

DANIELLE MIYUKI GOTO

**EFEITOS DA FUROSEMIDA ORAL SOBRE O TRANSPORTE MUCOCILIAR E MUCO
NASAL EM INDIVÍDUOS JOVENS**

**UNIVERSIDADE CIDADE DE SÃO PAULO
SÃO PAULO
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIELLE MIYUKI GOTO

**EFEITOS DA FUROSEMIDA ORAL SOBRE O TRANSPORTE MUCOCILIAR E MUCO
NASAL EM INDIVÍDUOS JOVENS**

**Dissertação de Mestrado apresentado para
obtenção do Título de Mestre em
Fisioterapia, na Universidade Cidade de São
Paulo, sob orientação da Prof. Dra. Naomi
Kondo Nakagawa.**

**UNIVERSIDADE CIDADE DE SÃO PAULO
SÃO PAULO
2008**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Universidade Cidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Goto, Danielle Miyuki

Efeitos da furosemida oral sobre o transporte mucociliar e muco nasal em indivíduos jovens / Danielle Miyuki Goto. – São Paulo, 2008.

Dissertação (Mestrado)-Universidade Cidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Área de Concentração: Avaliação Funcional.

Orientador: Naomi Kondo Nakagawa.

Descritores: 1. TRANSPORTE MUCOCILIAR 2. MUCO 3. FUROSEMIDA 4. HIPOVOLEMIA 5. HUMANOS

AGRADECIMENTOS

Muito obrigada,

Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa, minha orientadora, mestre e amiga, pela oportunidade de desenvolver trabalhos científicos, desde a iniciação científica no primeiro ano da graduação em Fisioterapia, e pela dedicação durante esses anos. Sua inteligência somada ao seu caráter a torna uma pessoa única e admirável.

Prof. Dr. Cláudio Antônio Barbosa de Toledo, Profa. Dra. Luciana Chiavegato, Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho, Profa. Dra. Elen Haruka Miyabara, Prof. Dra. Cláudia Neyret-Fló, Profa. Dra. Mariângela Macchione por participarem da comissão julgadora da dissertação.

Prof. Dr. Antonio Carlos Seguro e Fabíola Mayumi Oshiro pela contribuição e ensinamento na análise urinária. Prof. Dr. Paulo H. N. Saldiva por permitir a utilização de seu laboratório para as análises do muco. Profa. Dra. Julia Fukushima pela cuidadosa análise estatística

Voluntários que prontamente se disponibilizaram a participar da pesquisa e sem eles não seria possível concluir este trabalho.

Giuliana Mônaco Torres, aluna de Iniciação Científica, pelo auxílio e dedicação nos experimentos.

Evanirso da Silva Aquino, companheiro de curso, por sua amizade e dicas sempre bem-vindas

Meus pais, Jorge Masayoshi Goto e Lucia Midori Watanabe Goto pela dedicação, paciência, carinho, apoio e incentivo desde o primeiro momento em que decidi seguir este caminho.

Meus irmãos, Carlos Thiago e William Kendi e minha família por dividir os momentos de alegria, tristeza e descontração. Fernando Habara pelo companherismo e carinho. Meus amigos e colegas de trabalho por compreender a minha ausência nos plantões para concluir este trabalho.

CORRER RISCOS...

*Rir é correr o risco de parecer tolo
Chorar é correr o risco de parecer sentimental
Estender a mão é correr o risco de se envolver
Expor seus sentimentos é correr o risco de mostrar o seu verdadeiro eu
Defender seus sonhos e idéias diante da multidão é correr o risco de perder pessoas
Amar é correr o risco de não ser correspondido
Viver é correr o risco de morrer
Confiar é correr o risco de se decepcionar
Tentar é correr o risco de fracassar
Mas devemos correr riscos, porque o maior perigo é não arriscar nada
Há pessoas que não correm nenhum risco, não fazem nada, não têm nada e não são
nada
Elas podem até evitar sofrimentos e decepções, mas não conseguem nada,
não sentem nada, não mudam, não crescem, não amam, não vivem.
Por isso, não evite riscos
Viva intensamente cada dia como se fosse o último!*

Dedico esta dissertação à minha avó materna, Setsuca Watanabe, que me incentivou nos estudos, que viveu intensamente e lutou até o fim.

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dra. Naomi Kondo Nakagawa _____
Prof. Dr. Cláudio Antonio Barbosa de Toledo _____
Prof. Dra. Luciana Dias Chiavegato _____
Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho _____
Prof. Dra. Elen Haruka Matsubara _____

RESUMO

A furosemida é um diurético amplamente utilizada em muitas condições clínicas para estimular a diurese e/ou obter balanço hídrico negativo através do bloqueio do co-transportador $\text{NaK}(\text{Cl})_2$. Como o transporte iônico e de água através do epitélio respiratório e secreção das glândulas das vias aéreas têm papel essencial na produção, regulação do volume e composição do muco respiratório, a furosemida pode afetar o transporte mucociliar (TMC), um importante mecanismo de defesa pulmonar. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da furosemida oral (40 mg) sobre o TMC e muco nasal em indivíduos jovens saudáveis. **Casuística e Métodos:** Foram recrutados 14 indivíduos (18-35 anos) submetidos aleatoriamente a 3 intervenções: (1) Controle: sem intervenção, (2) Furosemida: administração de furosemida 40 mg (oral), e (3) Furosemida+Reposição: administração de furosemida 40 mg (oral) seguida de reposição volêmica de acordo com volume de diurese. Avaliamos o *in vivo* TMC através do teste da sacarina, e as propriedades do muco nasal através do ângulo de contato e transportabilidade do muco através da tosse. **Resultados:** O TMC nasal nos tempos 0 e 4 foram similares no Controle (10.2 ± 4.0 e 10.8 ± 4.9 minutos, respectivamente). No entanto, após 4 hrs de Furosemida e Furosemida+Reposição, o TMC nasal (14.6 ± 6.4 e 15.3 ± 7.5 minutos, respectivamente) foram diferentes do tempo 0 e do Controle ($p < 0.001$). **Conclusão:** A furosemida prejudicou o TMC nasal, e a reposição volêmica não alterou esse efeito negativo, o que sugere que as alterações de transporte iônico têm papel fundamental nas interações muco-cílio no epitélio respiratório.

ABSTRACT

Furosemide is a diuretic widely used in many clinical conditions to stimulate diuresis and/or to obtain negative fluid balance by inhibiting NaK(Cl)₂ co-transporter. As ionic and water transport through the respiratory epithelium and airways glands secretion have important role in the production, volume regulation and respiratory mucus composition, furosemide may affect mucociliary transport (TMC), an important pulmonary defense mechanism. The aim of the present study was to evaluate the effects of oral furosemide (40 mg) on TMC and nasal mucus properties in healthy young subjects. **Material and Methods:** Fourteen subjects (18-35 y.o.) were randomly submitted to 3 interventions: (1) Control: no intervention, (2) Furosemide: administration of oral furosemide 40 mg, and (3) Furosemide+Fluid replacement: administration of oral furosemida 40 mg followed by fluid replacement according to diuresis volume. We assessed the in vivo TMC by saccharin transit time test, and nasal mucus properties by contact angle and mucus transportability by cough. **Results:** Nasal TMC at time 0 and time 4 hrs were similar in Control (10.2±4.0 and 10.8±4.9 minutes, respectively). However, after 4 hrs of Furosemide and Furosemide+Fluid replacement, nasal MCT (14.6±6.4 and 15.3 ± 7.5 minutes, respectively) was different from time 0 and Control (p<0.001). Nasal mucus properties did not change among interventions. **Conclusion:** Furosemide impaired nasal TMC, and fluid replacement did not alter this negative effect, which suggests that ionic transport changes have an important role in the mucus-cilia interactions at the respiratory epithelium.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 TRANSPORTE MUCOCILIAR NAS VIAS AÉREAS	13
1.2 TRANSPORTE IÔNICO NO EPITÉLIO RESPIRATÓRIO.....	17
1.3 EFEITOS DA FUROSEMIDA NO EPITÉLIO RESPIRATÓRIO.....	18
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
2.1 DEFINIÇÃO DAS INTERVENÇÕES E TEMPOS DO ESTUDO.....	21
2.2 COLETA DE DADOS	22
2.3 TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL ATRAVÉS DO TESTE DA SACARINA.....	23
2.4 COLETA DO MUCO NASAL	24
2.4.1 ANÁLISE DAS PROPRIEDADES DO MUCO NASAL	24
2.4.1.1 ÂNGULO DE CONTATO (AC)	24
2.4.1.2 TRANSPORTABILIDADE DO MUCO ATRAVÉS DA TOSSE (TT).....	26
2.5 COLETA E ANÁLISE DA URINA	28
2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
3. RESULTADOS	29
4. DISCUSSÃO	33
5. CONCLUSÃO.....	37
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

- TMC:** Transporte Mucociliar
UTI: Unidade de Terapia Intensiva
STT: Tempo de Trânsito da Sacarina
AC: Ângulo de Contato
TT: Transportabilidade do muco através da Tosse

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Resultados da análise das propriedades do muco.....30
- Tabela 2. Dados clínicos e débito urinário dos voluntários nos Tempos 0 e 4 nas intervenções.....31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho esquemático do movimento de íons no epitélio renal..... 13

Figura 2. Mecanismos de deposição de material particulado e microorganismos nas vias aéreas 3

Figura 3. Desenho esquemático do transporte mucociliar..... 15

Figura 4. Desenho esquemático do batimento ciliar 5

Figura 5. Desenho esquemático do transporte iônico no epitélio traqueal 18

Figura 6. Desenho esquemático do protocolo de estudo..... 22

Figura 7. Fotografia demonstrativa do teste da sacarina..... 24

Figura 8. Desenho esquemático da análise de ângulo de contato..... 26

Figura 9. Desenho esquemático da máquina simuladora de tosse para avaliação da transportabilidade do muco através da tosse 27

Figura 10. Transporte Mucociliar Nasal nos Tempos 0 e 4 29

Figura 11. Osmolalidade urinária nos Tempos 0 e 4 32

Figura 12. Valores de íons Na⁺ eliminados na urina 33

Figura 13. Valores de íons K⁺ eliminados na urina 33

1. INTRODUÇÃO

Na clínica médica e em unidades de terapia intensiva e emergência, a furosemida é um medicamento amplamente utilizado para estimular a diurese e/ou obter balanço hídrico negativo, especialmente no tratamento de doenças cardiovasculares e insuficiência respiratória aguda (JARONIK et al., 2006 e MARTIN et al., 2005). Nessas situações clínicas ocorrem alterações da composição e volume de líquidos corporais, resultando em retenção hídrica, o que contribui para a ocorrência de congestão pulmonar e edema periférico (SCHRIER et al., 1994; VIEIRA-NETO & MOYSES-NETO, 2003).

Em condições normais, a água corporal total encontra-se, principalmente, distribuída em dois compartimentos: o líquido extracelular, composto pelo líquido intersticial e plasma sanguíneo, e o líquido intracelular (GUYTON & HALL, 2002). Existem vários elementos e mecanismos que participam do controle e equilíbrio dos líquidos corporais: receptores osmóticos (osmorreceptores), pressóricos (barorreceptores), mecanismos extra-renais e sistema justaglomerular renal. Entre os íons, o sódio é o íon mais importante do espaço extracelular e contribui no movimento de água através das membranas celulares.

A furosemida é um diurético derivado do ácido antranílico e possui uma meia-vida curta de 1 a 2 horas. Seu efeito é rápido e potente, com ação bloqueadora sobre o co-transportador $\text{NaK}(\text{Cl})_2$ presente em vários epitélios do corpo humano (WELSH, 1983). No epitélio do túbulo renal, a furosemida inibe o co-transportador $\text{NaK}(\text{Cl})_2$ que está localizado na membrana apical, na alça ascendente de Henle, e dessa forma, inibe a reabsorção de eletrólitos, principalmente potássio, cálcio, magnésio, sódio e cloro, e favorece a eliminação de água através da diurese. A eficácia da furosemida em estimular a diurese é resultante da combinação de dois fatores: aproximadamente 25% do soluto filtrado, normalmente é reabsorvido pela porção fina ascendente da alça de Henle e os segmentos seguintes a essa porção não possuem capacidade de reabsorção para resgatar o fluido rejeitado ali existente (GUYTON & HALL, 2002).

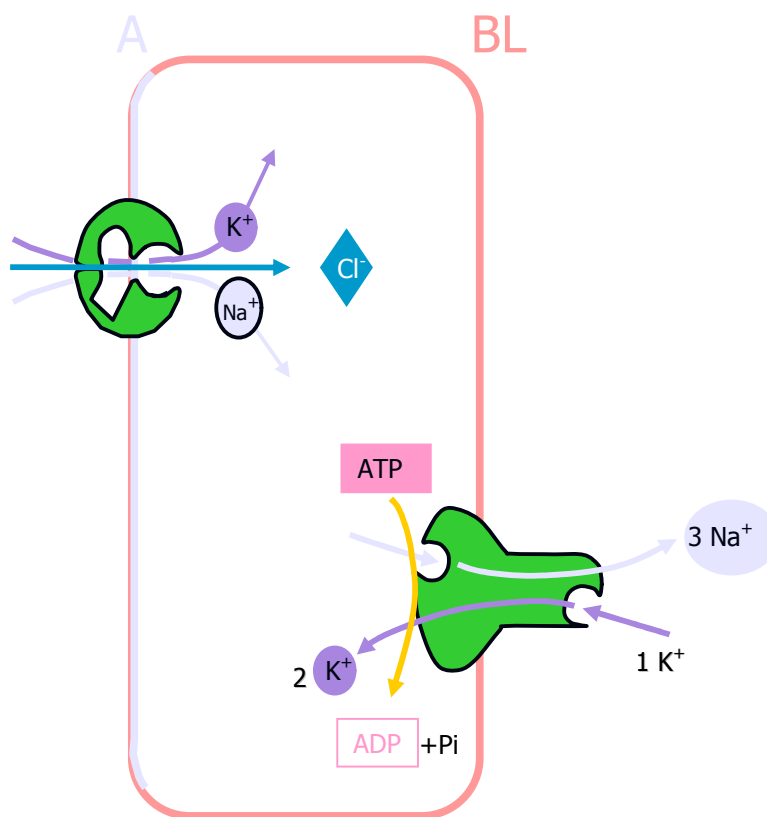


Figura 1. Desenho esquemático do movimento de íons no epitélio renal e mostra o movimento de íons no epitélio renal, com localização do co-transportador $\text{NaK}(\text{Cl})_2$ na membrana apical (A) e a bomba NaKATPase na membrana basolateral (BL). A furosemida ao bloquear o co-transportador $\text{NaK}(\text{Cl})_2$, inibe a reabsorção de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloro (Cl^-) e água, favorecendo a diurese (Com permissão da Dra. Naomi Kondo Nakagawa; NAKAGAWA et al., 2006)

1.1 TRANSPORTE MUCOCILIAR NAS VIAS AÉREAS

Durante uma respiração normal, um indivíduo inala aproximadamente 12.000 a 20.000 litros de ar por dia. No ar inalado, encontram-se microorganismos, material particulado e gases tóxicos. A deposição desses agentes nocivos ocorre através de impactação inercial, sedimentação gravitacional e difusão (NAKAGAWA et al., 2006).

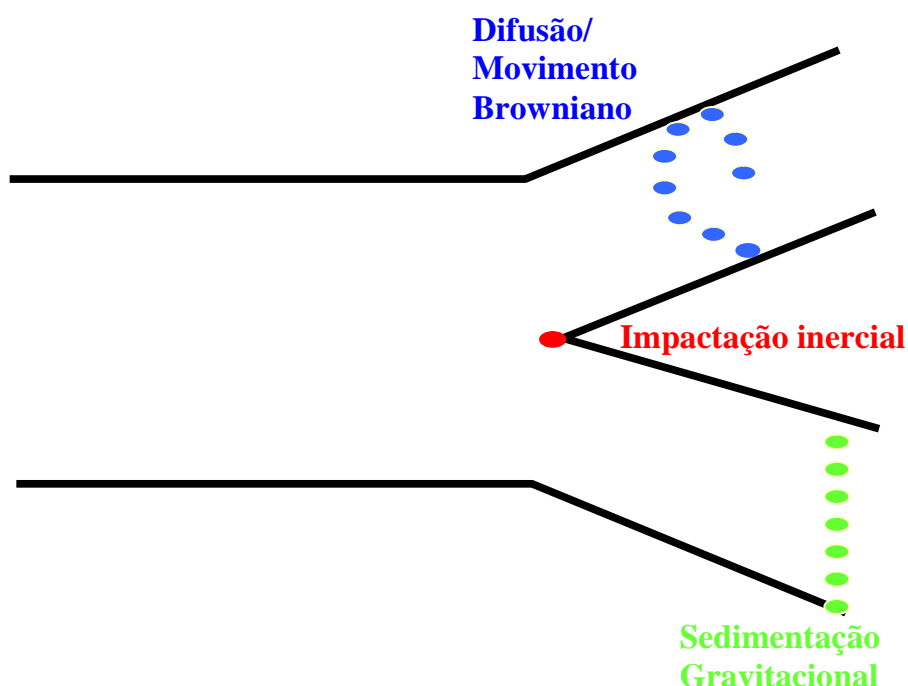


Figura 2. Mecanismos de deposição de material particulado e microorganismos nas vias aéreas são: impactação inercial, sedimentação gravitacional e movimento Browniano ou difusão (Com permissão Dra. Naomi Kondo Nakagawa; NAKAGAWA et al., 2006)

A remoção desses agentes das vias aéreas ocorre através do transporte mucociliar (TMC), ação de macrófagos, ação de neutrófilos, e sistema linfático (REYNOLDS, 2002; NAKAGAWA et al., 2006). O TMC remove os agentes invasores retidos no muco respiratório que recobre as vias aéreas para a região de orofaringe, onde serão deglutidos ou expectorados (PUCHELLE, 1981; MORIARTY et al., 1991).

A eficiência do TMC depende de 3 elementos fundamentais: (1) integridade e função dos cílios, (2) composição e quantidade de muco, e (3) interação muco-cílio (NADEL et al., 1979; HILL et al., 1999; MACCHIONE et al., 1999; NAKAGAWA et al., 2005).

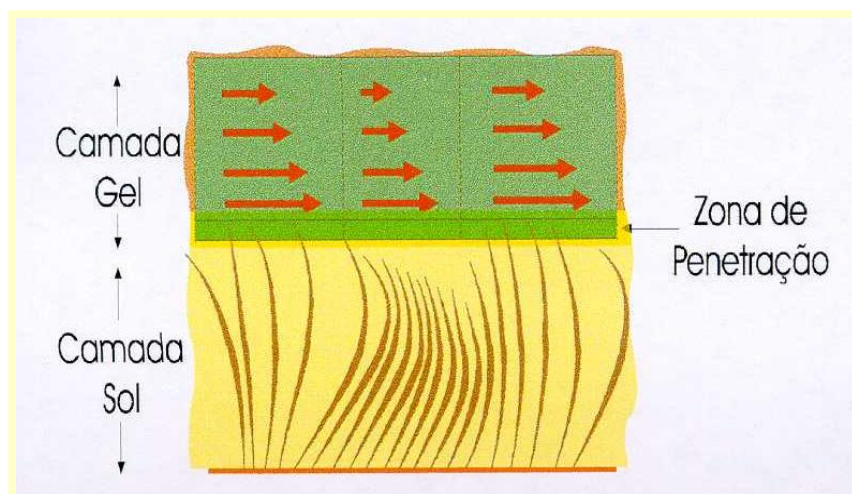


Figura 3. Desenho esquemático do transporte mucociliar com apresentação das camadas de muco (gel e sol), cílios, zona de penetração dos cílios na camada gel do muco, e direção do movimento ciliar para região de orofaringe (Com permissão da Dra. Naomi Kondo Nakagawa; NAKAGAWA et al., 2006)

O cílio é um dos elementos fundamentais do TMC, e é uma extensão da superfície livre da célula, com estrutura bem definida e motilidade intrínseca. Cada cílio está ancorado ao citoplasma pelo corpúsculo basal situado logo abaixo da membrana plasmática. Um cílio é formado de 9 pares de microtúbulos ao redor de um par central, em corte transversal, tem um diâmetro aproximado de $0,25 \mu\text{m}$ e altura de 5 a $7 \mu\text{m}$ na traquéia e 2 a 3 em bronquíolos terminais. Cada célula ciliada possui aproximadamente 200 cílios, mas este número diminui à medida que o território de troca gasosa se aproxima (CLARKE, 1989).

O batimento ciliar (Figura 4) deve ser coordenado para promover o transporte mucociliar, ou seja, promover a propulsão do fluido que recobre as células ciliadas. O ciclo do batimento ciliar é composto de duas fases: (1) batimento efetivo, fase em que o cílio se estende totalmente e o topo do cílio penetra na camada de muco a ser transportado; e (2) batimento de recuperação, fase em que o cílio se curva, colocando o seu eixo principal em paralelo à superfície epitelial, e retorna à posição original lentamente dentro da camada periciliar (KNOWLES & BOUCHER, 2002)

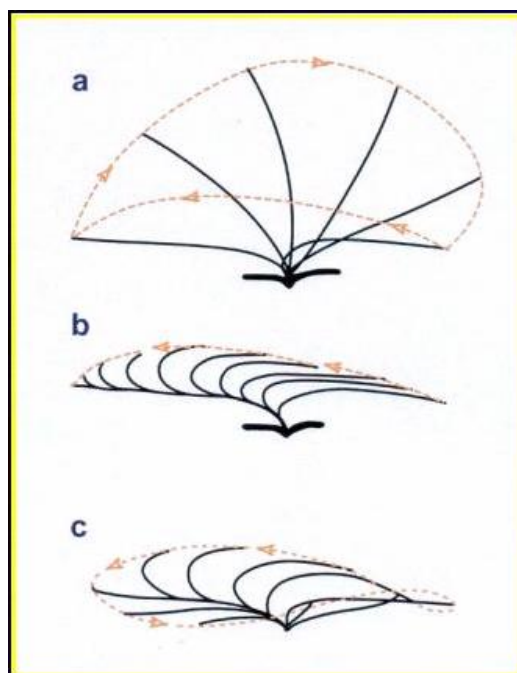


Figura 4. Desenho esquemático do batimento ciliar: (a) batimento ciliar efetivo; (b e c) fase de recuperação dos cílios (Com permissão da Dra. Naomi Kondo Nakagawa; NAKAGAWA et al., 2006)

O transporte no epitélio pulmonar entre bronquíolo e laringe é dependente principalmente da atividade ciliar. Quando há excesso de muco nas vias aéreas e/ou alteração na atividade ciliar, outros mecanismos, como a tosse, são necessários (COWAN et al., 2001).

O muco respiratório é outro elemento fundamental do TMC, e recobre as vias aéreas. É uma mistura heterogênea constituída aproximadamente de 95% de água, e 5% de mucinas (carboidratos ricos em glicoproteínas), proteínas livres e íons. Há composição de 2 camadas: (1) camada periciliar ou camada sol, que recobre os cílios de forma contínua da traquéia aos bronquíolos, e (2) o muco propriamente dito ou camada gel localizada acima da camada periciliar, (ANTUNES & COHEN, 2007). O grau de hidratação e as propriedades físicas do muco são influenciados pelas características poliônicas das mucinas, e transporte de íons Na^+ , Cl^- e água

(BOUCHER, 1994). A manutenção do volume da camada periciliar ou camada sol é crucial para o funcionamento adequado do cílio e transporte de muco, e possivelmente para a defesa contra infecções (BOUQUIT et al., 2002).

A interação muco-cílio é outro fator determinante do TMC, sendo que o transporte de íons e de água é parte fundamental dessa interação, especialmente na composição e volume de muco no epitélio das vias aéreas (BOUQUIT et al., 2002).

1.2 TRANSPORTE IÔNICO NO EPITÉLIO RESPIRATÓRIO

O transporte de água através do epitélio é secundário ao transporte transepitelial ativo de solutos, que criam um gradiente de concentração principalmente através da absorção de sódio e secreção de cloro, resultando no movimento de água pela osmose (WIDDICOMBE & WIDDICOMBE, 1995). No epitélio respiratório, alterações do transporte de íons e água podem levar a diminuição da velocidade de transporte do muco e modificar as propriedades físicas do muco (BOUCHER, 1994; KNOWLES et al., 1997; MATSUI et al., 1998). Nas vias aéreas, co-transportador $\text{NaK}(\text{Cl})_2$ está localizado na membrana basolateral, e em conjunção com a bomba de NaKATPase , canais Na^+ e Cl^- participam do controle de volume e composição do muco respiratório (BOUCHER, 1994; WILLUMSEN et al., 1989; WINTERS & YEATES, 1997).

O transporte ativo de íons através das células epiteliais é realizado por dois mecanismos básicos: o de absorção de Na^+ , gerado pela ação da bomba NaKATPase localizada na membrana basolateral que cria um gradiente eletroquímico favorável à entrada de Na^+ na membrana apical. O Na^+ entra na célula via eletrodifusão pelos canais de Na^+ . A combinação em série da bomba NaKATPase da membrana basal e os canais de Na^+ da membrana apical promovem a rota transcelular de absorção de Na^+ . A bomba também aumenta a concentração de K^+ acima do equilíbrio na célula. O K^+ pode ser reciclado para a superfície basolateral através dos canais de K^+ que operam em coordenação com a bomba NaKATPase . Essa bomba também gera gradiente iônico, principalmente para o Na^+ , o que permite ao Cl^- ser acumulado acima do

equilíbrio eletroquímico através da membrana basolateral. E o segundo mecanismo é o de secreção de Cl^- , gerado pelo co-transporte $\text{NaK}(\text{Cl})_2$, que permite a entrada de Na^+ na membrana basolateral e cria um gradiente favorável à entrada de Cl^- na célula. A saída de Cl^- se dá por canais específicos de Cl^- presentes na membrana apical. Com o transporte iônico ocorre o transporte paralelo e passivo de água (BOUCHER, 1994).

Em muitos epitélios, os sinais que regulam o transporte iônico vêm da submucosa ou superfície basolateral da célula (WELSH, 1987).

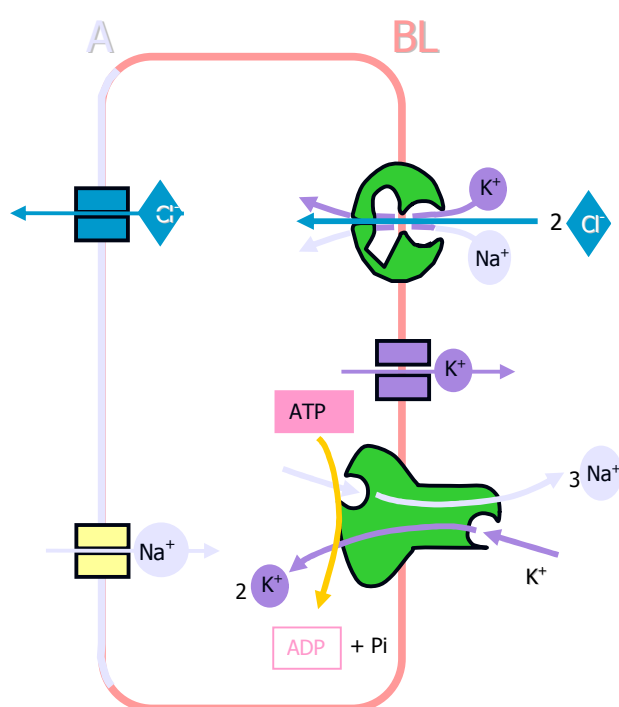


Figura 5. Desenho esquemático do transporte iônico no epitélio traqueal com localização do co-transportador na membrana basolateral (BL). A furosemida bloqueia o co-transportador $\text{NaK}(\text{Cl})_2$ e altera o transporte de íons Cloro (Cl^-) para a luz das vias aéreas (Com permissão da Dra. Naomi Kondo Nakagawa, NAKAGAWA et al., 2006)

1.3 EFEITOS DA FUROSEMIDA NO EPITÉLIO RESPIRATÓRIO

A furosemida possui efeitos direto e indireto no TMC. Diretamente, a furosemida inibe o co-transportador $\text{NaK}(\text{Cl})_2$ que está localizado na membrana basolateral do

epitélio respiratório, e participa do controle do volume e composição do muco respiratório (BOUCHER, 1994; WILLUMSEN et al., 1989; WINTERS & YEATES, 1997), que por sua vez, altera o transporte de íons Cl^- para a luz das vias aéreas e conseqüentemente, pode diminuir a disponibilidade de água da camada periciliar, induzindo alterações do TMC. A furosemida aumenta a excreção de líquido do corpo, e essa perda de volume através da diurese pode, em alguns casos, produzir uma hipovolemia aguda e desidratação, diminuindo a disponibilidade de água na mucosa das vias aéreas, que por sua vez, pode indiretamente afetar as propriedades do muco e o TMC (WINTERS & YEATES, 1997; NAKAGAWA et al., 2004).

CHOPRA et al. (1977) observaram em condição de desidratação sistêmica, diminuição da velocidade de TMC em cães, e melhora das propriedades viscoelásticas do muco com a reidratação. Os autores sugerem que a melhora das propriedades do muco proporcionam batimento ciliar eficaz, o que resulta em normalização da velocidade de transporte. Em condição de hiperhidratação (35 ml/kg), MARCHETTE et al. (1985) verificaram broncoconstrição alérgica e conseqüente diminuição do TMC. Os autores relatam que, provavelmente, a hiperhidratação aumenta a camada periciliar e desacopla os cílios do muco e/ou altera as propriedades reológicas do muco respiratório.

Em pacientes sob ventilação mecânica na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Kondo et al. (2002) observaram diminuição significativa da transportabilidade do muco através do cílio de 2 a 4 horas após administração da furosemida via intravascular, em dosagem não controlada. Por outro lado, em estudo experimental com cães sob ventilação mecânica, NAKAGAWA et al. (2004) não observaram alteração das propriedades físicas do muco após administração de 40 mg de furosemida intravascular. Porém, a furosemida reduz a diferença de potencial transepitelial traqueal, e quando associado à hipovolemia, essa diminuição da diferença de potencial transepitelial traqueal torna-se mais acentuada. Os autores sugerem que mecanismos relacionados com hipoperfusão podem estar associados nessa resposta.

O presente estudo foi delineado para investigar prospectiva e aleatoriamente os efeitos da furosemida oral (40 mg) sobre: (1) o transporte mucociliar nasal através do

teste da sacarina, e sobre (2) as propriedades do muco nasal analisadas através do ângulo de contato e transportabilidade do muco através da tosse em indivíduos jovens saudáveis.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo aleatório e cruzado recrutou jovens, adultos e saudáveis da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). Os critérios de exclusão foram: tabagismo, doença respiratória aguda como rinite alérgica, sinusite, cirurgias nasais prévias, inabilidade de sentir o gosto da sacarina, e utilização de qualquer medicamento nos últimos 6 meses, exceto anticoncepcional. Após a concordância com o termo de consentimento pós-informado (ANEXO I), os voluntários foram incluídos no estudo. Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Cidade de São Paulo (ANEXO II).

2.1 DEFINIÇÃO DAS INTERVENÇÕES E TEMPOS DO ESTUDO

Os voluntários foram submetidos a 3 intervenções aleatórias em 3 dias diferentes, com intervalo de, no mínimo, uma semana entre eles (Figura 6):

(1) Controle: sem intervenção;

(2) Furosemida: administração de 40 mg de furosemida via oral;

(3) Furosemida+Reposição: administração de 40 mg de furosemida via oral, seguidos a cada hora de reposição de fluido de acordo com o volume de diurese. A reposição foi realizada através da ingestão de líquido (Gatorade, São Paulo, Brasil), cuja composição para porção de 200 mL é de 90 mg de sódio, 24 mg de potássio, 84 mg de cloreto e 12 mg de carboidratos.

Os tempos do estudo foram Tempo 0, pré-intervenção, e Tempo 4, 4 horas após intervenção. As coletas de parâmetros clínicos, muco nasal e avaliação do TMC nasal foram realizados nos tempos 0 e 4, de cada intervenção.

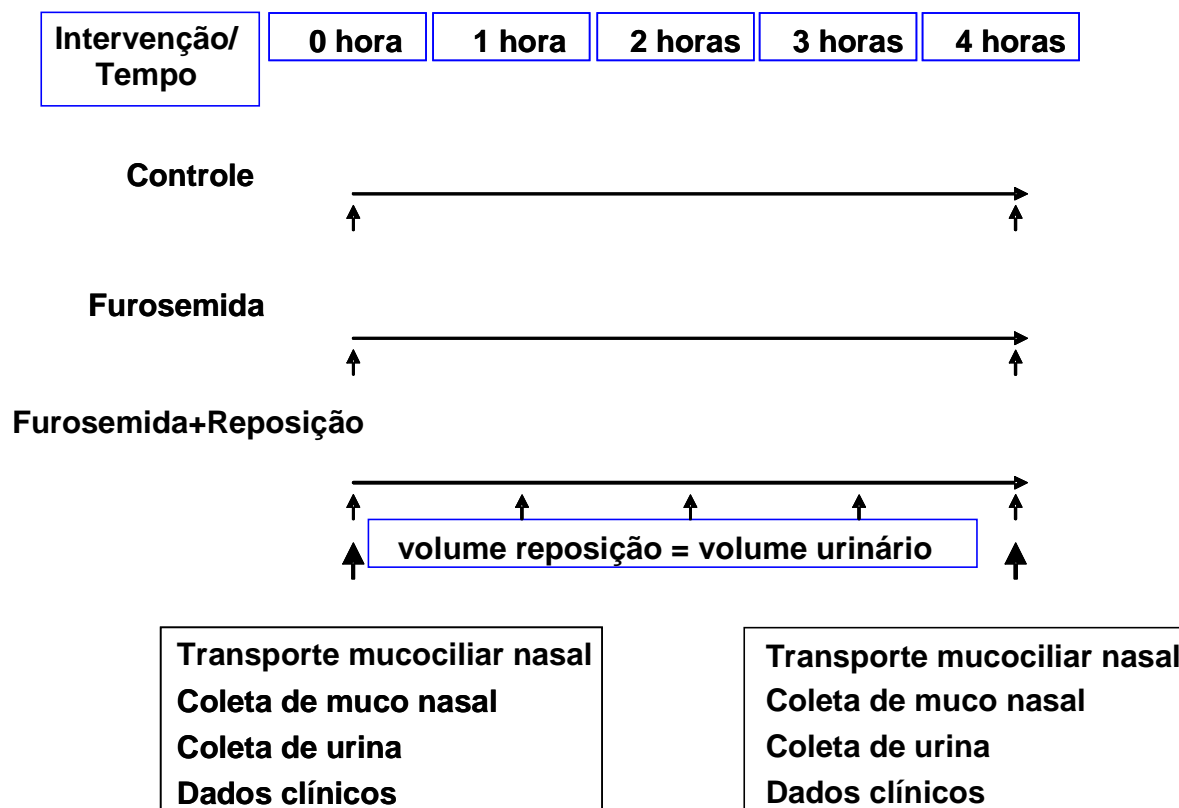


Figura 6. Desenho esquemático do protocolo de estudo. Os voluntários eram submetidos às três intervenções: Controle, Furosemida e Furosemida+Reposição, com intervalo mínimo de uma semana. O transporte mucociliar nasal, os dados clínicos, amostra de muco nasal e urina eram coletados no início e após 4 horas de intervenção. A reposição volêmica era realizada a cada hora a partir do volume de diurese.

2.2 COLETA DE DADOS

Os voluntários responderam um questionário de dados pessoais, hábitos e saúde (ANEXO 3).

Parâmetros clínicos como frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (rpm), temperatura corporal (°C), pressão arterial sistêmica (mmHg) e oximetria de pulso (%) foram também registrados.

2.3 TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL ATRAVÉS DO TESTE DA SACARINA

O tempo de trânsito da sacarina (STT) é um método que consiste na observação direta do TMC nasal através do STT. O valor de referência normal para indivíduos adultos saudáveis é de 12,5 ± 5 min (HO et al., 2001; NAKAGAWA et al., 2005). O STT é um método simples, pouco invasivo e de baixo custo. A avaliação do TMC nasal é realizada sem aplicação de anestésico, o que pode influenciar os resultados do estudo. A sacarina é aproximadamente 600 vezes mais doce que o açúcar e pode ser facilmente detectada quando chega à nasofaringe (em geral, porção posterior da língua).

Para a realização do STT, o paciente foi orientado a se sentar em uma cadeira com encosto e olhar para o horizonte. Foi solicitado que o paciente fizesse uma leve extensão cervical. Em seguida, foi depositada uma pequena quantidade de sacarina (5 grãos), introduzida delicadamente e posicionada na superfície da borda inferior do corneto médio da narina (direita ou narina de fluxo aéreo livre), através de um canudo plástico de até 2 mm de diâmetro e 5 cm de comprimento. Logo a seguir foi solicitado ao paciente que reposicionasse sua cabeça. O paciente foi instruído a relatar o momento em que sentisse o gosto da sacarina. O tempo de TMC nasal foi observado através de um cronômetro. O cronômetro foi acionado assim que o paciente estivesse com a sacarina introduzida e a cabeça reposicionada, com o olhar direcionado ao horizonte, e foi acionado novamente no momento em que o paciente relatou o gosto doce da sacarina na porção posterior da faringe. Foi recomendado ao paciente que ele mantivesse o padrão respiratório normal, evitasse falar, tossir ou inspirar profunda ou rapidamente durante o procedimento. Quando o paciente não sentiu o gosto da sacarina após 1 hora, o procedimento foi interrompido e um grânulo de sacarina foi colocado na ponta da língua do paciente para assegurar o mesmo que é capaz de sentir o gosto da sacarina. Em caso do paciente ser sensível ao paladar doce, o procedimento foi repetido após 24 horas de interrupção.



Figura 7. Fotografia demonstrativa do teste da sacarina que mostra a colocação de sacarina (5 grãos) na narina de fluxo aéreo livre

2.4 COLETA DO MUCO NASAL

A amostra de muco nasal foi coletada através de um pincel, com movimentos circulares suaves. A amostra foi armazenada em tubo plástico contendo óleo mineral para protegê-la de desidratação e mantido sob -70°C até posterior análise.

2.4.1 ANÁLISE DAS PROPRIEDADES DO MUCO NASAL

2.4.1.1 ÂNGULO DE CONTATO (AC)

Além das propriedades reológicas do muco, que implicam em propriedades de deformação e fluxo, outras características como adesividade e “wettabilidade” representam propriedades físicas relevantes no transporte do muco através dos cílios e da tosse (PUCHELLE et al., 1987). “Wetabilidade” é a propriedade que todo fluido biológico possui de se espalhar quando colocado sobre uma superfície sólida. Quanto maior o AC, menor é a “wettabilidade”. Além disso, o AC nos dá uma inferência da adesividade, pois a aderência entre o muco e a superfície sólida específica é o reflexo da tensão superficial do muco e do seu ângulo de contato.

O AC é o ângulo formado entre a tangente da interface ar-fluido e a horizontal (lâmina de vidro). Esta análise foi descrita por HILLS et al. (1985), e por Puchelle et al. (1987). O aparelho de medida do AC é formado por uma lupa com braço articulado para movê-la no sentido lateral, para frente e para trás. A lupa tem aumento de 25 vezes, com uma ocular que possui um goniômetro (escala de zero a 180°). A lâmina de vidro, sobre a qual o muco é depositado, é tratada anteriormente com solução sulfocrômica para retirada de cargas elétricas da sua superfície e lavada com água deionizada.

Uma pequena amostra de muco de aproximadamente 5 μ l foi banhada em éter de petróleo para retirada do óleo mineral que a protege de desidratação. O muco foi posicionado sobre a lâmina tratada, com ajuda de um estilete. A seguir, a lâmina foi colocada sobre um suporte de ferro temperado, com furos, em banho-maria à temperatura de 37°. O muco foi protegido com uma pequena câmara de acrílico para impedir a sua exposição ao ar ambiente e foi efetuada a medida do AC utilizando o goniômetro. Foi realizada uma medida de ângulo de contato após 5 minutos da deposição do muco sobre a lâmina.

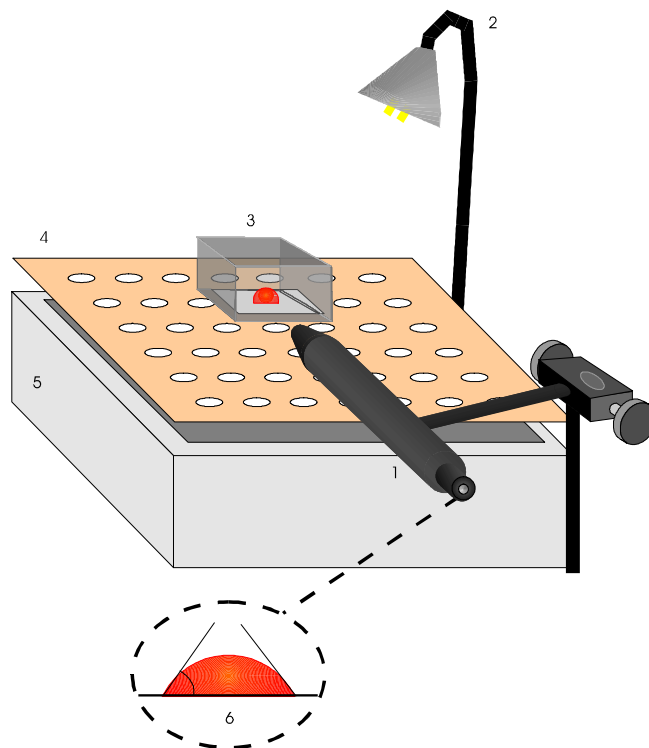


Figura 8. Desenho esquemático da análise de ângulo de contato e elementos de análise: 1, lupa com goniômetro e braço articulado; 2, fonte de luz externa; 3, câmara de acrílico; 4, suporte de ferro temperado com furos; 5, Reservatório de água aquecida; 6. Amostra de muco e medida de ângulo de contato (Com permissão da Dra Naomi Kondo Nakagawa, OLIVEIRA et al., 2006).

2.4.1.2 TRANSPORTABILIDADE DO MUCO ATRAVÉS DA TOSSE (TT)

O transporte do muco respiratório é realizado basicamente pelos cílios. Quando este sistema se encontra em disfunção ou ineficiente, outro mecanismo de higiene brônquica, a tosse, torna-se progressivamente relevante. A tosse normalmente ocorre através de uma inspiração de aproximadamente dois litros de ar; em seguida a glote se fecha obtendo-se um aumento rápido da pressão intrapleural de 100 cmH₂O ou mais. Quando a glote é reaberta, uma onda de ar bifásica composta por uma parte de alto

fluxo, e por outra seção de baixo fluxo, atravessa as vias aéreas. O ar expirado causa, então, uma aceleração no transporte do muco acumulado (SLEIGH, 1977). Para avaliação *in vitro* do transporte de muco por meio da tosse, foi empregado uma máquina simuladora da tosse, adaptada de KING et al. (1985). Este simulador consiste de um cilindro de ar sintético, pressão de 40 libras/polegadas². O gás é enviado a uma válvula solenóide que, por sua vez, oclui o ar em intervalos de 2 segundos e se mantém aberta durante 0,5 segundo. O ar é, então, transmitido a um tubo de acrílico de 4 mm de diâmetro interno e 133 mm de comprimento. O fluxo aéreo obtido é de aproximadamente 6 litros/s (NAKAGAWA et al., 2000). Uma pequena amostra de muco respiratório (aproximadamente 5 μ l) foi banhada em éter de petróleo para remoção do óleo de vaselina, posicionada com um estilete no tubo de acrílico, e efetuada a tosse artificial. O TT foi medido através de uma régua milimetrada considerando o deslocamento do muco no tubo de acrílico. O procedimento para cada alíquota de muco foi único, sendo realizados três procedimentos para cada amostra.

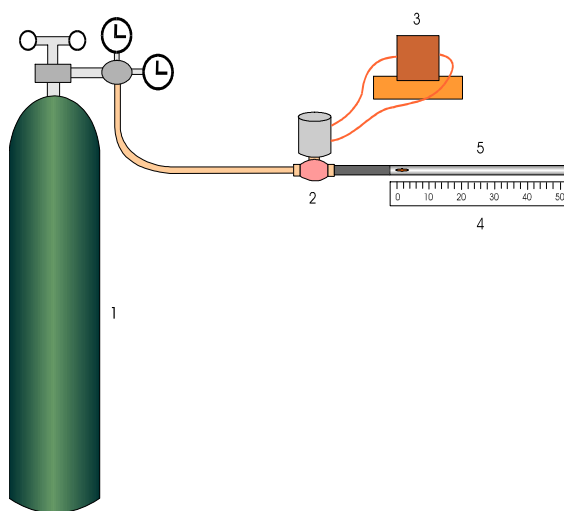


Figura 9. Desenho esquemático da máquina simuladora de tosse para avaliação da transportabilidade do muco através da tosse (Com permissão da Dra Naomi Kondo Nakagawa, OLIVEIRA et al., 2006), composto dos seguintes elementos: 1, Cilindro de ar comprimido; 2, Válvula solenóide; 3, Controle da válvula solenóide; 4, Régua milimetrada; 5, Tubo de acrílico

2.5 COLETA E ANÁLISE DA URINA

Amostras de urina foram coletadas em frascos medidores nos tempos 0 e 4.

A diurese apresentada no tempo 4 foi a somatória dos volumes de urina eliminados desde o tempo 0 até o tempo 4, total de 4 horas de experimento.

Amostras de urina foram armazenadas em frascos a - 4° C para posterior análise de osmolalidade em mOsm, no início do experimento e após 4 horas de intervenção, (osmômetro, Advanced Instruments Inc., modelo 3D3) e quantidade de íons Na⁺ e K⁺, após 4 horas de intervenção (Espectrofotômetro de chama, Companhia Equipadora de Laboratórios Modernos - CELM, modelo DA200).

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão (DP). As variáveis quantitativas foram analisadas utilizando-se a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. As diferenças foram analisadas com comparações múltiplas. O nível de significância considerado foi $p < 0.05$.

3. RESULTADOS

Foram admitidos no estudo 21 voluntários, porém foram excluídos 7 indivíduos devido à presença de inflamação ou infecção aguda em vias aéreas superiores durante o período do estudo (n=5) e recusa na realização das intervenções 2 e 3 (n=2). Portanto, 14 voluntários adultos jovens saudáveis foram incluídos no estudo, sendo 6 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com idade média de 22 ± 4 anos.

Os resultados de TMC nasal estão apresentados na Figura 10 como média \pm DP. Observamos que não houve diferença significativa no TMC nasal no Tempo 0 das três intervenções. Após 4 horas, a intervenção Controle não alterou o TMC nasal dos voluntários. Em contraste, a administração de furosemida (40 mg) via oral diminuiu significativamente o TMC *in vivo* ($p < 0.001$). A reposição volêmica não melhorou o TMC nasal.

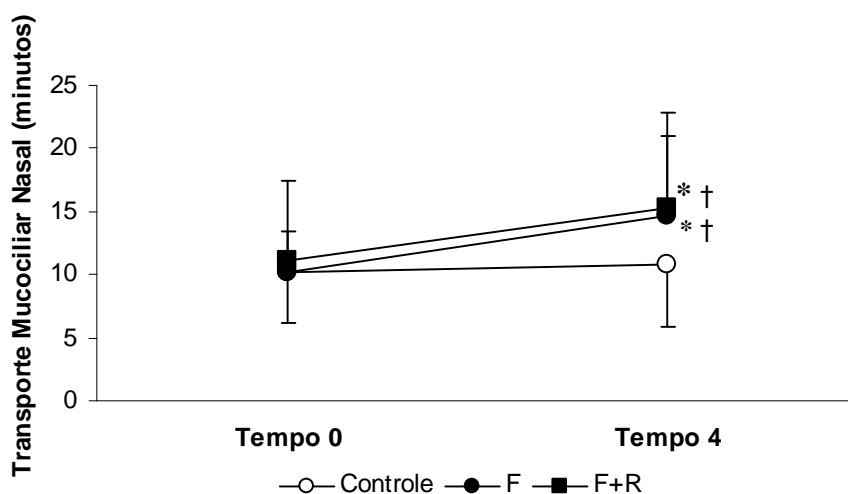


Figura 10. Transporte Mucociliar Nasal nos Tempos 0 e 4. O gráfico mostra que na intervenção Controle não houve alterações, e que nas intervenções F (Furosemida) e F+R (Furosemida+Reposição) houve aumento do tempo de trânsito da sacarina, sendo *, $p < 0.05$ comparados com o Tempo 0; †, $p < 0.05$ comparados com Controle no mesmo tempo.

Os resultados de ângulo de contato e transportabilidade do muco através da tosse estão apresentados na Tabela 1. Não houve diferenças estatisticamente significante nas propriedades do muco nos Tempos 0 e 4 entre as intervenções.

	Controle		F		F+R	
	Tempo 0	Tempo 4	Tempo 0	Tempo 4	Tempo 0	Tempo 4
TT (mm)	34±33	37±39	29±27	38±26	34±34	32±34
AC (°)	37±5	39±11	36±8	32±11	35±6	35±7

Tabela 1. Análise das propriedades do muco. A tabela mostra que não houve diferenças estatisticamente significantes na análise da Transportabilidade *in vitro* do muco através da tosse (TT) e ângulo de contato (AC) nos Tempos 0 e 4 nas intervenções: Controle (sem intervenção), F (Furosemida 40 mg) e F+R (Furosemida 40 mg, seguida de reposição de fluidos).

No início das três intervenções (Tempo 0), os voluntários apresentaram valores similares de temperatura corporal (~36.5°C), oximetria de pulso (~97%), e frequência respiratória (~17 rpm). Esses parâmetros permaneceram estáveis ao longo do estudo.

	Controle		F		F+R	
	Tempo 0	Tempo 4	Tempo 0	Tempo 4	Tempo 0	Tempo 4
FC (bpm)	79±13	71±9*	79±12	77±12†	81±11	81±13†
PAS (mmHg)	108±8	105±8	109±7	103±8*	111±9	105±10*
PAD (mmHg)	71±7	68±5	69±6	66±5	72±7	69±10
f (rpm)	17±3	17±3	17±2	16±3	17±3	18±3
SAT (%)	97±1	98±1	97±0	97±0	97±1	97±1
T (°)	36,4±0	36,4±0	36,6±0	36,5±0	36,5±0	36,5±0
DU (ml)	113±90	160±101	136±120	1121±264*†	127±97	1851±606*†

Tabela 2. Dados clínicos (FC, frequência cardíaca, PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; f, frequência respiratória; SAT, oximetria de pulso; T, temperatura corporal) e débito urinário (DU) nos tempos 0 e 4 nas intervenções. A tabela mostra que a FC aumentou nas intervenções F (Furosemida 40 mg) e F+R (Furosemida 40 mg, seguida de reposição de fluidos) no tempo 4 quando comparadas com a intervenção Controle no mesmo tempo e a PAS diminuiu nas intervenções F e F+R quando comparadas ao tempo 0. O DU aumentou nas intervenções F e F+R quando comparadas com o Tempo 0 e intervenção Controle no mesmo tempo, sendo *, p<0.05 versus tempo 0; †, P<0.05 versus Controle no mesmo tempo. Os demais parâmetros permaneceram estáveis durante o estudo.

Na intervenção Controle, os voluntários apresentaram diminuição da frequência cardíaca após 4 horas de repouso. A furosemida induziu, como esperado, aumento da diurese ($p < 0.0001$) após 4 horas das intervenções F e F+R ($p < 0.0001$) comparadas com os seus tempos iniciais. Além disso, a furosemida induziu diminuição na pressão arterial sistólica ($p < 0.01$) após 4 horas das intervenções F e F+R comparadas com os seus tempos iniciais. Além disso, a frequência cardíaca foi maior nas intervenções F e F+R ($p < 0.01$) comparadas com a intervenção Controle no tempo 4.

A furosemida reduziu a osmolalidade urinária (~230 mOsm), concentrações de íons sódio (~106 mEq/l) e íons potássio (~13 mEq/l) comparados com controle (~711 mOsm, ~160 mEq/l, e ~46 mEq/l, respectivamente; $p < 0.001$), figuras 10, 11 e 12 respectivamente.

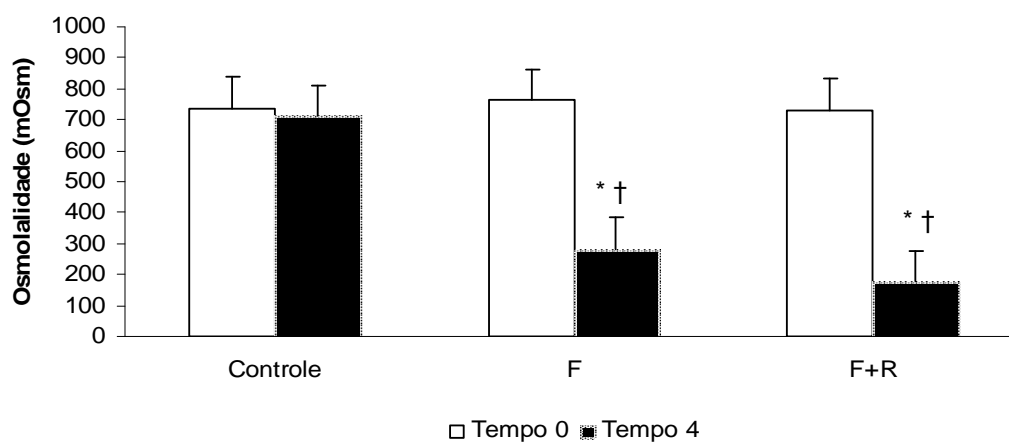


Figura 11. Osmolalidade urinária nos tempos 0 e 4. O gráfico mostra que na intervenção Controle não houve alterações, e que nas intervenções F (Furosemida) e F+R (Furosemida+Reposição) houve diminuição na osmolalidade urinária, sendo *, $p < 0.05$ comparados com o Tempo 0; †, $p < 0.05$ comparados com Controle no mesmo tempo.

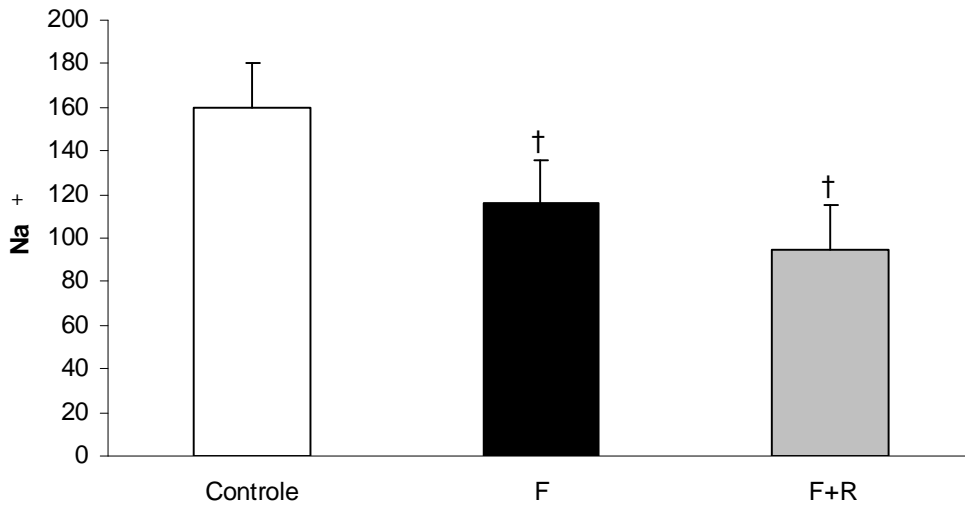


Figura 12. Valores de íons Na⁺ eliminados na urina no tempo 4. O gráfico mostra que nas intervenções F (Furosemida) e F+R (Furosemida+Reposição) houve diminuição da eliminação do íon Na⁺, sendo †, p<0.05 comparados com Controle.

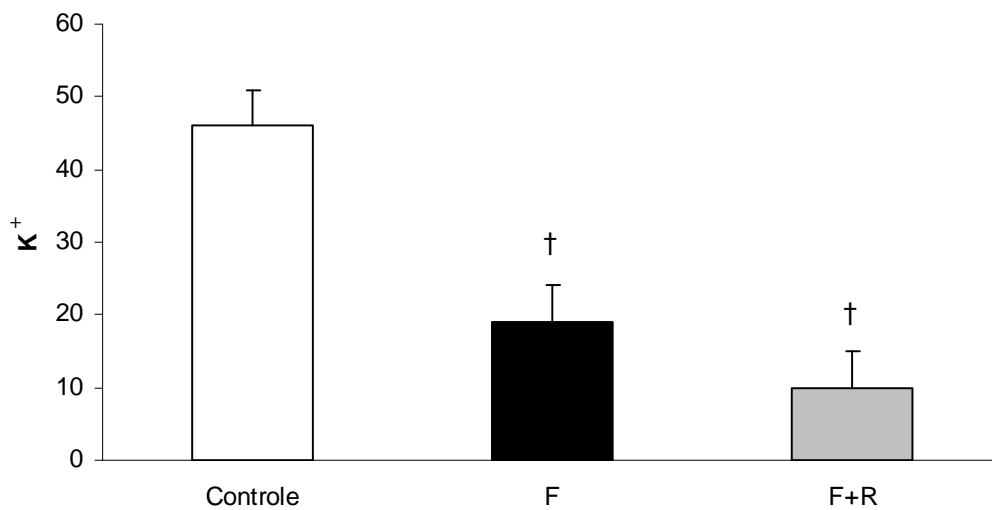


Figura 13. Valores de íons K⁺ eliminados na urina no tempo 4. O gráfico mostra que nas intervenções F (Furosemida) e F+R (Furosemida+Reposição) houve diminuição da eliminação do íon K⁺, sendo †, p<0.05 comparados com Controle.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo prospectivo, aleatório e cruzado investigou os efeitos da furosemida oral (40 mg) sobre o transporte mucociliar nasal através do teste da sacarina e propriedades do muco nasal através do ângulo de contato e transportabilidade do muco através da tosse em indivíduos adultos jovens saudáveis. A furosemida administrada via oral (40 mg) estimulou a diurese, aumentou o débito urinário, diminuiu a concentração de íons e osmolalidade. A grande perda de volume através da diurese (aproximadamente 1 litro em 4 horas) induziu agudamente hipovolemia, observada pela diminuição da pressão arterial sistólica e aumento da frequência cardíaca. Neste estudo em humanos, a furosemida via oral (40 mg) diminuiu o TMC nasal sem alterações das propriedades físicas do muco, e a reposição volêmica não preveniu ou reduziu o efeito da furosemida sobre o TMC nasal.

Na última década, a furosemida tem sido utilizada para estimular a diurese e/ou obter balanço hídrico negativo e aliviar sintomas respiratórios, como a dispnéia e broncoespasmo, em pacientes com insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda e insuficiência cardíaca congestiva (MARTIN et al., 2005; CALFEE & MATTHAY, 2007; JARONIK et al., 2006). Porém, esse diurético pode causar distúrbios relacionados ao sódio e potássio, principais íons dos meios extracelular e intracelular respectivamente, e afetar o TMC. O TMC é um importante mecanismo de defesa pulmonar que remove microorganismos, material particulado, e restos celulares em direção à região de orofaringe para ser deglutido ou expectorado. Sua efetividade depende de três componentes: cílio, muco e interação muco-cílio, e a disfunção de um desses elementos pode induzir à retenção de muco, aumento do risco de colonização bacteriana e infecção respiratória especialmente em pacientes sob ventilação mecânica ou criticamente enfermos (KONRAD et al., 1994).

No epitélio respiratório, a furosemida inibe o co-transportador NaKCl_2 que está localizado na membrana basolateral e altera o transporte de água para a membrana apical (WINTERS & YEATES, 1997), o que por sua vez, dificulta a hidratação do muco. Na literatura, há estudos experimentais e clínicos que avaliaram os efeitos da

furosemida, administrada por diferentes vias, porém com resultados controversos. Em estudo clínico, prospectivo, KONDO et al. (2002) observaram diminuição da transportabilidade *in vitro* do muco através dos cílios após 2 horas de administração de furosemida intravascular em pacientes com insuficiência respiratória aguda e sob ventilação mecânica na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os autores sugerem que provavelmente a furosemida tem efeito negativo sobre o batimento ciliar no palato de rã. Porém, esse estudo apresentou limitações como por exemplo as doses de furosemida foram variadas e não controladas, assim como as condições clínicas dos pacientes como idade, co-morbidades, gravidade da insuficiência respiratória, fatores que podem ter contribuído para a alteração da transportabilidade do muco através dos cílios. Em estudo experimental com cães e macacos, WINTERS & YEATES (1997) observaram através de análise com radioisótopos, melhora do TMC brônquico após administração intravascular de 40 mg de furosemida, prevenindo distúrbios provocados pela respiração com ar seco. Os autores sugerem que a resposta do epitélio respiratório à furosemida foi um melhor acoplamento do muco com os cílios, provavelmente devido a aumento do fluxo de água da mucosa para a luz das vias aéreas e melhora das propriedades visco-elásticas. Entretanto, em estudo controlado, aleatório e prospectivo em cães sob anestesia geral e ventilação mecânica, NAKAGAWA et al. (2004) relataram que a furosemida 40 mg via intravascular promove uma diminuição significativa da diferença de potencial transepitelial traqueal após 2 horas de administração. Também nesse estudo, os autores mostraram que a associação da furosemida e hipovolemia diminui ainda mais a diferença de potencial transepitelial traqueal dos cães, sugerindo um papel importante do estado volêmico sobre o epitélio traqueal. Porém, esse estudo também apresenta limitações. O cão é um mamífero que possui o transporte iônico do epitélio respiratório basicamente do tipo secretor de cloro (WINTER & YEATES, 1997), enquanto que o homem, apresenta um epitélio basicamente absorptivo (NADEL, 1979). Há também os estudos com furosemida via inalatória. Em indivíduos asmáticos, DAVISKAS et al. (1996) observaram diminui o TMC após administração de furosemida inalatória (20 mg) em modelo de hiperventilação isocápnica com ar seco. Os autores sugerem que a furosemida tem efeito agudo e de

curta duração, interferindo na disponibilidade de água e em mediadores químicos locais que estimulam o TMC.

No presente estudo, não observamos alterações significantes da transportabilidade do muco através da tosse e do ângulo de contato em análise *in vitro* das propriedades do muco. Em associação com os resultados de diminuição do TMC *in vivo*, nós especulamos que a furosemida provavelmente tem agudamente um efeito sobre o batimento ciliar. Porém, essa especulação demanda estudos complementares futuros.

Devemos mostrar alguns aspectos que consideramos limitações do estudo. Primeiramente, administramos furosemida oral (40 mg) em indivíduos jovens saudáveis. Devemos considerar que os mecanismos que alteram o TMC sejam diferentes na saúde e na doença, além de diferentes entre uma doença e outra. Portanto, os efeitos da furosemida sobre o TMC e propriedades do muco em outra população específica podem ser diferentes dos nossos resultados. Porém, nós mostramos nesse estudo que jovens sem doenças crônicas ou agudas apresentam redução do TMC nasal após 4 horas de administração de furosemida (40 mg) sem alterações das propriedades do muco. Nós especulamos que esses efeitos negativos sobre o TMC devem estar associados a alterações do batimento ciliar. Outro fator que devemos considerar nesse estudo é que a avaliação do TMC nasal através do teste da sacarina, coleta de muco e análise das propriedades do muco nasal foram realizadas pela principal investigadora com o objetivo de manter a mesma abordagem em todos os experimentos. No entanto, ressaltamos que essa principal investigadora não ficou ciente de qual intervenção estava em andamento. Além disso, as amostras de muco foram codificadas e analisadas por 2 investigadores.

Este é o primeiro estudo que mostra que a furosemida é um fator independente de risco de redução do TMC em jovens saudáveis. Esse efeito provavelmente esteja associado à alteração do batimento ciliar. Acrescentamos também a informação de que a reposição volêmica não se mostra eficaz em melhorar o TMC após a furosemida. Portanto, a inibição do co-transportador $\text{Na}(\text{Cl})_2$ induzida pela furosemida tem um papel fundamental na redução do TMC nasal.

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, a furosemida prejudica o transporte mucociliar nasal, porém sem alterações das propriedades físicas do muco. Além disso, a reposição volêmica não reduz esse efeito.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antunes MB, Cohen NA. Mucociliary clearance – a critical upper airway host defense mechanism and methods of assessment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 5-10.

Boucher RC. Human airway ion transport. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 271-281.

Bouquit S, Morel H, Hinnrasky J, Naline E, Puchelle E, Chinet T. Characterization of Ion and Fluid Transport in Human Bronchioles. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:503-510.

Calfee CS & Matthay NA. Non-ventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest* 131: 913 – 920, 2007.

Chopra SK, Taplin GV, Simmons DH, Robinson JR, Elam D, Coulson A. Effects of hydration and physical therapy on tracheal transport velocity. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:1009-1014.

Clarke SW. Rationale of airway clearance. *Eur Respir J* 1989;2 (Suppl 7):599s-604s.

Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of Ciliary Motility. *Am J Med Science* 2001; 321(1): 3-10.

Daviskas E, Anderson SD, Gonda E, Bailey E, Bautovich G, Seale JP. Mucociliary Clearance during and after isocapnic hyperventilation with dry air in the presence of furosemide. *Eur Respir J* 1996; 9:716-724.

Guyton AC & Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 250-311.

Hill SL, Webber B. Mucus transport and phisioterapy – a news series. *Eur Respir J* 1999;13(5):949-50

Hills BA. Gastric mucosal barrier: Stabilization of hydrophobic lining to the stomach by mucus. *Am J Physiol* 1985; 249(3 Pt 1):G342-349.

Ho JC, Chan KN, Hu WH, Lam W, Zheng L, Tipoe G, Sun J, Leung, Tsang K. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Crit Care Med* 2001;163:983-988.

Jaronik J, Mikkelson P, Fales W, Overton DT. Evaluation of prehospital use of furosemide in patients with respiratory distress. *Prehospital Emergency Care* 2006;10(2):194-197.

King M, Brock G, Lundell C. Clearance of mucus by simulated cough. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1776-1782.

Kondo CS, Nakagawa NK, Carvalho CRR, King M, Saldiva PHN, Lorenzi-Filho G. Effects of intravenous furosemide on mucociliary transport and rheological properties of patients under mechanical ventilation. *Crit Care* 2002; 6: 81-87.

Knowles MR & Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest* 2002; 109: 571-577.

Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, Pue CA, Mentz WM, Wager GC, Gatzky JT, Boucher RC. Ion Composition of Airway Surface Liquid of Patients with Cystic Fibrosis as Compared with Normal and Disease-control Subjects. *J Clin Invest* 1997; 100(10):2588-2595.

Konrad FX, Schreiber T, Brecht-Kraus D. Mucociliary transport in ICU patients. *Chest*

1994; 105: 237-241.

Macchione M, Oliveira AP, Gallafrio CT, Muchao FP, Obara MT, Guimaraes ET, Artaxo P, King M, Lorenzi-Filho G, Junqueira VC, Saldiva PH. Acute effects of inhalable particles on the frog palate mucociliary epithelium. *Environ Health Perspect* 1999;107(10):829-33.

Marchette LC, Marchette BS, Abraham WM, Wanner A. The effect of systemic hydration on normal and impaired mucociliary function. *Ped Pulmonol* 1985; 1:107-111.

Martin GS, Moss M, Wheller AP, Mealer M, Morris, JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33(8):1681-1687.

Matsui H, Grubb B, Evidence for pericilliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell* 1998; 95: 1005-1015.

Moriarty BG, Robson AM, Smallman LA, Drake-Lee AB. Nasal mucociliary function: comparison of saccharin clearance with ciliary beat frequency. *Rhinology* 1991;29:173-179.

Nadel JB, Davis RJ, Phipps. Control of mucus secretion and ion transport in airways. *Ann Rev Physiol* 1979; 41: 369 – 381.

Nakagawa NK, Petrolino HMS, Macchione M, Guimarães ET, King M, Saldiva PH, Lorenzi-Filho G. Effects of a heated humidifier and a heat and moisture exchanger on respiratory mucus in patients under mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2000; 28(2): 312-317.

Nakagawa NK, Donato-Junior F, Kondo CS, King M, Auler-Junior JO, Saldiva PH, Lorenzi-Filho G. Effects of acute hypovolaemia by furosemide on tracheal transepithelial potential difference and mucus in dogs. *Eur Respir J* 2004; 24(5):805-810.

Nakagawa NK, Franchini ML, Driusso P, Oliveira LR, Saldiva PH Lorenzi G. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest* 2005;128(5): 2772-2777.

Nakagawa NK, Saldiva PHN, Lorenzi-Filho G. Em: Nakagawa NK, Barnabé V. *Fisioterapia do Sistema Respiratório*. 1 ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p. 229-246.

Oliveira RC, Oliveira LR, Negri EM. Métodos de Avaliação do Aparelho Mucociliar. Em: Nakagawa NK, Barnabé V. *Fisioterapia do Sistema Respiratório*. 1 ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p. 229-246.

Puchelle E. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Act Otolaryngol* 1981;91:297-303.

Puchelle E, Zahm JM, Jacquot J, Plotkowski C, Duvivier C. A simple technique for measuring adhesion properties of human bronchial secretions. *Eur J Resp Dis* 1987; 71(152):281-282.

Reynolds HY. Modulating airway defenses against microbes. *Opin Pulm Med* 2002; 8:154-165.

Schrier RW, Niederberger M. Paradoxes of body fluid volume regulation in health and disease-A unifying hypothesis. *West J Med* 1994; 161:393-408)

Sleigh DE. Cough. In: *Respiratory Defense Mechanisms*. Brain DJ, Proctor DF, Reid LM (editors). Dekker, New York, 1977; 5:545-592.

Vieira-Neto OM, Moyses-Neto M. Fluid and electrolyte disorders. *Medicina*, Ribeirão Preto 2003;36:325-337.

Welsh MJ. Inhibition of chloride secretion by furosemide in canine tracheal epithelium. *J Membr Biol* 1983; 71: 219-226.

Welsh MJ. Electrolyte transport by airway epithelia. *Physiol Rev* 1987; 67: 1143-1184.

Widdicombe JH, Nathanson IT, Highland E. Effects of 'loop' diuretics on ion transport by dog tracheal epithelium. *Am J Physiol* 1983; 245: C388-C396.

Widdicombe JH & Widdicombe JG. Regulation of human airway surface liquid. *Respir Physiol* 1995; 99:3-12

Williamson NJ, Davis CW, Boucher RC. Intracellular Cl⁻ activity and cellular Cl⁻ pathways in cultured human airway epithelium. *Am J Physiol* 1989;256: C1033-C1044.

Winters SL & Yeates DB. And the mucociliary transport system in dog and baboon. *J Appl Physiol*; 83: 1348 – 1359, 1997.

ANEXO 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Efeitos da furosemida oral (40 mg) sobre o transporte mucociliar nasal em indivíduos saudáveis.

As informações que seguem estão sendo fornecidas para a sua participação voluntária nesta pesquisa, cujo objetivo principal é avaliar em indivíduos saudáveis, os efeitos da furosemida oral (40 mg) sobre o transporte mucociliar nasal, através do teste da sacarina e celularidade através do lavado nasal.

O presente estudo é orientado pela prof^a Naomi Kondo Nakagawa e pela aluna de mestrado em fisioterapia Danielle Miyuki Goto.

A metodologia para obtenção de dados nesta pesquisa consiste em realizar o teste da sacarina, lavado nasal, diferença de potencial transepitelial e aplicar um questionário, cujas respostas serão indicadores que levarão os pesquisadores ao cumprimento do objetivo principal do estudo em questão.

Os participantes da pesquisa serão selecionados de acordo com os seguintes critérios: ser do sexo masculino, ter idade entre 18 e 35 anos e não ser fumante.

Os pesquisadores garantem que o risco é mínimo, pois os desconfortos que o paciente pode referir são: sentir o gosto amargo durante o teste da sacarina, diurese aumentada devido à ação da furosemida oral (40 mg), e conseqüentemente sensação de sede e permanecer dez segundos em apnéia.

Você também tem a garantia de que, em qualquer etapa do estudo, terá acesso aos pesquisadores responsáveis para esclarecimento de eventuais dúvidas. Se desejar, pode entrar em contato com o orientador da pesquisa, prof^a Naomi Kondo Nakagawa, que pode ser encontrado no endereço: Av. Dr Arnaldo, 455. CEP 01246-930, Fone 30617178. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as dos demais participantes, não sendo divulgada a identificação dos mesmos. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a mesma, sem penalidades ou prejuízo.

Assinatura do Participante da Pesquisa e Data

Assinatura da Testemunha e Data
(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo e Data

ANEXO 2. Declaração Comitê de Ética

ANEXO 3. Ficha de Avaliação

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome: _____
Documento de Identidade No. _____ Sexo: M F
Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Altura: _____ Peso: _____
Endereço: _____
No. _____ Apto: _____ Bairro: _____
Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____
Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____
e-mail _____ Estado civil: _____
Grau de escolaridade: _____ Profissão: _____

Internações Hospitalares Prévias (Quando? Por quê?):

Infecção Respiratória: () Não () Sim Antibiótico:

Quando: _____

Tabagista: () Sim () Não

Quantos cigarros por dia? _____ Há quanto tempo: _____

Faz acompanhamento médico? () SIM () NÃO

Com qual frequência? _____ local? _____

Realiza alguma atividade física? () SIM () NÃO

Qual(is)? _____

ANEXO 4. Dados antropométricos dos voluntários: idade, sexo, peso corporal e altura

Voluntários	Idade (anos)	sexo	Peso (Kg)	Altura (m)
1	31	M	62	1,75
2	18	F	62	1,58
3	19	M	80	1,91
4	18	F	53	1,51
5	18	M	53	1,67
6	24	M	76	1,75
7	18	F	68	1,75
8	21	M	70	1,66
9	28	F	56	1,65
10	28	F	46	1,50
11	20	F	60	1,64
12	20	F	53	1,58
13	22	F	54	1,64
14	22	F	46	1,60

Abreviaturas: M, sexo masculino; F, sexo feminino;

ANEXO 5. Valores individuais do transporte mucociliar nasal (minutos) em voluntários saudáveis da intervenção Controle nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	9,36	6,40
2	8,02	10,32
3	7,20	11,25
4	9,15	7,55
5	7,51	8,16
6	6,31	5,42
7	21,01	23,47
8	7,54	9,31
9	8,44	9,40
10	16,30	18,20
11	12,38	13,72
12	8,34	7,23
13	11,55	10,35
14	9,22	10,25

ANEXO 6. Valores individuais do transporte mucociliar nasal (minutos) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	8,36	9,23
2	10,23	29,56
3	8,12	22,44
4	11,52	10,23
5	6,55	6,14
6	7,02	10,15
7	13,26	14,24
8	7,03	11,44
9	9,29	11,56
10	11,40	17,33
11	13,59	15,43
12	18,38	19,00
13	9,57	19,01
14	9,34	8,44

ANEXO 7. Valores individuais do transporte mucociliar nasal (minutos) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida+Reposição nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	12,39	12,16
2	9,44	7,18
3	8,02	21,02
4	10,53	8,09
5	10,15	13,47
6	10,19	8,38
7	20,47	24,98
8	8,18	12,21
9	9,10	8,58
10	18,15	19,26
11	10,00	23,15
12	12,34	29,17
13	6,26	6,48
14	9,27	20,6

ANEXO 8. Valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) em voluntários saudáveis da intervenção Controle nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	110	105
2	110	100
3	110	120
4	100	100
5	110	105
6	115	110
7	120	110
8	110	110
9	110	110
10	90	90
11	100	100
12	110	95
13	110	100
14	100	110

ANEXO 9. Valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	100	110
2	110	110
3	120	115
4	110	105
5	110	105
6	120	110
7	110	100
8	100	90
9	120	110
10	100	95
11	110	95
12	110	110
13	110	90
14	100	100

ANEXO 10. Valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida+Reposição nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	110	110
2	120	125
3	120	100
4	105	110
5	110	105
6	120	120
7	125	105
8	110	110
9	110	104
10	90	90
11	100	90
12	110	110
13	120	105
14	110	90

ANEXO 11. Valores individuais da pressão arterial diastólica (mmHg) em voluntários saudáveis da intervenção Controle nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	65	65
2	70	65
3	70	80
4	70	70
5	80	70
6	80	75
7	80	70
8	70	70
9	70	60
10	60	60
11	70	70
12	75	65
13	80	65
14	60	70

ANEXO 12. Valores individuais da pressão arterial diastólica (mmHg) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	70	70
2	70	65
3	80	70
4	75	70
5	75	70
6	70	70
7	70	70
8	70	60
9	70	70
10	60	60
11	70	70
12	70	60
13	60	60
14	60	60

ANEXO 13. Valores individuais da pressão arterial diastólica (mmHg) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida+Reposição nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	60	60
2	80	85
3	80	70
4	75	75
5	70	70
6	70	90
7	80	65
8	70	70
9	70	70
10	70	70
11	70	50
12	70	70
13	80	65
14	60	60

ANEXO 14. Valores individuais da frequência cardíaca (bpm) em voluntários saudáveis da intervenção Controle nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	66	63
2	82	73
3	60	55
4	82	77
5	62	60
6	87	78
7	79	64
8	66	63
9	74	68
10	98	84
11	78	75
12	95	76
13	75	77
14	104	83

ANEXO 15. Valores individuais da frequência cardíaca (bpm) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	62	60
2	79	65
3	70	71
4	81	78
5	65	71
6	86	91
7	77	73
8	72	62
9	68	65
10	94	96
11	92	88
12	81	85
13	78	75
14	104	96

ANEXO 16. Valores individuais da frequência cardíaca (bpm) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida+Reposição nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	66	65
2	93	109
3	57	58
4	71	89
5	79	74
6	86	78
7	77	78
8	91	83
9	78	73
10	87	85
11	89	99
12	75	75
13	86	87
14	96	85

ANEXO 17. Valores individuais do débito urinário (mL) em voluntários saudáveis da intervenção Controle nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	310	115
2	62	83
3	150	135
4	70	130
5	25	135
6	45	75
7	160	231
8	50	75
9	150	400
10	62	90
11	60	180
12	3	135
13	230	350
14	210	105

ANEXO 18. Valores individuais do débito urinário (mL) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	190	610
2	50	1435
3	25	915
4	100	1240
5	55	1525
6	150	1150
7	50	900
8	65	950
9	350	1100
10	15	865
11	400	970
12	200	1400
13	60	1285
14	190	1350

ANEXO 19. Valores individuais do débito urinário (mL) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida+Reposição nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	100	940
2	200	3530
3	100	1590
4	170	2250
5	50	1860
6	57	1170
7	100	1700
8	75	1650
9	400	1805
10	50	2170
11	200	2250
12	50	1710
13	50	1650
14	180	1640

ANEXO 20. Valores individuais de íons Sódio (mEq/l) em voluntários saudáveis da intervenção Controle nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	75	75
2	155	130
3	165	200
4	280	277
5	165	181
6	245	155
7	160	114
8	115	145
9	25	65
10	80	118
11	100	138
12	100	66
13	300	140
14	335	430

ANEXO 21. Valores individuais de íons Sódio (mEq/l) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	150	143
2	150	121
3	105	90
4	145	117
5	145	117
6	185	162
7	130	117
8	175	62
9	146	119
10	135	117
11	218	177
12	140	126
13	160	67
14	55	132

ANEXO 22. Valores individuais de íons Sódio (mEq/l) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida+Reposição nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	130	57
2	210	69
3	160	61
4	265	90
5	115	69
6	135	117
7	130	62
8	115	72
9	15	6
10	130	39
11	176	128
12	85	139
13	105	121
14	270	295

ANEXO 23. Valores individuais de íons Potássio (mEq/l) em voluntários saudáveis da intervenção Controle nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	35	25
2	45	86
3	25	13
4	40	28
5	55	83
6	75	23
7	55	49
8	25	45
9	10	20
10	65	45
11	25	11
12	40	49
13	55	24
14	130	136

ANEXO 24. Valores individuais de íons Potássio (mEq/l) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	35	22
2	95	26
3	25	29
4	65	31
5	34	20
6	45	25
7	40	18
8	40	6
9	43	19
10	55	22
11	28	17
12	30	14
13	45	12
14	20	11

ANEXO 25. Valores individuais de íons Potássio (mEq/l) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida+Reposição nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	40	6
2	25	8
3	25	11
4	45	13
5	20	6
6	30	12
7	30	10
8	75	12
9	15	3
10	15	5
11	70	12
12	15	11
13	45	7
14	75	30

ANEXO 26. Valores individuais de Osmolalidade (mOsm) em voluntários saudáveis da intervenção Controle nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	567	730
2	952	1030
3	1052	998
4	1059	1049
5	868	774
6	1039	928
7	709	535
8	513	692
9	131	306
10	755	814
11	950	748
12	1024	508
13	494	346
14	211	506

ANEXO 27. Valores individuais de Osmolalidade (mOsm) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	711	440
2	962	201
3	865	280
4	598	139
5	661	228
6	1162	571
7	670	402
8	820	165
9	762	283
10	947	378
11	402	180
12	956	373
13	564	132
14	592	186

ANEXO 28. Valores individuais de Osmolalidade (mOsm) em voluntários saudáveis da intervenção Furosemida+Reposição nos tempos 0 e 4 do estudo.

Voluntários	Tempo 0	Tempo 4
1	658	235
2	637	92
3	1242	85
4	756	144
5	552	80
6	1114	548
7	536	182
8	1070	219
9	122	32
10	722	147
11	365	66
12	1003	237
13	1002	200
14	462	200

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)