal eosinophilic major basic protein as a diagnostic marker for polypoid chronic rhinosinusitis. **Otolaryngology-head And Neck Surgery**, [s.l.], v. 143, n. 3, p.386-391, set. 2010.

TOMASSEN, Peter et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 137, n. 5, p.1449-1456, maio 2016.

VALERA, Fabiana C P *et al.* Is there a role for regenerative medicine in chronic rhinosinusitis with nasal polyps ? **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology** v. 83, n. 1, p. 1–2 , 2017.

2 NORMAS DE PUBLICAÇÃO

THE LARYNGOSCOPE

OBJETIVOS E ÂMBITO DE APLICAÇÃO

The Laryngoscope tem sido a principal fonte de informação sobre os avanços no diagnóstico e tratamento de distúrbios da cabeça e pescoço há mais de 120 anos. The Laryngoscope é a primeira escolha entre os otorrinolaringologistas para a publicação de suas importantes descobertas e técnicas.

Cada volume mensal do The Laryngoscope apresenta avaliações médicas, clínicas e contribuições de pesquisa revisadas por pares em otorrinolaringologia geral, alergia/rinologia, otologia/otoneurologia, laringologia/broncoesofagologia, cirurgia de cabeça e pescoço, medicina do sono, otorrinolaringologia pediátrica e plástica facial e cirurgia reconstrutora. As contribuições incluem artigos e pôsteres apresentados no Annual and Section Meetings of the Triological Society, bem como artigos independentes, "Como eu faço", artigos de "Melhores Práticas Triológicas" e revisões contemporâneas/ sistemáticas.

As teses escritas pelos novos Fellows da Sociedade Triological, bem como os trabalhos apresentados nas reuniões da American Laryngological Association e American Broncho-Esophagological Association são publicados no The Laryngoscope or Laryngoscope Investigative Otolaryngology.

The Laryngoscope é de propriedade da American Laryngological Rhinological and Otolological Society, Inc. aka The Triological Society, e é o jornal oficial da Society, The American Laryngological Association e a American Broncho-Esophagological Association. O Jornal é publicado pela Wiley.

CATEGORIAS DOS MANUSCRITOS E REQUERIMENTOS

I. Artigos originais

Limite de palavra: 3.000 palavras (máximo), excluindo resumo e referências

Resumo: Deve ser estruturado sob os subtítulos: Objetivo(s), Métodos, Resultados, Conclusão

Referências: 75 referências (máximo)

Figuras / Tabelas: Total de não mais de 8 figuras e tabelas

Descrição: artigos originais devem apresentar dados que ainda não foram publicados

Artigos originais devem ser formatados a seguir:

Resumo

Palavras-chave

Nível de evidência

Introdução

Materiais e métodos

Resultados

Discussão

Conclusão

Referências

II. Comentários contemporâneos

Contagem de palavras: 3.000 palavras (máximo), excluindo resumo e referências

Referências: 75 referências (máximo)

Figuras / Tabelas: Total de não mais de 8 figuras e tabelas

Descrição: Tópicos de interesse e importância contemporâneos, e idealmente devem abordar questões controversas, expressando ambos os lados da controvérsia.

Comentários contemporâneos devem ser formatados a seguir:

Resumo

Palavras-chave

Introdução

Cabeçalhos

Conclusão

Referências

III. Revisões sistemáticas e baseadas em evidências

Contagem de palavras: 4.000 palavras (máximo), excluindo resumo e referências

Resumo: Deve ser estruturado sob os subtítulos: Objetivo (s), Métodos, Resultados, Conclusão

Referências: 75 referências (máximo)

Figuras / Tabelas: não mais do que um total de 8 figuras e tabelas

Descrição: Comentários sistemáticos apresentam tópicos clínicos com literatura e fontes de dados recentes significativas. Os exames baseados em evidências incluem uma revisão sistemática da literatura e também fazem recomendações para diferentes tratamentos ou procedimentos, usando o mesmo formato que uma orientação baseada em evidências: recomendação forte, recomendação, opção ou nenhuma recomendação.

Os comentários sistemáticos e baseados em evidências devem ser formatados a seguir:

Resumo

Palavras-chave

Introdução

Métodos

Resultados

Discussão

Conclusão

Referências

IV. Como eu faço isso

Contagem de palavras: 1.500 palavras (máximo)

Referências: 20 referências (máximo)

Figuras / Tabelas: não mais do que um total de 6 figuras e tabelas

Descrição: Fornecer uma abordagem nova e substancial para uma prática clínica existente.

Como eu faço, deve ser formatado da seguinte maneira:

Palavras-chave

Introdução

Métodos

Resultados

Discussão

Referências

V. Melhores Práticas da Sociedade Triológica

Contagem de palavra: 1.100 palavras (máximo)

Referências: 5 (máximo)

Tabela ou Figura (recomendado): 1 (máximo)

Descrição: Os manuscritos são revisões concisas fornecendo uma resposta a uma questão clínica pertinente. Os manuscritos nesta categoria são encomendados apenas por convite. Por favor envie todas as propostas de tópicos para o Coordenador Editorial no elf2013@med.cornell.edu.

Os manuscritos de Melhores Práticas da Sociedade Triological devem ser formatados da seguinte forma:

Antecedentes: Indique a controvérsia sucintamente.

Revisão da literatura: os dados publicados recentes que abordam a questão devem ser revisados brevemente.

Resumo da melhor prática: uma ou duas frases que resumem a resposta à questão com base no conhecimento atual. Além disso, quando apropriado, uma sentença sobre uma lacuna no conhecimento ou direção futura da pesquisa também pode ser incluída.

Nível de evidência: Resumo do nível de evidência da literatura citada em 1-2 frases

I. Relato de caso

Contagem de palavras: 1.500 palavras (máximo)

Referências: 20 (máximo)

Figuras / Tabelas: não mais do que um total de 5 figuras e tabelas

Descrição: Relatos de casos devem descrever encontros com um ou vários pacientes com situações clínicas únicas ou incomuns e identificar uma pérola / sabedoria clínica que possa beneficiar futuros pacientes.

Relatos de casos devem ser formatados da seguinte forma:

Resumo

Palavras-chave

Introdução

Relato de caso

Discussão

Conclusão

Referências

II. Carta para o editor

Contagem de palavra: 400 palavras (máximo)

Referências:> 1 (a referência do manuscrito sendo discutido quaisquer referências suplementares)

Descrição: Uma carta deve comentar em pesquisas previamente publicadas em que existe controvérsia científica significativa. Uma carta ao Editor considerada apropriada para publicação será enviada ao (s) autor (es) do artigo publicado para que eles possam fornecer comentários.

PREPARANDO O MANUSCRITO PARA SUBMISSÃO

Partes do Manuscrito

O manuscrito deve ser enviado em arquivos separados: arquivo de texto principal; figuras.

I. Folha de rosto

- Título do manuscrito
- Um título de curta duração de 40 caracteres;
- Os nomes completos dos autores e graduações mais elevadas;
- As afiliações institucionais do autor onde o trabalho foi realizado;
- Financiamento e Conflito de Interesses (ver Financiamento e Conflitos de Interesse);
- Não indicando o autor correspondente, incluindo detalhes completos de contato (códigos postais, telefone e um e-mail válido; por favor, note que isso será publicado com o documento e que a correspondência de pós-aceitação será direcionada para este endereço de e-mail)
- Informações da reunião, se aplicável (nome da sociedade, cidade, estado, país e data exata em que a reunião foi realizada);
- Reconhecimentos

II. Resumo, palavras-chave e nível de evidência * (ver Níveis de evidência)

Título. O título deve ser curto e informativo, contendo principais palavras-chave relacionadas ao conteúdo. O título não deve conter abreviaturas (veja as melhores dicas de SEO de Wiley).

Autoria. Para obter detalhes sobre a elegibilidade para a listagem de autores, consulte a política de autoria da revista, redigida na seção Políticas editoriais e considerações éticas.

Agradecimentos. As contribuições de indivíduos que não atendem aos critérios de autoria devem ser listadas, com permissão do contribuidor, em uma seção de Reconhecimentos. O suporte financeiro e material também deve ser mencionado. Os agradecimentos aos revisores anônimos não são apropriados.

Declaração de conflito de interesse. Os autores serão convidados a fornecer uma declaração de conflito de interesse durante o processo de submissão do manuscrito. Veja a seção "Conflito de Interesse" em Políticas de Editorial e Considerações Éticas para obter detalhes sobre o que incluir nesta seção. Os autores devem garantir que eles mantenham contato com todos os co-autores para confirmar o acordo com a declaração final.

Resumo. Resumos e palavras-chave são necessários para alguns tipos de manuscritos. Para obter detalhes sobre os tipos de manuscritos que requerem resumos e / ou palavras-chave, bem como sobre como prepará-los, consulte a seção 'Tipos e critérios de manuscrito'.

Palavras-chave. Forneça 3-5 palavras-chave.

Nível de evidência. Para relatórios originais e algumas análises sistemáticas.

III. Texto principal

IV. Referências

Todas as referências devem ser numeradas consecutivamente por ordem de aparência e devem ser o mais completa possível. Nas citações de texto, deve citar referências em ordem consecutiva usando algarismos árabes numéricos. Para obter mais informações sobre o estilo de referência AMA, consulte o Manual AMA de Estilo.

Referências de exemplo seguem:

artigo de jornal

1. Alt JA1, Smith TL, Mace JC, Soler ZM. Qualidade do sono e gravidade da doença em pacientes com rinossinusite crônica. *Laringoscópio*. 2013; 123 (10): 2364-70.

Livro

2. Sanna M, Devaiah AK, Kirtane MV, de Souza CE. *Otologia e Neurotologia (Otolaryng - Cirurgia de Cabeça e Pescoço)*. Nova York: Thieme; 2013. 520 p.

Por favor, note que as abreviaturas dos títulos de periódicos devem estar em conformidade com as práticas do Index Medicus.

Documento na Internet

10. Sociedade Americana do Câncer. *Cancer Facts & Figures* 2003.

<http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003PWSecured.pdf>. Acessado em 3 de março de 2003.

V. Tabelas

As tabelas devem ser autônomas e complementares, não duplicar informações contidas no texto. Eles devem ser fornecidos como arquivos editáveis, não colados como imagens. Legenda deve ser concisa, mas abrangente - a tabela, a legenda e as notas de rodapé para tabelas devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Todas as abreviaturas devem ser definidas nas notas de rodapé. Símbolos de nota de rodapé: †, ‡, §, ¶, devem ser usados (nessa ordem) e *, **, *** devem ser reservados para valores P. Medidas estatísticas como SD ou SEM devem ser identificadas nos títulos.

Tabelas com > 6 colunas serão contadas como figuras múltiplas.

VI. Legendas de figura

As legendas devem ser concisas, mas abrangentes - a figura e sua legenda devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Inclua definições de qualquer símbolo usado e defina/explice todas as abreviaturas e unidades de medida.

Figuras

Embora os autores sejam encorajados a enviar os números de maior qualidade possível, para fins de revisão pelos pares, uma ampla variedade de formatos, tamanhos e resoluções são aceitos. Clique aqui para os requisitos de figura básica para figuras apresentadas com manuscritos para revisão inicial de pares, bem como os requisitos mais detalhados de figura de pós-aceitação.

As figuras com vários painéis serão contadas como figuras múltiplas.

Os números apresentados em cores podem ser reproduzidos em cores on-line gratuitamente. Note, no entanto, que é preferível que figuras de linha (por exemplo, gráficos e tabelas) sejam fornecidas em preto e branco para que sejam legíveis se impressas por um leitor em preto e branco. Se um autor preferir ter figuras impressas em cores em cópias impressas do jornal, uma taxa será cobrada pelo editor.

VII. Arquivos adicionais

Apêndices

Os apêndices serão publicados após as referências. Para envios de manuscritos, eles devem ser fornecidos como arquivos separados, mas referidos no texto.

Informações de Apoio

As informações de suporte são publicadas apenas on-line. Esta deve ser uma informação que não é essencial para o artigo, mas fornece maior profundidade e fundo. É hospedado em linha e aparece sem edição ou composição. Pode incluir tabelas, figuras, vídeos, conjuntos de dados, etc. Clique aqui para perguntas freqüentes de Wiley sobre informações de suporte.

Nota: se dados, scripts ou outros artefatos utilizados para gerar as análises apresentadas no manuscrito estão disponíveis através de um repositório de dados acessível ao público, os autores devem incluir uma referência à localização do material dentro do manuscrito.

Pontos de estilo geral

Os seguintes pontos fornecem conselhos gerais sobre formatação e estilo.

- Os manuscritos devem ser formatados de acordo com o Manual de Estilo da American Medical Association (10ª edição).
- O espaço duplo do manuscrito (incluindo referências, legendas de figuras e tabelas) com margens mínimas de 1 polegada.
- Comece cada tabela em uma página separada.
- Comece as referências em uma página separada após confirmações.
- A revista usa a soletração EUA-ínglês
- Defina abreviaturas em primeira menção em texto e em cada tabela e figura.
- Indique todas as medidas em unidades métricas e, se desejado, adicione unidades inglesas entre parênteses.

Iniciativa de identificação de recursos

A revista apoia a Iniciativa de Identificação de Recursos, que visa promover a identificação, descoberta e reutilização de recursos de pesquisa. Esta iniciativa, liderada pela Neuroscience Information Framework e a Oregon Health & Science University Library, fornece identificadores únicos para anticorpos, organismos modelo, linhas celulares e ferramentas, incluindo software e bancos de dados. Esses IDs, chamados identificadores de recursos de pesquisa (RRIDs), são legíveis por máquina e podem ser usados para pesquisar todos os documentos onde um recurso particular foi usado e aumentar o acesso a dados críticos para

ajudar os pesquisadores a identificar reagentes e ferramentas adequados.

Os Autores são solicitados, quando aplicável, a usar RRIDs para citar os recursos utilizados em suas pesquisas, quando aplicável no texto, semelhante a uma citação regular ou ao número de Acesso Genbank. Para os anticorpos, os autores devem incluir na citação o fornecedor, o número do catálogo e o RRID tanto no texto após a primeira menção na seção Métodos. Para ferramentas e bancos de dados de software, forneça o nome do recurso seguido pelo site de recursos, se disponível, e o RRID. Para os organismos modelo, o RRID sozinho é suficiente. Além disso, os autores devem incluir os RIIDs na lista de palavras-chave associadas ao manuscrito.

Para obter identificadores de recursos de pesquisa (RRIDs):

1. Use o Portal de Identificação de Recursos, criado pelo Grupo de Trabalho da Iniciativa de Identificação de Recursos.

2. Procure o recurso de pesquisa (veja a seção intitulada "Recursos de Pesquisa e Dicas" para obter mais informações).

3. Clique no botão "Citar este" para obter a citação e insira a citação no texto do manuscrito.

Se houver um recurso que não seja encontrado no Portal, os autores devem registrar o recurso com a autoridade de recursos apropriada. Informações sobre como fazer isso são fornecidas na seção "Diretrizes de citação de recursos" do Portal.

Se surgirem dificuldades na obtenção de identificadores, entre em contato com rii-help@scicrunch.org para obter assistência.

Citações de exemplo:

Anticorpos: "Wnt3 foi localizado usando um anticorpo policlonal de coelho C64F2 contra Wnt3 (Cell Signaling Technology, Cat # 2721S, RRID: AB_2215411)"

Organismos modelo: "Experimentos foram conduzidos na estirpe SP304 de c. *Elegans* (RRID: CGC_SP304)"

Linhas de células: "Experimentos foram realizados em células PC12 CLS (CLS Cat # 500311 / p701_PC-12, RRID: CVCL_0481)"

Ferramentas, software e bancos de dados: "A análise de imagem foi realizada com o CellProfiler Image Analysis Software, V2.0 (<http://www.cellprofiler.org>, RRID: nif-0000-00280)"

Wiley Author Resources

Dicas de preparação de manuscritos: Wiley possui uma gama de recursos para autores que

preparam manuscritos para apresentação disponível aqui. Em particular, os autores podem se beneficiar de se referir às dicas de melhores práticas da Wiley sobre Escrita para otimização de mecanismos de pesquisa.

Suporte de edição, tradução e formatação: os serviços de edição da Wiley podem melhorar consideravelmente as chances de um manuscrito ser aceito. Oferecendo ajuda especializada em edição de inglês, tradução, formatação de manuscrito e preparação de figuras, os Serviços de Edição de Wiley asseguram que o manuscrito esteja pronto para envio.

5. POLÍTICAS EDITORIAIS E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Políticas e Procedimentos de Publicação

Todos os editores, membros do conselho de redação e funcionários da editora no Laryngoscope assumem grande responsabilidade garantir que os mais altos padrões de publicação ética sejam mantidos ajudando a proteger a literatura científica médica contra publicações fraudulentas.

Todos os manuscritos são submetidos à detecção de plágio através do iThenticate. A política do Laryngoscope baseia-se nas "Diretrizes sobre Boas Práticas de Publicação" publicadas pelo Comitê de Ética da Publicação (COPE).

Publicação exclusiva. O Laryngoscope reserva-se o direito de publicação exclusiva de todos os manuscritos aceitos. Exemplos de fraude na pesquisa científica incluem (mas não estão limitados a):

- A submissão de publicações duplicadas usando dados similares (ou seja, atestando o manuscrito enviado é original quando foi submetido ou aceito por outro jornal)
- Falsificação de dados, direitos autorais ou informações sobre conflito de interesses
- Envio de manuscritos de outras fontes que não foi feito pelo autor e é apresentado como original (isto é, plágio)
- Autoria (permitindo que o nome apareça como autor ou adicionando um autor a um manuscrito) sem entrada substancial ou sem ter concordado em submeter o manuscrito
- Autoplágio (duplicando material previamente publicado);
- Conflitos de interesse não divulgados

Se houver dúvidas quanto a questões relacionadas a políticas / procedimentos de publicação,

consulte as Melhores Práticas da Wiley sobre Ética em Publicação: <https://authorservices.wiley.com/ethics-guidelines/index.html>.

Revisão editorial e aceitação

Os critérios de aceitação para todos os manuscritos são a qualidade e originalidade da pesquisa e seu significado para os leitores do jornal. Todas as inscrições de manuscritos são submetidas à revisão por pares unicamente cega. Os manuscritos só serão enviados para rever se o Editor-em-chefe determinar que o manuscrito atende aos requisitos de qualidade e relevância adequados. A política da Wiley sobre confidencialidade do processo de revisão está disponível aqui.

Armazenamento e documentação de dados

O Laryngoscope incentiva o compartilhamento de dados sempre que possível, a menos que isso seja impedido por questões éticas, de privacidade ou de confidencialidade. A publicação dos autores na revista é, portanto, encorajada a fazer com que seus dados, scripts e outros artefatos sejam usados para gerar as análises apresentadas no manuscrito disponível através de um repositório de dados publicamente disponível; no entanto, isso não é obrigatório. Se o estudo incluir dados originais, pelo menos um autor deve confirmar que ele ou ela teve acesso total a todos os dados no estudo e assume a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise de dados.

Estudos e assuntos humanos

Para os manuscritos que informam estudos médicos que envolvem participantes humanos, é necessária uma declaração que identifique o comitê de ética que aprovou o estudo e a confirmação de que o estudo está de acordo com padrões reconhecidos na seção de Métodos, por exemplo: Declaração de Helsinque; Política Federal dos EUA para a Proteção de Assuntos Humanos; ou Diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos para boas práticas clínicas.

Imagens e informações de participantes individuais só serão publicadas onde os autores obtiveram o consentimento livre e prévio do indivíduo. Os autores não precisam fornecer uma cópia do formulário de consentimento ao editor; no entanto, ao assinar a licença do autor para

publicar, os autores são obrigados a confirmar que o consentimento foi obtido. Wiley possui um formulário padrão de consentimento do paciente disponível para uso.

Estudos em animais

Uma declaração indicando que o protocolo e os procedimentos empregados foram revisados e aprovados eticamente, bem como o nome do organismo que dá aprovação, devem ser incluídos na seção Métodos do manuscrito. Os autores são encorajados a aderir aos padrões de relatórios de pesquisa animal, por exemplo, as diretrizes de relatório ARRIVE para relatar o projeto do estudo e análise estatística; Procedimentos experimentais; animais de experimentação e habitação e criação de animais. Os autores também devem indicar se os experimentos foram realizados de acordo com diretrizes institucionais e nacionais relevantes para o cuidado e uso de animais de laboratório:

- Os autores dos EUA devem citar o cumprimento do Guia do Conselho Nacional de Pesquisa dos EUA para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, a Política do Serviço de Saúde Pública dos EUA sobre Cuidados Humanos e Uso de Animais de Laboratório e Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório.
- Os autores do Reino Unido devem estar de acordo com a legislação do Reino Unido nos termos dos Regulamentos das Emendas de 1986 sobre Animais (Procedimentos Científicos) (SI 2012/3039).
- Os autores europeus fora do Reino Unido devem estar em conformidade com a Diretiva 2010/63 / UE.

Registro de ensaios clínicos

A revista exige que os ensaios clínicos sejam prospectivamente registrados em uma base de dados acessível ao público e os números de registro de ensaios clínicos devem ser incluídos em todos os manuscritos que relatam seus resultados. É solicitado aos autores que incluam o nome do registro do ensaio e o número de registro do ensaio clínico no final do resumo. Se o teste não estiver registrado ou tiver sido registrado retrospectivamente, os motivos para isso devem ser explicados.

Diretrizes de relatórios de pesquisa

Relatórios precisos e completos permitem aos leitores avaliarem completamente a pesquisa, replicarem e usarem. Espera-se que os autores adiram aos seguintes padrões de relatório de pesquisa.

- Diretrizes CONSORT para ensaios randomizados
- Diretrizes PRISMA para revisões sistemáticas e meta-análises

Nomes de espécies

Após seu primeiro uso no título, resumo e texto, o nome comum de uma espécie deve ser seguido pelo nome científico (gênero, espécie e autoridade) entre parênteses. Para espécies bem conhecidas, no entanto, nomes científicos podem ser omitidos nos títulos dos artigos. Se nenhum nome comum existe em inglês, apenas o nome científico deve ser usado.

Nomenclatura Genética

As variantes de sequência devem ser descritas no texto e tabelas usando designações de DNA e proteínas sempre que apropriado. A nomenclatura da variável de sequência deve seguir as diretrizes atuais do HGVS; veja varnomen.hgvs.org, onde são fornecidos exemplos de nomenclatura aceitável.

Dados de Sequência

Os dados da sequência de nucleotídeos podem ser enviados em formato eletrônico para qualquer um dos três principais bancos de dados colaborativos: DDBJ, EMBL ou GenBank. É necessário apenas enviar um banco de dados à medida que os dados são trocados entre DDBJ, EMBL e GenBank diariamente. A redação sugerida para se referir à informação do número de acesso é: 'Estes dados de sequência foram submetidos aos bancos de dados DDBJ / EMBL / GenBank sob o número de acesso U12345'. Os endereços são os seguintes:

- DNA Data Bank of Japan (DDBJ) www.ddbj.nig.ac.jp
- EMBL Nucleotide Archive: ebi.ac.uk/ena
- GenBank www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank

Os dados de sequência das proteínas devem ser submetidos a qualquer um dos seguintes repositórios.

- Protein Information Resource (PIR): pir.georgetown.edu

- SWISS-PROT: expasy.ch/sprot/sprot-top

Dados Estruturais

Para manuscritos que descrevem dados estruturais, as coordenadas atômicas e os dados experimentais associados devem ser depositados no banco de dados apropriado (ver abaixo). Observe que os dados nos bancos de dados devem ser divulgados, o mais tardar, após a publicação do artigo. Confiamos na cooperação de nossos autores para garantir que as coordenadas atômicas e os dados experimentais sejam divulgados no tempo.

- Compostos orgânicos e organometálicos: os dados cristalográficos não devem ser enviados como informações de suporte, mas devem ser depositados no Centro de Dados Cristalográficos Cambridge (CCDC) em ccdc.cam.ac.uk/services/structure_deposit.
- Compostos inorgânicos: Fachinformationszentrum Karlsruhe (FIZ; fiz-karlsruhe.de).
- Próteses e ácidos nucleicos: Protein Data Bank (rcsb.org/pdb).
- Dados de espectroscopia de RMN: BioMagResBank (bmrb.wisc.edu).

Conflito de interesses

A revista exige que todos os autores divulguem quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses. Qualquer interesse ou relacionamento, financeiro ou de outra forma que possa ser percebido como influenciando a objetividade de um autor, é considerado uma fonte potencial de conflito de interesses. Estes devem ser divulgados quando diretamente relevantes ou diretamente relacionados ao trabalho que os autores descrevem em seu manuscrito.

As fontes potenciais de conflito de interesses incluem, entre outras, a propriedade de patentes ou ações, a adesão a um conselho de administração da empresa, a adesão a um conselho consultivo ou a uma comissão para uma empresa e a consultoria ou recebimento de honorários de falantes de uma empresa. A existência de um conflito de interesses não impede a publicação. Se os autores não tiverem conflito de interesses para declarar, eles também devem indicar isso na submissão. É responsabilidade do autor correspondente rever esta política com todos os autores e, coletivamente, divulgar com a submissão TODOS os relacionamentos comerciais e outros relevantes.

Financiamento

Os autores devem listar todas as fontes de financiamento na seção Agradecimentos. Os autores são responsáveis pela exatidão de sua designação de financiador. Em caso de dúvida, verifique o Registro Open Funder para a nomenclatura correta: <https://www.crossref.org/services/funder-registry/>

Autoria

A lista de autores deve ilustrar com precisão quem contribuiu para o trabalho e como. Todos os listados como autores devem ser classificados como autoria de acordo com os seguintes critérios, de acordo com os padrões ICMJE:

1. Realizaram contribuições substanciais para concepção e concepção, ou aquisição de dados, ou análise e interpretação de dados;
2. Foi envolvido na elaboração do manuscrito ou na revisão crítica de conteúdo intelectual importante;
3. Dado a aprovação final da versão a ser publicada. Cada autor deve ter participado suficientemente no trabalho para assumir a responsabilidade pública por partes apropriadas do conteúdo; e
4. Concordou em prestar contas de todos os aspectos do trabalho para assegurar que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas. As contribuições de qualquer pessoa que não satisfaça os critérios de autoria devem ser listadas, com permissão do contribuidor, em uma seção de Reconhecimentos (por exemplo, para reconhecer contribuições de pessoas que forneceram ajuda técnica, coleta de dados, assistência para redação, aquisição de financiamento, ou um presidente do departamento que forneceu apoio geral). Antes de enviar o artigo, todos os autores devem concordar com a ordem em que seus nomes serão listados no manuscrito.

Opções adicionais de autoria: autoria conjunta ou superior: no caso da primeira autoria conjunta, uma nota de rodapé deve ser adicionada à lista de autores, p. Ex. "X e Y devem ser considerados primeiro autor conjunto" ou "X e Y contribuíram igualmente para este trabalho".

ORCID

Como parte do compromisso da revista para apoiar os autores em cada etapa do processo de publicação, a revista exige que o autor de envio (somente) possa receber um ORCID iD ao enviar um manuscrito. Isso leva cerca de 2 minutos para ser concluído. Encontre mais

informações aqui.

6. LICENCIAMENTO DO AUTOR

Se um manuscrito for aceito para publicação, o autor identificado como o autor formal correspondente receberá um e-mail solicitando-lhe que faça o login nos Serviços de Autor, onde, através do Wiley Author Licensing Service (WALS), ele / ela será obrigado a completar um copyright ou contrato de licença em nome de todos os autores do manuscrito.

Os autores podem optar por publicar sob os termos do contrato padrão de direitos autorais da revista, ou OnlineOpen sob os termos de uma Creative Commons License.

Informações gerais sobre licenciamento e direitos autorais estão disponíveis aqui. Para rever as opções da Creative Commons License oferecidas em OnlineOpen, clique aqui. (Observe que certos financiadores exigem que um tipo particular de licença CC seja usado, para verificar isso, clique aqui.)

Definições e Políticas de Auto-Arquivamento: Observe que o contrato de direitos autorais padrão da revista permite o auto-arquivamento de diferentes versões do artigo em condições específicas. Clique aqui para obter informações mais detalhadas sobre definições e políticas de auto-arquivamento.

Taxas de acesso aberto: os autores que optarem por publicar usando OnlineOpen serão cobrados uma taxa. Uma lista de taxas de publicação de artigos para revistas da Wiley está disponível aqui.

Acesso aberto do Funder: clique aqui para obter mais informações sobre a conformidade da Wiley com as Políticas de acesso aberto específicas do Funder.

7. PROCESSO DE PUBLICAÇÃO APÓS A ACEITAÇÃO

Artigo aceito recebido na produção

Quando um artigo aceito é recebido pela equipe de produção da Wiley, o autor correspondente receberá um e-mail solicitando que ele faça login ou se registre no Wiley Author Services. O autor será convidado a assinar uma licença de publicação neste momento.

Prova

Uma vez que o manuscrito seja composto, o autor receberá uma notificação por e-mail com o URL para baixar uma prova de página de formatação em PDF, bem como formulários associados e instruções completas sobre como corrigir e retornar o arquivo.

Observe que o autor é responsável por todas as declarações feitas no trabalho, incluindo mudanças feitas durante o processo editorial - os autores devem verificar cuidadosamente as provas. Observe que as provas devem ser devolvidas no prazo de 48 horas após a recepção da primeira prova.

Encargos de publicação

Cor livre on-line, cobrança por cor na cor das cores.

Os números de cores podem ser publicados on-line gratuitamente; no entanto, o jornal cobra por publicar figuras em cores impressas. Se os autores fornecem figuras de cores na publicação Early View, serão convidados a concluir um contrato de cobrança de cores no RightsLink® para Serviços de Autor. Os autores terão a opção de pagar imediatamente com um cartão de crédito ou débito, ou podem solicitar uma fatura. Se os autores optarem por não comprar a impressão em cores, os números serão convertidos em preto e branco para a edição impressa da revista.

Encargos do Suplemento de Tese da Sociedade Triológica. Os autores que optam por publicar sua tese aceita como suplemento são necessários para pagar o custo das cobranças da página. Não há limites na contagem de palavras, figura / contagem de tabela. Os autores devem notificar a equipe editorial na submissão se o manuscrito for publicado como suplemento, se aceito. Os autores serão notificados do custo das cobranças da página quando receberem as provas, juntamente com instruções sobre como pagar os encargos.

Early View

A revista oferece uma publicação rápida através do serviço Early View da Wiley. Os artigos Early View (versão on-line do registro) são publicados na Wiley Online Library antes da inclusão em um problema. Observe que pode haver um atraso após as correções serem recebidas antes que o artigo apareça online, pois os Editores também precisam rever as provas. Uma vez que o artigo é publicado no Early View, nenhuma outra alteração no artigo é possível. O artigo do Early View é totalmente citável e possui uma data de publicação on-line e DOI para citações.

8. Pós-publicação

Acesso e compartilhamento

Quando o artigo é publicado on-line:

- O autor recebe um alerta por e-mail (se solicitado).
- O link para o artigo publicado pode ser compartilhado através das mídias sociais.
- O autor terá acesso gratuito ao manuscrito (depois de aceitar os Termos e Condições de uso, eles podem ver o artigo).
- O autor e os co-autores correspondentes podem nomear até dez colegas para receber um alerta de publicação e acesso on-line gratuito ao artigo.

As cópias de impressão do artigo podem ser encomendadas (as instruções são enviadas no estágio de prova ou use os detalhes de contato abaixo).

Para descobrir como promover melhor um artigo, clique aqui.

Medindo o Impacto de um Artigo

Wiley também ajuda os autores a medir o impacto de suas pesquisas através de parcerias com Kudos e Altmetric.

9. DETALHES DE CONTATO DO SERVIÇO DE EDITORIA

Contato do editor: E-mail corrigido, provas de página e quaisquer outros materiais relacionados para o Senior Production Editor em lary@wiley.com.

Coordenador Editorial: Perguntas / preocupações sobre os tipos de manuscrito, diretrizes do autor, etc. podem ser direcionadas ao Coordenador Editorial no elf2013@med.cornell.edu.

Coordenador de avaliação por pares: perguntas sobre o carregamento de manuscritos, o status do manuscrito, etc., podem ser direcionadas para o Coordenador de Análise de Pares em thelaryngoscope@gmail.com.

3 ARTIGO ORIGINAL

FOLHA DE ROSTO

Título: Glicoproteína-P secretada é um biomarcador não invasivo de rinossinusite crônica

Título abreviado: Glicoproteína-P é um biomarcador de RSC

Lista de autores:

Angela L. Nocera, MS-Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA

Ana T. Meurer, BA - Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA

Marcel Miyake, MD - Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA

Peter M. Sadow, MD, PhD - Departamento de Patologia, Hospital Geral de Massachusetts, Harvard Medical School, Boston, MA

Xue Han, PhD- Departamento de Engenharia Biomédica, Boston University, Boston, MA

Benjamin S. Bleier, MD - Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA

Autor correspondente-

Benjamin S. Bleier, MD

243 Charles Street

Boston MA, 02114

E-mail: benjamin_bleier@meei.harvard.edu

Fax: 617-573-3914

Divulgação Financeira - O autor sênior é um inventor em um pedido de patente atribuído ao Massachusetts Eye and Ear Infirmary sobre modulação de bombas de efluxo para o tratamento de sinusite.

Os autores não têm outros financiamentos, relações financeiras ou conflitos de interesse para divulgar.

Nota do Editor: Este manuscrito foi aceito para publicação em 20 de julho de 2016.

RESUMO

Objetivo: A descoberta de biomarcadores não-invasivos de Rinossinusite Crônica (RSC) é fundamental para habilitar nossa capacidade de fornecer informações prognósticas e terapia médica direcionada. A glicoproteína P epitelial (P-gp) é super-expressa na RSC e existe em uma forma extracelular, secretada. O objetivo deste estudo foi determinar se as concentrações da secreção de P-gp estão elevadas na RSC e se podem ser usadas para prever a gravidade da doença.

Métodos: Estudo aprovado pelo IRB (Institutional review board) que examina as concentrações mucosas de P-gp em 36 pacientes (10 controles, 16 RSC sem pólipos nasais e 10 RSC com pólipos nasais). As concentrações de P-gp foram determinadas por ensaio de imunoabsorção enzimática e normalizadas a proteína total (TP). Os índices clínicos de gravidade da doença, incluindo o Teste de Resultados Sino-Nasais (SNOT-22) e o escore de Lund-Mackay, foram coletados em todos os pacientes.

Resultados: A concentração de P-gp secretada foi significativamente maior nos pacientes com RSC versus o grupo controle (média $\pm$ desvio padrão; $247,8 \pm 224,8$ vs. $102,4 \pm 81,7$ pcg P-gp / μ g TP, $P = 0,022$). Um valor limiar de 250 pcg/ μ g TP foi utilizado para diferenciar baixo versus altos secretores. Os altos secretores de P-gp com RSC (sPN e cPN, $n = 9$) demonstraram significativamente maiores SNOT-22 e escores de Lund-Mackay ($57,1 \pm 7,9$ e $13,9 \pm 7,3$) versus baixos secretores ($38,3 \pm 23,9$ e $6,8 \pm 7,3$; $P = 0,030$ e $P = 0,013$, respectivamente) e apresentaram uma proporção significativamente maior de RSCcPN (66,7%) versus baixos secretores de P-gp (23,5%, $n = 17$, $P = 0,046$).

Conclusão: Os níveis de secreção de P-gp são significativamente elevados em pacientes com RSC. A alta secreção de P-gp está associada a uma maior incidência de RSCcPN e confere piores medidas subjetivas e objetivas da gravidade da doença. A presença de elevada secreção de P-gp pode, portanto, representar um novo biomarcador não-invasivo de RSC e poderia ser usado para prever pacientes que podem se beneficiar de estratégias terapêuticas inibitórias de P-gp.

Palavras-chave: Glicoproteína-P, P-gp secretada, Biomarcador, Rinossinusite crônica, Rinossinusite crônica com pólipos nasais

INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica (RSC) é caracterizada por inflamação crônica da mucosa nasossinusal. Embora as manifestações clínicas de subtipos de doenças, como a RSC com e sem pólipos nasais (cPN e sPN, respectivamente), tenham sido reconhecidas há muito tempo, os avanços na nossa compreensão da fisiopatologia¹ de RSC levaram à adoção do paradigma² de caracterização da doença. Enquanto as características fenotípicas e imunológicas de RSC podem existir ao longo de um espectro dentro de um específico subtipo, esta estrutura diagnóstica fornece informações prognósticas importantes e deu início a uma idade de terapias médicas direcionadas³.

À medida que o tratamento personalizado de RSC continua a avançar, o desenvolvimento de biomarcadores não invasivos de doença se tornará crítico para diagnosticar de forma rápida e atraumaticamente pacientes em ambiente ambulatorial em abordagem fenotípica cega⁴ e quantitativa. O muco nasal representa um reservatório de potencial natural para esses biomarcadores, pois é secretado em volumes copiosos e pode ser facilmente amostrado. Vários grupos já exploraram essas vantagens e relataram a presença de proteína básica principal eosinofílica intranasal livre (eMBP) como um biomarcador sensível e específico de RSC^{4,5}. Apesar destas descobertas, o eMBP requer uma metodologia de amostragem cuidadosa e existe alguma discrepância na literatura se ela está presente em pacientes que de outra forma seriam considerados não eosinofílicos⁴.

A glicoproteína-P (P-gp) é uma bomba de efluxo transmembranar dependente de ATP (adenosina trifosfato) que é regulada positivamente nos endótipos de rinosinusite crônica em células T-helper de tipo 2 (Th2)^{6,7}. P-Gp pode contribuir diretamente para a inflamação relacionada à RSC através da promoção dependente da expressão de secreção de citocinas pró-inflamatórias derivadas do epitélio^{8,9}. Estudos anteriores demonstraram que a P-gp pode não apenas residir dentro da membrana celular, mas também pode ser secretada em fluidos extracelulares¹⁰. Como P-gp é super-expressada em certas formas de RSC⁷, foi feita a hipótese de que a P-gp secretada poderia ser utilizada como um novo biomarcador para a detecção de RSC. O objetivo deste estudo foi determinar se as concentrações de P-gp secretadas no muco nasal estão elevadas na RSC e se podem ser utilizadas para prever a gravidade da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Coleta de mucosa nasossinusal

A aquisição de todas as amostras de pacientes utilizadas neste estudo foi aprovada pelo Massachusetts Eye and Ear Infirmary Institutional Review Board. As amostras de muco foram retiradas de pacientes submetidos a cirurgia nasossinusal colocando uma esponja de álcool polivinílico comprimido (Medtronic, Minneapolis, MN) contra a bulla etmoidal por 5 minutos, tomando cuidado para não absorver a mucosa ou contaminar a esponja com sangue. As amostras foram imediatamente congeladas e armazenadas a -80 ° C para análise em lotes. As amostras foram retiradas de pacientes saudáveis do grupo controle submetidos à cirurgia endoscópica nasal para patologias orbitais ou de base de crânio, e de pacientes diagnosticados com rinosinusite crônica (RSC) com ou sem Pólipos Nasais (PN) de acordo com os critérios EPOS¹² (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps). Os critérios de exclusão incluíram disfunção ciliar, doença auto-imune, fibrose cística, doença respiratória exacerbada pela aspirina ou qualquer imunodeficiência conhecida. Nenhum paciente foi tratado com antibióticos, corticoide tópico ou oral dentro de 4 semanas da amostra do muco.

Quantificação de proteína no muco nasossinusal

Após descongelar, as amostras de muco foram extraídas da esponja por centrifugação (1500 g a 4 ° C durante 30 minutos). O muco foi então diluído em 1200 uL de 1x solução salina tamponada com fosfato (Life Technologies, Carlsbad, CA) com coquetel inibidor de protease (1: 100, Sigma, St. Louis, MO). A concentração de proteína total dentro das amostras de muco foi determinada usando um Kit de Ensaio de Proteína Micro BCA (Pierce, Rockford, IL). As concentrações de P-gp dentro das amostras de muco foram quantificadas usando ensaios imuno-absorventes ligados a enzimas comercialmente disponíveis (ELISA) (USCN Life Sciences Inc, Wuhan, China). As concentrações finais de P-gp foram corrigidas para a diluição e normalizadas para a concentração total de proteína dentro da mesma amostra.

Quantificação da gravidade da doença clínica

Os indicadores clínicos de gravidade de doença foram medidos de acordo com métodos previamente descritos. O validado Teste de Resultados Nasossinusal (SNOT-22) foi administrado a todos os pacientes após a apresentação. Os escores de gravidade da tomografia computadorizada (TC) foram classificados por dois observadores independentes e cegos de acordo com o método de Lund-Mackay¹⁴.

Análise estatística

Todas as amostras foram analisadas em duplicado. A normalidade foi avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk e os dados foram demonstrados como uniformemente não paramétricos. As variáveis contínuas entre os grupos foram comparadas utilizando o teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dados demográficos do paciente

Nossa população consistiu em 36 pacientes (10 controle, 16 RSC sem pólipos nasais e 10 RSC com pólipos nasais).

Foi estabelecido um corte de 250 pcg de P-gp secretada/ μ g para diferenciar uma baixa ($n = 27$) versus uma alta ($n = 9$) população secretora de P-gp, baseado nas concentrações máximas de P-gp entre o grupo controle. Não houve diferenças significativas entre baixos e elevados secretores em relação à idade, ao gênero ou à prevalência de asma e alergia ambiental (Tabela 1).

Quantificação da glicoproteína-P secretada

A P-gp secretada foi detectada nas amostras de muco de todos os 36 pacientes testados, independentemente do seu diagnóstico clínico. A concentração secretada de P-gp em todos os pacientes com RSC ($n = 26$, RSCsPN e RSCcPN) foi significativamente maior (média $\pm$ desvio padrão; $247,8 \pm 224,8$ pcg P-gp / μ g) do que as concentrações em pacientes do grupo controle ($n = 10$, $102,4 \pm 81,7$ pcg P-gp / μ g TP, $P = 0,022$) (Figura 1). A máxima concentração de P-gp secretada detectada dentro do grupo de controle foi 232,0 P-gp / μ g TP. Portanto, um valor de 250,0 pcg P-gp / μ g TP foi utilizado como valor limite para delinear fisiológico (isto é, baixo) versus alto status de secreção de P-gp.

Glicoproteína-P secretada como um preditor de subtipo de doença e gravidade clínica

Entre todos os pacientes com RSC (cPN e sPN), a presença de alta secreção de P-gp foi associada a uma proporção significativamente elevada de RSCcPN (66,7%) do que o grupo de baixa secreção (23,5%, $P = 0,046$) (Figura 2).

Os altos secretores de P-gp demonstraram significativamente maiores escores de SNOT-22 versus os baixos secretores ($57,1 \pm 7,9$ vs. $38,3 \pm 23,9$; $P = 0,030$). Da mesma forma, os altos

secretores de P-gp tinham maior pontuação da gravidade radiográfica de Lund-Mackay versus os baixos secretores ($13,9 \pm 7,3$ vs. $6,8 \pm 7,3$; $P = 0,013$) (Figura 3).

DISCUSSÃO

Nossa análise concluiu que uma forma secretada de P-gp está presente no muco nasal tanto dos pacientes saudáveis como dos portadores de RSC. Isso confirma a existência de P-gp extracelular, como relatado em estudos anteriores^{11,15}. Com base nos níveis fisiológicos máximos de P-gp encontrados no grupo controle, hipotetizamos que um valor limiar de 250 pcg de P-gp / μ g de proteína total estaria associado a manifestações mais severas de RSC. Nós consideramos pacientes com níveis de P-gp que excedem este limiar como altos secretores e descobrimos eles que representavam 33,3% dos pacientes com qualquer forma de RSC incluída em nosso estudo.

Estudos anteriores do nosso grupo demonstraram que a super-expressão de P-gp epitelial se correlaciona com RSC de Th2 enviesada. Esses resultados são ecoados pelos resultados atuais em que pacientes com secreção de P-gp alta demonstraram uma maior proporção de RSC com e sem PN em relação aos baixos secretores. Além disso, os altos secretores parecem ter um maior fator de inflamação, medido por pontos de vista subjetivos e radiográficos. O fato de que os dois grupos eram semelhantes em relação à idade, gênero e comorbidade sugere que sua divergência na gravidade da doença pode ser devido a algo intrínseco à fisiopatologia subjacente de sua doença.

Já mostramos anteriormente que o P-gp funciona como um imunomodulador na RSC, promovendo diretamente a secreção não canônica de citocinas.^{10,16} Nosso grupo também demonstrou recentemente que as culturas primárias de células epiteliais são capazes de seguir as funções de P-gp seguinte à exposição a proteína recombinante.¹⁷ Esses achados sugerem que o P-gp detectado no muco nasal pode não só ser um biomarcador de RSC, mas também pode desempenhar um papel na patogênese da doença. Por existirem atualmente múltiplos inibidores de P-gp,^{10,18} o status de secreção de P-gp também poderia ser usado para prever pacientes que podem se beneficiar de terapias inibitórias de P-gp.

Uma fraqueza significativa deste estudo é o tamanho de amostra relativamente pequeno. Dada a facilidade de amostragem de muco em ambiente ambulatorial, antecipamos que este estudo de prova de conceito pode servir de catalisador para a coleta e análise de uma grande população de pacientes, a fim de aprimorar ainda mais o valor de secreção de P-gp limiar.

CONCLUSÃO

A descoberta contínua de biomarcadores não-invasivos é fundamental para refinar nossa capacidade de diagnosticar e tratar RSC. Embora a P-gp seja secretada em muco nasal em condições fisiológicas, a secreção elevada de valores superiores a 250 pcg de P-gp / μ g de proteína total é associada com manifestações mais severas da doença por índices tanto subjetivos como objetivos. A detecção de alta secreção de P-gp pode, portanto, representar um novo biomarcador não-invasivo de RSC e também poderia ser usado para prever pacientes que possam se beneficiar das estratégias terapêuticas inibitórias de P-gp.

REFERÊNCIAS

1. Kern RC, Conley DB, Walsh W, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol.* 22:549–559. doi:10.2500/ajr.2008.22.3228.
2. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1479–90. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.036.
3. Pauwels B, Jonstam K, Bachert C. Emerging biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(3):349–61. doi:10.1586/1744666X.2015.1010517.
4. Tomassen P, Vandeplas G, Zele T Van, Cardell L. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1449–1456. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
5. Ponikau JU, Winter LA, Kephart GM, et al. An immunologic test for chronic rhinosinusitis based on free intranasal eosinophilic major basic protein. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(1):28–35. doi:10.1002/alr.21421.
6. Schmid C, Habermann W, Braun H, et al. Released intranasal eosinophilic major basic protein as a diagnostic marker for polypoid chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(3):386–91. doi:10.1016/j.otohns.2010.05.017.
7. Bleier BS, Article O. Regional expression of epithelial MDR1/P-glycoprotein in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(2):122–5. doi:10.1002/alr.21004.
8. Feldman RE, Lam AC, Sadow PM, Bleier BS. P-glycoprotein is a marker of tissue eosinophilia and radiographic inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(8):684–7. doi:10.1002/alr.21176.

9. Bleier BS, Nocera AL, Iqbal H, et al. P-glycoprotein promotes epithelial T helper 2-associated cytokine secretion in chronic sinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(6):488–94. doi:10.1002/alr.21316.
10. Bleier BS, Kocharyan A, Singleton A, Han X. Verapamil modulates interleukin-5 and interleukin-6 secretion in organotypic human sinonasal polyp explants. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;5(1):10–13. doi:10.1002/alr.21436.
11. Chu TM, Lin TH, Kawinski E. Detection of soluble P-glycoprotein in culture media and extracellular fluids. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203(1):506–12. doi:10.1006/bbrc.1994.2211.
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;(23):3 p preceding table of contents, 1–298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607>. Accessed February 11, 2014.
13. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:447–454. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.
14. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8140385>.
15. Chiampanichayakul S, Anuchapreeda S, Chruewkamlow N, Mahasongkram K, Thanaratanakorn P, Kasinrerk W. Production of monoclonal antibodies to P-glycoprotein: its application in detection of soluble and surface P-glycoprotein of leukemia patients. *Int J Hematol*. 2010;92(2):326–33. doi:10.1007/s12185-010-0668-8.
16. Bleier BS, Singleton A, Nocera AL, Kocharyan A, Petkova V, Han X. P-glycoprotein regulates *Staphylococcus aureus* enterotoxin B–stimulated interleukin-5 and thymic stromal lymphopoietin secretion in organotypic mucosal explants. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:169–177. doi:10.1002/alr.21566.

17. Nocera AL, Meurer AT, Singleton A, et al. Intact Soluble P-glycoprotein is secreted by sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:246–249. doi:10.2500/ajra.2016.30.4330.
18. Lam A, Hoang JD, Singleton A, Han X, Bleier BS. Itraconazole and clarithromycin inhibit P-glycoprotein activity in primary human sinonasal epithelial cells. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;00(0):n/a–n/a. doi:10.1002/alr.21454.

FIGURAS

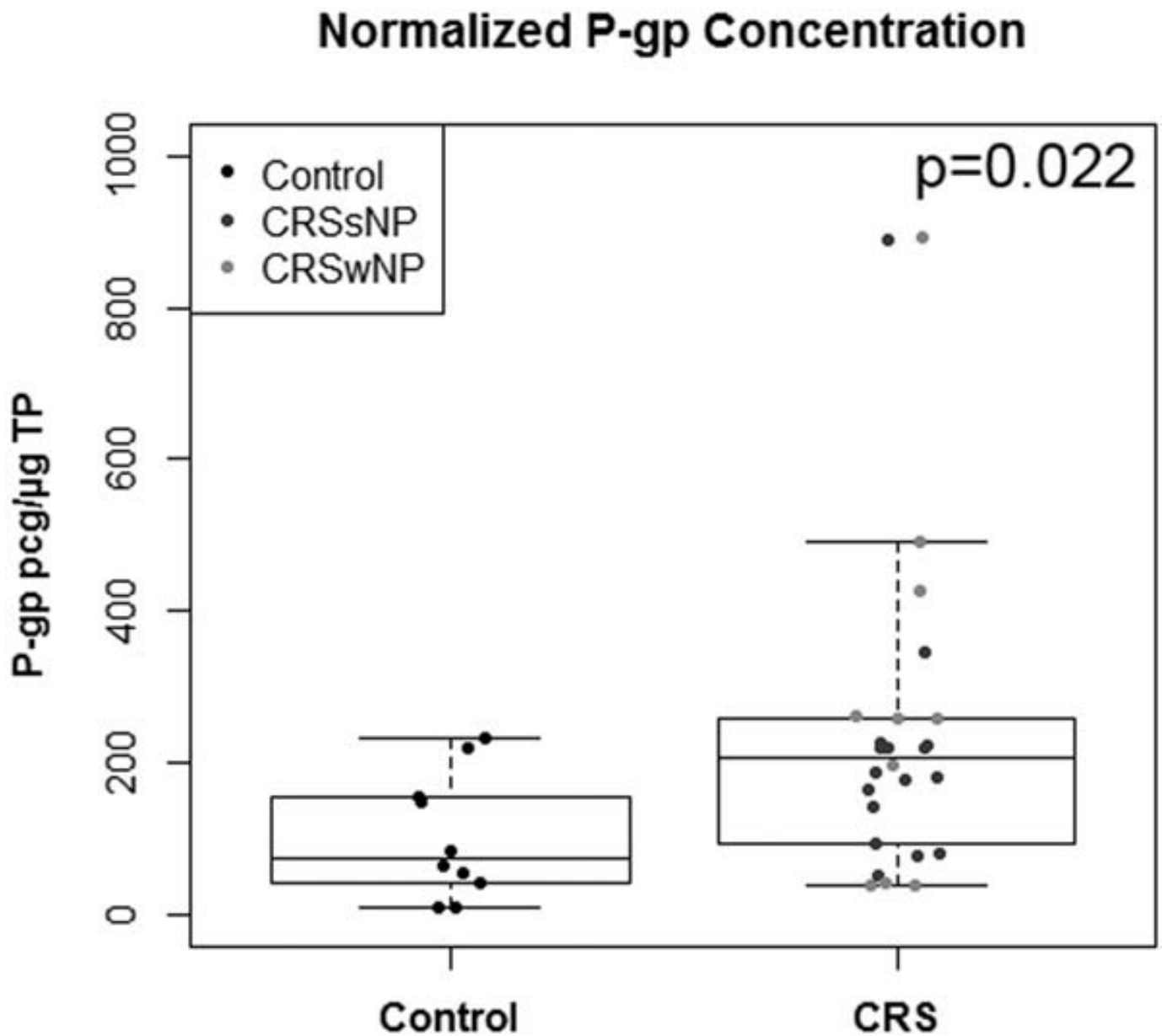


Figura 1. Scatter / boxplots (faixa mediana e interquartil; as barras representam 1,5 vezes a faixa interquartil) demonstrando concentrações significativamente maiores de P-gp no muco nasal nas P-gp entre todos os pacientes com RSC (CRSsNP, n = 16, CRSwNP, n = 10) do que os pacientes saudáveis do grupo controle (n = 10). CRS = Rinossinusite crônica; CRSsNP = RSC sem pólipos nasais; CRSwNP = CRS com pólipos nasais; P-gp = Glicoproteína-P.

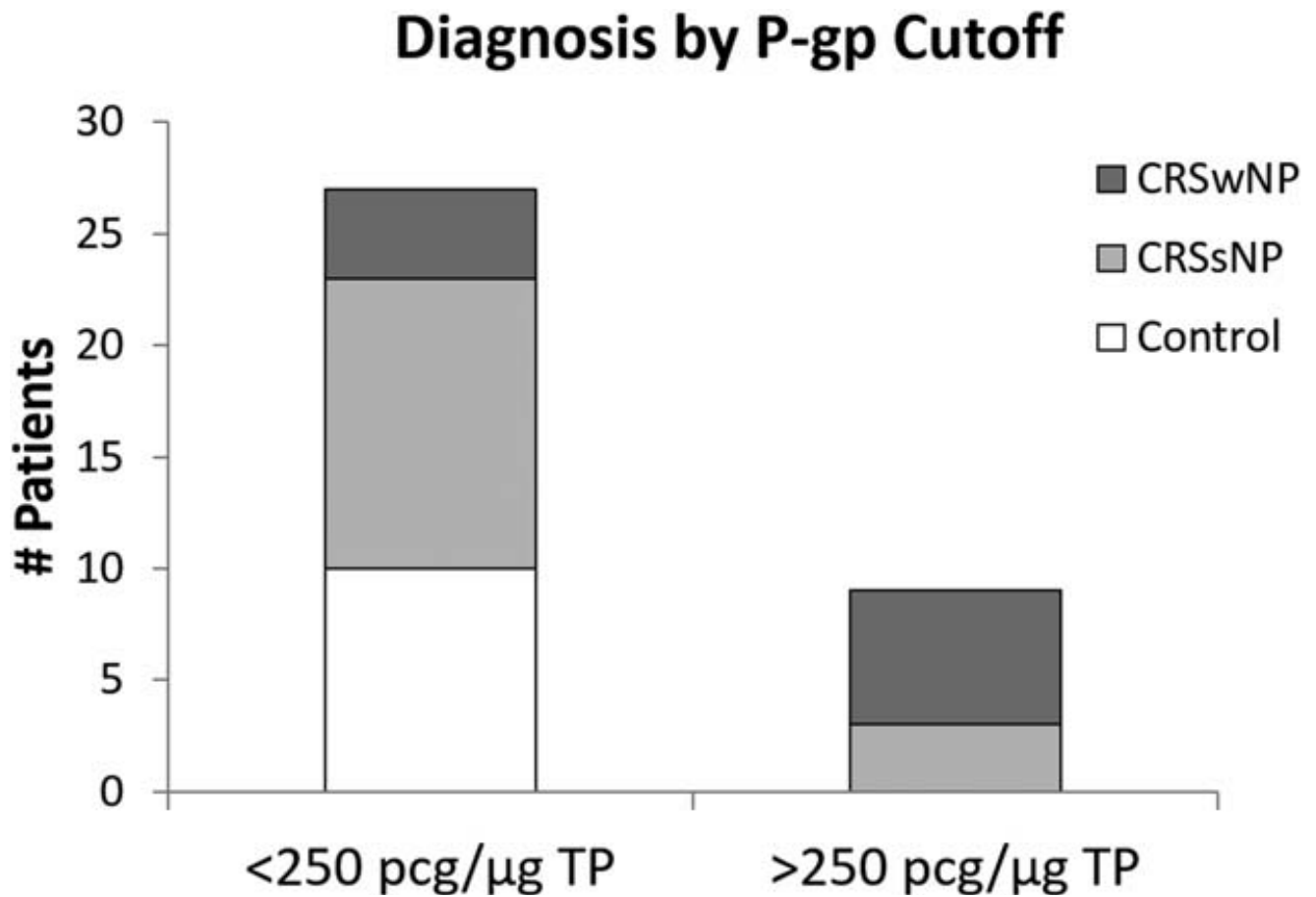


Figura 2. Histograma demonstrando a distribuição de todos os pacientes por valor limiar de P-gp. Entre os pacientes apenas com RSC, o grupo com alta secreção de P-gp demonstrou uma proporção significativamente maior de CRSwNP (66,7%) que o grupo de baixa secreção (23,5%, $P = 0,046$). CRS = Rinossinusite crônica; CRSsNP = RSC sem pólipos nasais; CRSwNP = CRS com pólipos nasais; P-gp = Glicoproteína-P; TP = proteína total.

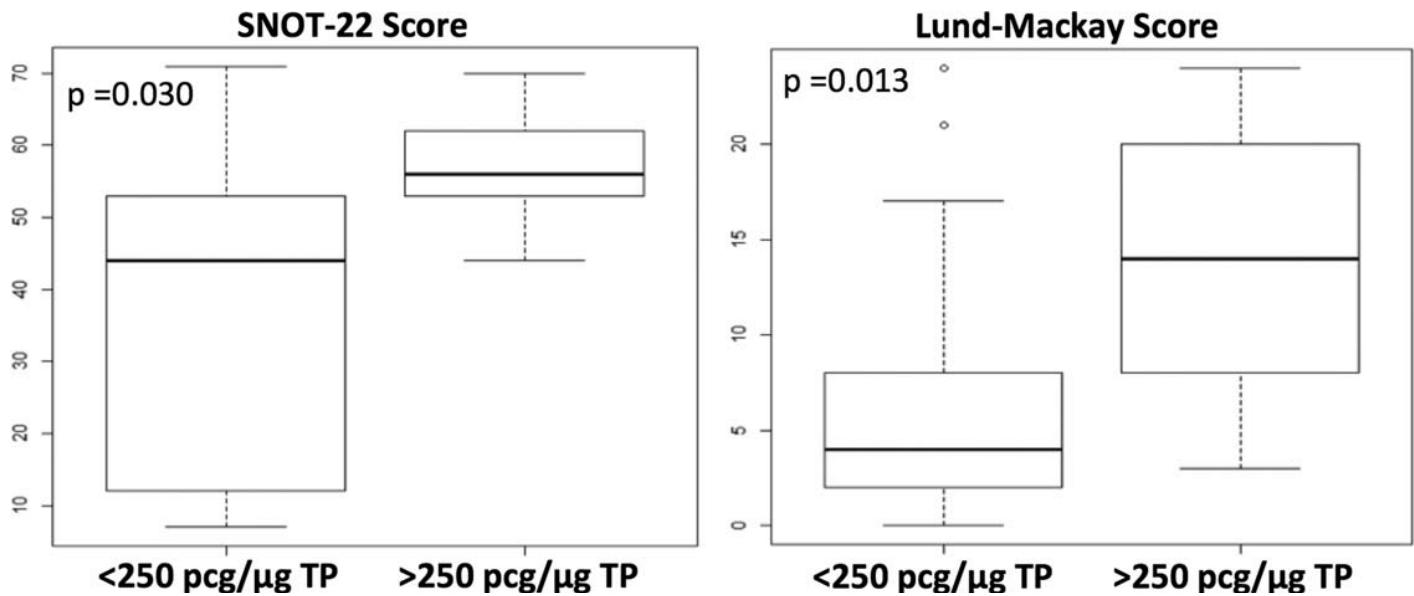


Figura 3. Caixas e whisker plots demonstrando pontuações significativamente maiores de SNOT-22 e Lund-Mackay scores entre os pacientes com RSC dentro do grupo alto secretor de P-gp em relação ao grupo baixo secretor. CRS = Rinossinusite crônica; CRSsNP = RSC sem pólipos nasais; CRSwNP = CRS com pólipos nasais; P-gp = Glicoproteína-P; SNOT = Teste de Resultados Sino-Nasais; TP = proteína total.

TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos do paciente por estado secretor que não demonstra diferença significativa entre os grupos.

Patient Demographics					
Variable	Low Secretors (N=31)		High Secretors (N=7)		p-value
Age-Years(+/- SD)	50.1	(18.9)	45.6	(7.4)	0.43
Gender-No.(%)					
Male	16	(51.6)	3	(42.9)	1.0
Female	15	(48.4)	4	(57.1)	1.0
Asthma-No.(%)	8	(25.8)	4	(57.1)	0.18
Allergy-No.(%)	10	(32.3)	2	(28.6)	1.0