



POLIPOSE NASAL E MICROBIOLOGIA DA SECREÇÃO DO MEATO MÉDIO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

Aracy P. S. Balbani, Doutoranda do Curso de Pós-Graduação da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Tanit G. Sanchez, Médica Assistente Doutora do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ossamu Butugan, Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Addy M. Palomino, Médica Estagiária do Departamento de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Joselina A. Cardieri, Médica Assistente do Departamento de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Trabalho apresentado no Congresso da European Rhinologic Society e International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, Viena, 1998.

Endereço para correspondência: Aracy P. S. Balbani – Hospital das Clínicas, Divisão de Clínica Otorrinolaringológica – Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 05403-000 – São Paulo / SP – Fax: (011) 280-0299. E-mail: a.balbani@zipmail.com.br

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é doença genética de herança autossômica recessiva mais comum na raça branca, já tendo sido identificadas mais de 550 mutações nesses pacientes. Na população norte-americana a mutação mais frequente é a deltaF508, presente em 70% dos casos (Triglia). A doença caracteriza-se pela alteração da condutância iônica nas células epiteliais com produção de secreções 30 a 60 vezes mais espessas do que em indivíduos normais, levando a diversas manifestações otorrinolaringológicas (rinossinusites, polipose nasossinusal, otites e sialolitíase) e pulmonares (pneumonias e bronquiectasia) (Balbani).

Em 1959, Lurie descreveu a associação entre polipose nasal em crianças e FC e, desde então, inúmeras publicações confirmaram a elevada incidência de polipose e rinossinusite nesses pacientes (Parsons, Triglia). Alguns quadros são rebeldes aos tratamentos usuais, com rápidas recidivas da polipose e complicações das infecções locais relacionadas principalmente à colonização por *Pseudomonas aeruginosa*. A *P. aeruginosa* adere a receptores das células epiteliais e produz enzimas proteolíticas, que causam intensa lesão epitelial, expondo novos receptores, como em um ciclo vicioso (de Bentzmann).

Embora sendo doença letal, com a evolução do tratamento clínico e cirúrgico dos pacientes com FC tem-se observado melhora significativa na qualidade de vida e na sobrevida das crianças (estimada em cerca de 30 anos após o diagnóstico na vigência de tratamento adequado) e muito frequentemente elas alcançam a idade adul-

ta (Kerrebijn). Daí a importância do conhecimento das manifestações otorrinolaringológicas da FC, pois assim um número crescente de pacientes de várias idades será encaminhado para tratamento especializado.

O presente trabalho tem por objetivo analisar: a) queixas nasossinusais (obstrução nasal, rinorréia, tosse noturna e cefaléia); b) doenças associadas ao quadro (pneumonias, otites, chiado e má-absorção); c) achados de exame endoscópico nasal e d) agentes microbianos encontrados na cultura da secreção do meato médio em pacientes com FC.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram submetidos à avaliação otorrinolaringológica, 51 pacientes (27 do sexo feminino e 24 do masculino; com idades entre 4 e 20 anos, média 10,3 anos) com diagnóstico de fibrose cística acompanhados pelo Ambulatório de Pneumologia do Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara do Hospital das Clínicas da FMUSP. Os pacientes tiveram diagnóstico de FC através da dosagem de sódio e cloro em amostra de suor e da detecção de alterações genéticas. A anamnese consistiu na avaliação dos seguintes dados: a) sintoma de obstrução nasal (ausente, alternante, constante, lado predominante); b) queixa de rinorréia (ausente/esporádica, frequente, hialina, amarelada/purulenta); c) tosse noturna (ausente/esporádica, frequente); d) cefaléia (ausente/esporádica, frequente); e) doenças associadas (pneumonias de repetição, otites, chiado, má-absorção). Todos os dados de história foram avaliados para sintomas recentes (presentes há menos

de 6 meses da consulta). O exame físico foi realizado através de endoscopia nasal, sob anestesia local, com lidocaína e adrenalina 1:10.000, com endoscópio rígido de 30°, 4 mm, avaliando-se os seguintes itens: a) presença ou não de pólipos; b) sua localização (ocupando apenas o meato médio, estendendo-se para a fossa nasal, porém mantendo a região inferior livre, ou obstruindo completamente a fossa nasal); c) edema da mucosa e d) presença de desvio septal. Foi colhida cultura da secreção de meato médio através de *swab*, sob visão endoscópica, para evitar o contato com a secreção da fossa nasal. Os resultados foram analisados através do teste exato de Fisher.

RESULTADOS

1) *Polipose nasal*. Foi encontrada polipose nasal em 14 pacientes (27,4%) com preponderância significativa no sexo masculino de 2,5:1 ($p < .05$). 85% dos pacientes com polipose eram brancos e 15% pardos. Entre os pacientes com polipose, encontramos 60% dos 10 casos no sexo masculino, na primeira década de vida, e 75%, dos 4 casos no sexo feminino na segunda década de vida. Em 57,1% dos casos a polipose era bilateral; 50% dos pólipos localizavam-se na região do meato médio, 35,7% estendiam-se para a fossa nasal e 14,3% obstruíam totalmente a fossa nasal. Uma paciente de 18 anos tinha antecedente de polipectomia nasal, aos 9 anos de idade.

2) *Sintomas nasossinusais*. Apenas 2 pacientes com polipose (14,28%) e 14 sem pólipos (37,8%) eram total-

mente assintomáticos no período de 6 meses que antecedeu a avaliação. A sintomatologia dos demais foi:

a) *Obstrução nasal*. Dentre os pacientes, 25 (49%) apresentavam queixa de obstrução nasal sendo 10 pacientes com polipose (71,4% desses pacientes) e 15 sem polipose (40,5% desses pacientes). Em 17 casos (68%), a obstrução era alternante, e em 8 (32%), era constante (Tabela I).

b) *Queixa de rinorréia*. Trinta e oito pacientes (74,5%) negaram rinorréia ou tinham sintoma apenas esporádico; 13 (27,5%) relataram rinorréia freqüente. Em 19 casos (37,2%) a secreção era habitualmente hialina, e em 5 (9,8%), amarela/purulenta (Tabela II).

c) *Tosse noturna*. A queixa de tosse noturna freqüente esteve presente em 15 pacientes (22%), sendo 86,6% destes não portadores de pólipos nasais (Tabela III).

d) *Cefaléia*. Apenas 5 pacientes (9,8%) queixaram-se de cefaléia, sendo 4 deles sem polipose. O único paciente com queixa de cefaléia associada à polipose nasal já apresentava o sintoma há mais de 6 meses (Tabela IV).

3) *Doenças associadas*. 23 pacientes (45%) apresentaram também pneumonias, 11 (21,5%) otites, 10 (19,6%) chiado e 5 (9,8%) má-absorção como parte do quadro clínico da fibrose cística (Tabela V). Uma paciente havia apresentado mais de 10 pneumonias, e outra relatou disacusia neurosensorial profunda, em decorrência do uso de gentamicina por via inalatória.

4) *Secreção nasal ao exame físico*. 18 pacientes (35,2%) não apresentavam secreção nasal no momento do exame, enquanto 22 (43,1%) tinham secreção hialina

TABELA I
Sintoma de obstrução nasal em pacientes com fibrose cística.

Pacientes	Obstrução ausente	Obstrução alternante	Obstrução constante	Total
Sem polipose	22 (59,4%)	9 (24,3%)	6 (16,3%)	37 (100%)
Com polipose	4 (28,5%)	8 (57,1%)	2 (14,4%)	14 (100%)
Total	26 (50,9%)	17 (33,3%)	8 (15,8%)	51 (100%)

TABELA II
Queixa de rinorréia em pacientes com fibrose cística.

Pacientes	Ausente/esporádica	Freqüente	Rinorréia hialina	Rinorréia purulenta
Sem polipose	28 (75,6%)	9 (24,4%)	12	4
Com polipose	10 (71,4%)	4 (28,6%)	7	1
Total	38 (74,5%)	13 (25,5%)	19 (37,2%)	5 (9,8%)

TABELA III
Sintoma de tosse noturna em pacientes com fibrose cística.

Pacientes	Sem tosse/esporádica	Tosse freqüente	Total
Sem polipose	24 (64,8%)	13 (35,2%)	37 (100%)
Com polipose	12 (85,7%)	2 (14,3%)	14 (100%)
Total	36 (70,5%)	15 (29,5%)	51 (100%)

TABELA IV
Sintoma de cefaléia em pacientes com fibrose cística.

Pacientes	Ausente/espórádica	Cefaléia freqüente	Total
Sem polipose	33 (89,1%)	4 (10,9%)	37 (100%)
Com polipose	13 (92,8%)	1 (7,2%)	14 (100%)
Total	46 (78,4%)	5 (9,8%)	51 (100%)

TABELA V
Doenças associadas ao quadro nasossinusal em pacientes com fibrose cística.

Pacientes	Pneumonia	Otite	Chiado	Má-absorção
Sem polipose	17 (45,9%)	9 (24,3%)	8 (21,6%)	5 (13,5%)
Com polipose	6 (42,8%)	2 (14,2%)	2 (14,2%)	0
Total	23 (45%)	11 (21,5%)	10 (19,6%)	5 (9,8%)

e 11 (21,7%) apresentavam secreção purulenta (Tabela VI).

5) *Edema de mucosa nasal.* 24 pacientes (47%) não apresentavam edema, enquanto 8 (15,8%) tinham edema de mucosa unilateral, e 19 (37,2%) edema em ambas as fossas nasais (Tabela VI). Em 4 pacientes havia edema acentuado de mucosa, porém não relacionado à queixa de obstrução.

6) *Desvio septal.* Foi encontrado desvio septal em 25 pacientes (49%), sendo o desvio responsável pelo sintoma de obstrução unilateral em 7 casos.

7) *Cultura da secreção do meato médio.* A cultura da secreção foi positiva para *Staphylococcus aureus* em 18 casos (35,2%), para *Streptococcus viridans* em 6 casos (11,7%), para *Pseudomonas aeruginosa* em 3 casos (5,8%) e para *Haemophilus influenzae* em 2 casos (3,9%). Outros agentes isolados foram: *Staphylococcus epidermidis* (20 casos), *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium sp.*, *Neisseria sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* (13 casos no total). Em 17 pacientes (33,3%) houve crescimento de mais de um agente à cultura, e em 9 casos (17,6%) a cultura resultou negativa. Em 2 casos não foi obtido o resultado da cultura.

DISCUSSÃO

A presença de sintomas nasossinusais nos pacientes com fibrose cística de nossa casuística foi de 85,7% nos indivíduos com polipose e 62,2% nos sem polipose, dados semelhantes aos de Triglia e cols. (1993). Notamos certas discrepâncias entre a sintomatologia e o exame físico de alguns pacientes: embora 37,2% tivessem queixa de rinorréia hialina, por exemplo, em muitos desses foi encontrada secreção purulenta à endoscopia nasal. Também não foi mencionada queixa de obstrução nasal em 4 casos, embora, ao exame, fosse encontrado edema acentuado da mucosa dos cornetos em ambas as fossas nasais, sendo necessário o uso de vasoconstritor tópico para permitir a passagem do endoscópio. Nishioka (1996) cita que menos de 10% dos pacientes com FC procuram espontaneamente o especialista em virtude de queixas

nasossinusais, apesar do nítido acometimento otorrinolaringológico. Possível explicação para esse fato é a adaptação do paciente ao caráter crônico dos sintomas da doença, "aprendendo a conviver" com a obstrução nasal e as infecções, atribuindo-lhes pouca importância. Disso decorrem conseqüências importantes: a) a respiração bucal de suplência, com alteração do crescimento facial, má-oclusão e distúrbios de voz nas crianças; b) retardo no diagnóstico e tratamento da polipose e das rinosinusites infecciosas, agravando o quadro pulmonar e c) possibilidade de prejuízo das funções de drenagem e aeração da tuba auditiva, com otites e hipocúcia,

resultando em dificuldade para alfabetização. Fica, portanto, a sugestão para a avaliação otorrinolaringológica de rotina nos pacientes com FC, sem que se espere alguma queixa do doente para realizá-la.

Ainda com relação aos sintomas dos pacientes, encontramos como queixas principais a obstrução nasal (49%) e a rinorréia (25,4%). Estes achados diferem um pouco de outras casuísticas, segundo as quais a tosse é o principal sintoma (talvez não apenas pela presença de secreção proveniente de via aérea superior, mas também em virtude do quadro pulmonar), presente em mais de 60% dos indivíduos (Nishioka). Também encontramos número muito pequeno de pacientes com cefaléia, outro sintoma freqüente nos estudos estrangeiros (Nishioka).

O achado de polipose nasal concordou com o de outros autores, tanto em freqüência (27,4%), como nas características de maior incidência no sexo masculino, e na segunda década de vida (Triglia, Nishioka, Batsakis, Kerrebijn). A etiopatogenia da polipose nasal de forma geral (e não apenas na FC) ainda é bastante controversa, tendo sido propostas algumas hipóteses a esse respeito: 1) o processo infeccioso crônico levaria à inflamação da mucosa nos locais de drenagem dos seios paranasais, principalmente na região do infundíbulo etmoidal, com importante componente de edema, podendo haver "prolapsos de mucosa", que formariam os pólipos (Mackay); 2) a obstrução mecânica dos ductos glandulares pelas secreções espessas levaria ao edema e ao infiltrado inflamatório da mucosa, facilitando o aparecimento dos pólipos (Triglia); 3) o surgimento dos pólipos estaria condicionado a fator genético, encontrado sobretudo nos pacientes homocigotos para deltaF508 (Ferguson, Triglia). Mesmo diante de todas essas possibilidades encontramos um único ponto de consenso entre os autores: a polipose não se relaciona à hipersensibilidade (alergia) das vias aéreas superiores. Portanto, parece bastante razoável que os pacientes com polipose tenham algum tipo de predisposição genética, que seria favorecida por fatores ambientais (como as infecções) e locais (como a estase de secreções), que induziriam à transformação da mucosa a longo prazo, propiciando o surgimento dos pólipos por volta da segunda

TABELA VI
Edema de mucosa nasal à endoscopia em pacientes com fibrose cística.

Pacientes	Edema ausente	Edema unilateral	Edema bilateral	Total
Sem polipose	21 (56,7%)	7 (19%)	9 (24,3%)	37 (100%)
Com polipose	3 (21,4%)	1 (7,2%)	10 (71,4%)	14 (100%)
Total	24 (47%)	8 (15,8%)	19 (37,2%)	51 (100%)

década da vida. Com relação à maior prevalência de polipose no sexo masculino, se considerarmos que a puberdade ocorre, em média, também na segunda década de vida, e que alguns estudos apontam para alguma "proteção" do epitélio respiratório pelos hormônios estrógenos (Saldiva), podemos imaginar que as adolescentes e mulheres adultas com FC beneficiem-se dessa ação hormonal citoprotetora, passando a apresentar polipose com menor frequência e intensidade (não encontramos obstrução completa da fossa nasal pelos pólipos nas pacientes do sexo feminino).

O tratamento da polipose varia de caso a caso, na dependência da extensão da doença e do estado geral do paciente. Indivíduos com pólipos restritos ao meato médio, sem queixa de obstrução, ou com função pulmonar deteriorada que impeça a realização de cirurgias demoradas sob anestesia geral podem ser tratados com corticosteróide tópico. O uso dessa medicação tem mostrado resultados satisfatórios, de acordo com os estudos de Mackay (1994). Também a cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais tem apresentado sucesso (Moss), com a ressalva de que os parâmetros anatômicos são bastante alterados nos pacientes com FC (desmineralização do processo uncinado, menor espaço na região do meato médio, menor pneumatização dos seios paranasais, em comparação com controles normais). Essas alterações, associadas à presença de polipose maciça, podem dificultar o trabalho do cirurgião, aumentando os riscos de complicações (Kim). Nosso trabalho não permitiu avaliar a incidência de recidiva da polipose nos pacientes com FC, mas há dados de literatura referindo que até 60-80% dos casos apresentam recidiva no pós-operatório (Herrebijn).

O valor da cultura da secreção do meato médio ainda é discutido, mas os trabalhos registram boa associação entre os resultados dessa cultura e os agentes isolados na secreção do seio maxilar no intra-operatório. Contudo, salienta-se que, obrigatoriamente, o *swab* deva ser colhido sob visão endoscópica, a fim de evitar a contaminação com bactérias e fungos comensais, presentes na fossa nasal (Ferguson). Esse método tem a vantagem de não ser invasivo, podendo ser realizado em crianças sob anestesia tópica; uma desvantagem é a maior dificuldade para isolamento de anaeróbios. Os padrões de agentes bacterianos na rinosinusopatia crônica em nossos pacientes foi significativamente diferente em relação à casuística estrangeira (Davidson), já que não encontramos predomínio de *Pseudomonas aeruginosa* (apenas 5,8%), sendo os Gram positivos os principais agentes isolados (35,2% tiveram crescimento de *Staphylococcus*

aureus). Vale lembrar que o tratamento da rinosinusopatia e da pneumopatia por *Pseudomonas* tem sido feito cada vez mais através de aminoglicosídeos inalatórios, podendo ter como seqüela a ototoxicidade (registramos um caso de discusia profunda, em criança, após esse tipo de tratamento). Acreditamos que esse efeito merece ser melhor estudado futuramente, principalmente sob a perspectiva de que esse possa não ser o principal agente etiológico das infecções das vias aéreas superiores.

Em resumo, as alterações ao exame endoscópico nasal dos pacientes com FC foram significativas, quer pela presença de edema de mucosa, pólipos, desvio de septo ou rinorréia purulenta, justificando a atenção do otorrinolaringologista para com esses pacientes, avaliando-os de forma sistemática e instituindo o tratamento precoce, como forma de contribuir para a melhora do quadro respiratório.

CONCLUSÕES

1) Avaliando 51 pacientes com fibrose cística encontramos 31,3% de sintomas nasossinais, sendo a obstrução nasal a principal queixa (49%);

2) 14 pacientes (27,4%) apresentavam polipose nasal, com predomínio significativo no sexo masculino e na segunda década de vida.

3) Os principais achados à endoscopia nasal foram: edema da mucosa (52,9%) e desvio septal (49%).

4) A cultura da secreção do meato médio revelou, como agente predominante o *Staphylococcus aureus* (35,2%).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HERREBIJN, J.D.F., POUBLON, A.M.L., OVERBEEK, S.E. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*, 5: 1239-42, 1992
2. DAVIDSON, T.M.; MURPHY, C.; MITCHELL, M. et al. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*, 105: 354-8, 1995
3. NISHIOKA, G.; COOK, P.A. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin N Amer*, 29(1): 193-205, 1996
4. TRIGLIA, J.M.; BEIUS, J.F.; DESSI, P. et al. Les manifestations rhinosinusiennes de la mucoviscidose. *Ann Oto-Laryng (Paris)*, 110: 98-102, 1993
5. DE BENTZMANN, S.; PLOTKOWSKI, C.; PUCHELLE, E. Receptors in the *Pseudomonas aeruginosa* adherence to injured and repairing epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*, 154: S155-S162, 1996
6. BATSANIS, J.G.; EL-NAGGAR, A.H. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 105: 329-330, 1996
7. PARSONS, D.S. Sinusitis and cystic fibrosis. In Lusk, R.P., *Pediatric Sinusitis*. New York: Raven Press, 1992, pp. 65-70
8. MOSS, A.B.; HING, V.V. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 566-572, 1996
9. BALBANI, A.P.S.; SANCHEZ, T.G.; MARONE, S.A.M.; BUTUGAN, O. Fibrose cística, imunodeficiências e discinesia ciliar primária: causas de infecções de repetição das vias aéreas superiores. *Arquivos da Fundação Otorrinolaringologia*, 2 (1): 18-26, 1998
10. FERGUSON, B.J.; MABAY, A.L. Laboratory diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 117: S12-S26, 1997
11. KIM, H.J.; FRIEDMANN, E.M.; SULEK, M. et al. Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a computerized tomography correlation study. *Am J Rhinol*, 11(4): 275-281, 1997
12. SALDIVA, P.H.N.; PARADA, M.A.C.; MARCCHINE, M. et al. Nasal Mucus Clearance in Rats: Differences with Sex and Phase of the Oestrous Cycle. *J. Appl Toxicol*, 15 (4): 289-295, 1995