

POLIPOSE NASOSSINUSAL

Definição

O termo “polipose nasal” (PN) refere-se a uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal e seios paranasais com formação de pólipos benignos, múltiplos, bilaterais, que se originam como protuberâncias pedunculadas, edematosas, presas a uma base na concha média, bolha etmoidal ou óstios dos seios maxilares ou etmoidais. Os pólipos são geralmente moles, brilhantes, móveis, com coloração levemente acinzentada ou rosada, com superfície lisa, indolor à palpação e de aspecto translúcido. O tamanho do pólipo é variável, podendo se expandir do meato médio para toda a cavidade nasal, nasofaringe, narinas e seios paranasais. A presença dos pólipos leva a obstrução dos óstios de drenagem nasossinusal e conseqüente quadro clínico de sinusopatia crônica.

Epidemiologia

A PN incide em 1 a 4% da população geral e não apresenta relação com sexo, mas aumenta em determinados grupos de pacientes. Alguns trabalhos em cadáveres mostram porcentagens surpreendentemente altas, entre 26 a 42%, sugerindo que muitos pacientes com polipose sejam assintomáticos e que o processo seja reversível.

A PN é encontrada em 36% dos pacientes com intolerância a salicilatos, 7% dentre os asmáticos adultos, 0,1% nas crianças e entre 20-60% dos pacientes com fibrose cística. Outras condições clínicas são associadas a PN, como síndrome de Churg-Strauss, sinusite fúngica alérgica, síndrome de Kartagener e síndrome de Young.

Frequência de associação das doenças sistêmicas com polipose:

| | |
|--|---------|
| Intolerância a aspirina | 36% |
| Asma intrínseca | 13% |
| Asma extrínseca | 5% |
| Fibrose cística | 60% |
| Sinusite crônica | 5% |
| Rinossinusite alérgica | 1% |
| Outras: sinusite fúngica alérgica, síndromes de Young, Churg-Strauss, Kartagener | 66-100% |

Fonte: *Tratado de Otorrinolaringologia (SBORL), 1ª edição, vol III.*

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui as tumorações nasais: cordoma, quemodectoma, neurofibroma, angiofibroma, papiloma invertido, carcinoma de células escamosas, sarcomas, encefalocelos ou meningoceles, lembrando da possibilidade de coexistência das lesões. A maioria destas lesões é unilateral, imóvel, dolorosa ou sangra à manipulação. A PN é caracteristicamente bilateral, não sensível e não sangrante ao exame. Destruição óssea é uma característica de tumores malignos, mas também podem ocorrer alguns casos de síndrome de “Woakes”, que é uma polipose invasiva com alargamento da pirâmide nasal.

Pólipos únicos, como o antro-coanal e Pólipo de Killian, geralmente são tratados como uma entidade à parte, devido a unilateralidade e outras particularidades, como o

maior acometimento em pacientes jovens. Apresentam inserção no seio maxilar e projetam-se posteriormente para a nasofaringe. Também podem se originar em outros seios, como pólipos eseno-coanal e o etmoideo-coanal.

Morfologia

Um pólipo é formado por corpo e pedículo, recoberto pelo epitélio e preenchido por estroma. O epitélio é uma barreira vulnerável e sofre influência constante de fatores como corrente aérea, vírus, bactérias, poluentes e outros irritantes. Áreas mais expostas à corrente aérea apresentam epitélio escamoso estratificado (metaplasia) e com algumas áreas recobertas por epitélio de transição, mas a maior cobertura do pólipo consiste de epitélio do tipo respiratório (pseudoestratificado não queratinizado com células ciliadas e caliciformes).

Glândulas mucosas presentes nos pólipos são importantes na compreensão da patogênese e no crescimento dos mesmos. Elas são completamente diferentes das glândulas mucosas encontradas nas paredes nasais medial e lateral. São tubulares, estão ausentes na parte mais distal e no pedículo, e só aparecem depois do pólipo já estar constituído.

Histologia

A apresentação histológica típica, que ocorre em 85 a 90% dos casos, é de pólipo eosinofílico, caracterizado por edema, hiperplasia de células caliciformes no epitélio, espessamento da membrana basal e numerosos leucócitos, predominantemente eosinófilos.

Outra apresentação é do tipo pólipo fibroinflamatório, caracterizado por inflamação crônica e metaplasia do epitélio.

Outros tipos são mais raros: o pólipo com pronunciada hiperplasia de glândulas seromucosas, que se parece muito com o pólipo edematoso, e também o pólipo com estroma atípico, que requer exame minucioso, pois se confunde com neoplasia.

Patogênese

A PN é manifestada em doenças diferentes, e por isto há variações na formação, composição e evolução. A patogênese da PN é motivo de controvérsia e existem inúmeras teorias descritas na literatura sobre a doença, que ainda não foi precisamente explicada. Tos (1990) coletou teorias diferentes, refutou a maioria delas com argumentos obtidos em seus próprios estudos e destacou alguns pontos da discussão:

Inflamação e infecção crônica e recorrente nasossinusal produzem edema, entretanto, nem sempre produzem polipose. Existe edema de mucosa nasossinusal em várias doenças locais ou sistêmicas, porém só em algumas a PN está associada.

Na intolerância a salicilatos, existe uma resposta vasomotora anormal e hipersensibilidade vascular produzindo edema. Mas esta resposta existe também na rinite medicamentosa sem contudo haver produção de pólipos.

Existe bloqueio da corrente aérea no local de origem dos pólipos, como no meato médio, corneto superior, etc. (alguns estudos em animais reproduzem a formação de pólipos em cavidade sinusal e do ouvido médio após obliteração do óstio de drenagem). Mas a hiperplasia polipóide ou papilar também pode ocorrer na cauda do corneto inferior, que é uma região bem aerada.

Tos (1990) relatou, baseado em observações histopatológicas, que o desenvolvimento de pólipos inicia-se com a ruptura do epitélio, sendo esta decorrente de

um aumento da pressão no tecido devido a edema e infiltrado celular. Conseqüentemente, ocorre um prolapso de tecido de granulação e neoformação vascular, gerando reepitelização e formação de pólipos. Norlander (1995) induziu sinusite maxilar em coelhos brancos com quatro bactérias diferentes. Em todas as cobaias houve formação de pólipos. Os autores concluíram que esta seria conseqüência de uma reação inflamatória contínua, não tendo relação com o tipo de microrganismo envolvido.

Bernstein e colaboradores (1997) propuseram uma teoria multifatorial para a patogênese da PN. Alterações na corrente aérea ou a interação com vírus ou bactérias produzem um processo inflamatório na parede lateral do nariz. Seguem-se ulceração e prolapso da submucosa com reepitelização e neoformação glandular. Células estruturais do pólipo, como as epiteliais e os fibroblastos, produzem RNA-mensageiro para a produção de citocinas como o GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) e outras, com capacidade de amplificar reação inflamatória no local. Esta reação inflamatória microestrutural afeta o transporte iônico nos canais de Na^+ e Cl^- , na superfície do epitélio respiratório. A alteração da absorção de Na^+ , demonstrada em estudos do autor, resultam na retenção de Na^+ e água no compartimento intracelular e no líquido intersticial. O edema resultante leva ao crescimento do pólipo. A rápida recorrência dos pólipos apesar dos tratamentos cirúrgicos adequados podem refletir alguma característica intrínseca, geneticamente determinada, na resposta da parede lateral do nariz.

Muitas pesquisas sobre PN têm sido focadas sobre o acúmulo de eosinófilos no tecido patológico. Embora a maioria dos pacientes com PN apresentem eosinofilia, a expressão da doença fica limitada às vias aéreas, o que explica por que os mecanismos fundamentais da patogênese da PN devem estar na interação tecidual e local. Quantidades aumentadas de vários mediadores inflamatórios são encontradas no microambiente constituído pelo pólipo e sua mucosa adjacente. Os efeitos combinados de células circulantes, principalmente eosinófilos, podem ser responsáveis por uma variedade de fases no processo de formação do pólipo. Não se sabe o porquê do acúmulo dos eosinófilos no tecido dos pólipos, mas estas células produzem substâncias que contribuem para a formação, aquecimento e manutenção da PN, atuam sobre o epitélio e matriz extracelular, estimulam a síntese do colágeno, e isto resulta na perpetuação do processo inflamatório. Estudos recentes demonstram que apoptose (morte celular programada) do eosinófilo é um importante fator de resolução do processo inflamatório. A apoptose tardia do eosinófilo na polipose nasossinusal, resultante da ação de subprodutos da própria célula, ajuda a explicar o grande infiltrado eosinofílico em muitos casos. Citocinas como o RANTES e também a Interleucina 5 (IL-5) têm importante papel na apoptose tardia e no recrutamento de eosinófilos para a mucosa alérgica e pólipos in vivo.

Tem sido demonstrado que a liberação diminuída de neuropeptídeos tem importância na patogênese da PN. O óxido nítrico, outro mediador inflamatório, mostra-se diminuído nos pólipos não alérgicos, comparativamente a pacientes com pólipos alérgicos. Isto possivelmente depende do grau de obstrução dos seios paranasais, onde o óxido nítrico é produzido.

No entanto, os eosinófilos não são pré-requisitos para o desenvolvimento de PN. Em pacientes com pólipos secundários a Fibrose Cística (FC) ou sinusite maxilar crônica por infecção dentária, os neutrófilos são as células inflamatórias predominantes. A despeito de diferenças entre pólipos eosinofílicos e outros, a estrutura básica é similar. Isto sugere que nessas doenças, onde as etiologias são muito diferentes, mecanismos patogênicos semelhantes podem originar a resposta da mucosa nasal (via final comum). O estado

persistente de inflamação é um fator comum em todas as formas de pólipos na mucosa nasal.

Estudos recentes mostraram que as concentrações de IgE na mucosa nasal podem estar aumentadas na PN, sugerindo a possibilidade de produção local de IgE.. A análise específica revela resposta multiclonal de IgE no tecido do pólipos nasal e anticorpos IgE para enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* (SAEs) em 30 a 50% dos pacientes com PN e 60 a 80% dos pacientes com PN e asma. Um trabalho prospectivo atual mostrou que a colonização do meato médio com *Staphylococcus aureus* é significativamente mais freqüente em PN (63,6%) comparado com rinossinusite crônica (27,3%) e isso é refletido na prevalência de anticorpos IgE para SAEs (27,8 vs 5,9%). Outro estudo, observou a resposta humoral na presença de SAEs e concluiu que estas enterotoxinas são capazes de induzir maior reação eosinofílica inflamatória assim como a síntese multiclonal de IgE e maiores concentrações de IgE no tecido, isto pode sugerir que SAEs são as últimas atuantes da doença na PN. Achados semelhantes foram recentemente descritos na asma.

Correlação com Doenças Sistêmicas

Asma e Intolerância a Salicatos

A PN está presente em várias doenças sistêmicas, sendo a asma intrínseca (não alérgica) a associação mais comum na polipose dos adultos. Já em 1922, Widal e colaboradores descreveram a associação da tríade asma, polipose nasossinusal e intolerância ao ácido acetil salicílico (AAS), recebendo a denominação de “ Tríade de Widal”. Em pacientes com asma induzida por AAS a PN pode ser encontrada em 50 a 95% dos casos.

A asma intrínseca geralmente aparece após os 30 anos e a polipose, ao redor dos 40. Pode haver também um componente familiar. Muitas vezes o quadro é grave e o paciente torna-se corticodependente. O quadro pode ser precedido por uma rinite perene (rinite eosinofílica não alérgica- RENA), refratária a tratamentos, de aparecimento, na idade adulta. Os eosinófilos estão aumentados no citograma nasal e no sangue, a IgE total é normal. A freqüência de intolerância a AAS em pacientes com rinite perene é de 6,18% e com polipose é de 14,68%. A fisiopatologia exata da doença ainda é desconhecida, mas em parte pode ser explicada como uma desordem da síntese dos eicosanóides. Os eicosanóides são produtos do metabolismo do ácido aracdônico, sintetizados principalmente pela via das enzimas cicloxigenase e lipoxigenase. Agentes como o AAS inibem a atividade da cicloxigenase, e os produtos da lipoxigenase, como os leucotrienos aumentam. Os leucotrienos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄), efetivos ativadores de células inflamatórias, são potentes broncoconstrictores e também aumentam a permeabilidade vascular, resultando em edema de vias aéreas e secreções, associados às crises asmáticas agudas e sintomas nasais.

Os pneumologistas devem estar atentos a estes pacientes, encaminhando-os para exame otorrinolaringológico periodicamente, pois a polipose costuma parecer posteriormente à asma e é bastante evidente o melhor prognóstico no tratamento clínico da polipose em estágio inicial.

Nos pacientes com intolerância a AAS, há reação cruzada com a maioria dos antiinflamatórios não esteróides (AINE). Os pacientes devem ser orientados quanto às substâncias a serem evitadas, o que inclui medicamentos de venda livre e uso corrente,

como sal de frutas, antigripais, etc. A orientação se estende também à alimentação, pois também podem ocorrer reações após ingestão de tartrazina, que é um corante alimentar quimicamente semelhante ao AAS.

Para o diagnóstico da intolerância a salicilatos, são importantes a história clínica e provas de provocação. A terapia é baseada na exclusão dos salicilatos e substâncias que provoquem reação cruzada. Alguns autores preconizam dessensibilização a aspirina.

São descritos alguns casos de crianças com polipose, sem fibrose cística, com intolerância a salicilatos. Nestes casos, existe um padrão atópico mais evidente, com ocorrência de mais testes cutâneos positivos, aparecimento de urticária e relação de 2:1 homens/mulheres, ao contrário do que ocorre nos adultos.

Jantti-Alanko (1989) observaram risco maior de recorrência de polipose nasal nos pacientes com intolerância aos salicilatos e maior necessidade de utilização de corticósteróides tópicos, quando comparado aos pacientes sem intolerância. A asma esteve associada a 91% dos pacientes com intolerância a salicilato.

Polipose e Alergia

Existem vários argumentos que afastam a alergia como fator determinante de PN: a polipose é encontrada em pacientes com rinite e asma, com positividade de testes cutâneos semelhante a da população geral, e em alguns pacientes com teste de provocação com metacolina negativo. Já se sabe que a polipose não é uma manifestação de alergia, como o são a urticária, rinoconjuntivite e asma.

Contudo, os pólipos podem ser recorrentes e os principais fatores associados a isto são infecções das vias respiratórias superiores e atopia. Sendo assim, nos pacientes alérgicos pode haver maior chance de recidiva da polipose após cirurgia. Também é observada maior recorrência dos pólipos de pacientes nasais nas estações polínicas, em indivíduos sensíveis.

Achados estruturais nos pólipos mostram algumas diferenças entre os pólipos de pacientes atópicos ou não. Nos alérgicos, a concentração de IgE total e específica é bem mais alta no tecido do pólipo do que no soro, assim como o IgA. Os níveis séricos de IgE e eosinófilos correlacionam-se com a presença de polipose nasal e alergia, porém, Sanchez-Segura e colaboradores (2000), analisando o infiltrado de células plasmáticas na PN observou que a IgA secretora é o principal isotipo de imunoglobulina encontrado, não encontrando IgE, achado sugestivo de que a reação de hipersensibilidade tipo I não seja essencial para o desenvolvimento da PN. Entretanto, a expressão de COX-2 nos pólipos nasais foi a mesma em pacientes atópicos e não atópicos. Enquanto que a expressão de VCAM-1 correlaciona-se com a presença de PN, independentemente de haver ou não alergia.

Alguns autores referem alta positividade dos testes cutâneos em pacientes com polipose (56%), enquanto a média estatística é semelhante a da população geral. Isto realmente pode ocorrer se a amostragem for obtida em clínicas de alergia, onde a positividade de testes cutâneos é de aproximadamente 77%.

Polipose e Inflamação

A formação e o crescimento do pólipó são perpetuados por um processo que envolve o epitélio da mucosa, a matriz epitelial e células inflamatórias, cujo início pode ser estimulado por um processo inflamatório alérgico ou não alérgico.

Quando a PN coexiste com sinusite, torna-se difícil determinar qual dos fatores iniciou o processo. O estreitamento dos óstios de drenagem e retenção das secreções podem causar rinosinusite crônica ou recorrente, e levar ao processo descrito acima. Alguns determinantes possíveis deste quadro podem ser alergia, deficiência imunológica, virulência de microorganismos, danos causados previamente na mucosa, antibioticoterapia insuficiente, enfim, fatores predisponentes da sinusite complicada ou crônica.

Uma rinosinusite pode desencadear asma por uma estimulação nervosa no seio infectado, que resulta num estímulo parassimpático à árvore brônquica, na contração da musculatura lisa. É fundamental tratar este processo infeccioso no pré-operatório, controlando o estado geral do paciente, com melhora da asma e também das condições locais da mucosa, facilitando o ato cirúrgico e o pós-operatório.

Polipose e Rinosinusite Fúngica

Na última década, a comunidade médica reconheceu a sinusite fúngica “alérgica” como uma entidade clínica muito freqüentemente associada a PN. A rinosinusite fúngica “alérgica” é uma doença sinusal benigna não invasiva. A exata natureza da reação imunológica é incerta. Acredita-se que não seja uma simples reação de hipersensibilidade tipo I, pois a presença de IgG específica para fungos sugere possível reação do tipo III.

Ponikau et al (1999) demonstraram a presença de fungos na cavidade nasal e seios paranasais em 93% dos pacientes com sinusite crônica e em 100% dos controles. Os autores sugerem que a inflamação mediada pela IgE não é crucial na patogênese da sinusite fúngica alérgica, e que os eosinófilos são as células inflamatórias principais. Por esse motivo, propõem a mudança de termo para “rinosinusite fúngica eosinofílica”

Ferguson propõe o termo “ eosinophilic mucin rinosinusitis (EMRS)” como uma entidade clínico patológica diferente da sinusite fúngica alérgica. O autor acredita que a sinusite fúngica alérgica seja decorrente de uma resposta alérgica ao fungo em indivíduos predispostos, enquanto que a EMRS seja causada por uma desregulação sistêmica dos controles imunológicos.

O estado atual de conhecimentos sobre o tema sugere que a sinusite fúngica alérgica está associada a uma resposta eosinofílica à presença do fungo na cavidade nasal e seios paranasais, que resulta a formação de pólipos e mucina eosinofílica. A exposição isolada aos fungos parece não ser suficiente para iniciar a doença. O início da cascata inflamatória parece ser um evento multifatorial, que requer a ocorrência de sensibilidade mediada por IgE (atopia), receptores HLA específicos nas células T, exposição ao fungo e anomalias nos sistemas locais de defesa da mucosa nasossinusal.

Esta suspeita deve ser levantada nos casos de polipose refratária a tratamentos, em pacientes imunocompetentes e não diabéticos. É necessário um diagnóstico diferencial adequado de sinusite fúngica alérgica, distinguindo-as das outras formas de rinosinusite fúngica. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) podem ajudar na identificação do quadro, mas não mostram imagens típicas.

Na cirurgia, a hipótese dessa doença deve ser levantada quando for encontrada a mucina espessa, típica dos alérgicos. Deve ser colhido material para cultura, e o patologista ser alertado para o diagnóstico. A técnica cirúrgica pode ser conservadora, mas inclui retirada total da mucina. No pós-operatório, são recomendados corticosteróides por via

sistêmica por um período curto, seguidos por corticosteróides nasais tópicos por longo tempo. A imunoterapia pode ser instituída para se evitar recorrência. A persistência dos sintomas e recorrência dos pólipos é comum, principalmente quando houver retirada incompleta da mucina. Mesmo quando o paciente melhora completamente, a recorrência pode acontecer, presumivelmente pela nova exposição aos antígenos fúngicos. Por isso, reavaliações clínica, endoscópica e radiológica periódicas são importantes.

Polipose e Fibrose Cística

A Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por uma anormalidade no gene CF, identificado num locus da região q31 do cromossomo 7. A proteína produzida por este gene foi nomeado de regulador transmembrana CF(CFTR). Este defeito genético causa uma falha no transporte de íons à membrana celular apical das glândulas exócrinas, resultando na redução da permeabilidade ao cloro e conseqüentemente influxo de sódio para o intracelular. Com o aumento da pressão osmótica, a água acompanha o movimento do sódio de volta ao interior da célula epitelial, desencadeando uma desidratação do fluido extracelular no ducto da glândula exócrina. É produzido, então, um muco com viscosidade 30 a 60 vezes maior que o normal. Embora o sistema de transporte mucociliar não seja afetado pela doença, ele não é capaz de mover secreções de alta viscosidade, resultando numa estase de muco que bloqueia óstios de seios paranasais.

Trata-se da doença genética letal mais comum na população de caucasianos, com uma prevalência de 1 em cada 2000 nascimentos. A frequência do gene na população geral dos Estados Unidos da América é de 1 em 20 a 25. Na população asiática e africana, o gene é raro.

Clinicamente apresenta-se como uma doença multi-sistêmica caracterizada por infecções endobronquiais crônicas associadas com doença pulmonar obstrutiva progressiva e mal absorção intestinal secundária a insuficiência pancreática. Os sintomas pulmonares são os mais comuns e a doença pulmonar é a principal causa de óbito e morbidade nos pacientes com Fibrose Cística. Há aproximadamente 15 anos atrás, a média de sobrevida destes pacientes era de 20 anos, mas atualmente com os avanços clínicos e cirúrgicos, como transplantes pulmonares e pancreáticos, esta média tem aumentado.

O diagnóstico da Fibrose Cística é confirmado pela demonstração de níveis elevados de cloro no suor, maior que 60 nmol/L, em duas amostras colhidas em dias diferentes, duas amostras normais não excluem o diagnóstico. Genotipagem é outra alternativa diagnóstica quando há alta suspeita clínica, embora este método também tenha limitações pois nem todas as mutações cromossômicas nesta doença estão descritas. Em pacientes considerados *bordeline*, os registros de medidas de diferença de potencial nasal anormais em dois dias diferentes também podem ser utilizados como evidência de função anormal de CFTR. O *screening* neonatal também podem ser feito para níveis elevados de tripsinogênio imunorreativo no sangue. Os aspectos clínicos continuam sendo muito importantes, e pacientes com clínica altamente sugestiva de Fibrose Cística, mesmo sem diagnóstico confirmado devem ser tratados e acompanhados adequadamente até que se obtenha métodos diagnósticos mais acurados.

A sinusite crônica com ou sem polipose nasal tem sido reconhecida como a manifestação otorrinolaringológica clássica. Embora a etiologia seja multifatorial, a principal causa da doença nasossinusal é a mucoestase devido a alterações de propriedades mucoelásticas, levando a obstrução dos óstios sinusais. A obstrução cria um ambiente de hipóxia e hipercapnia causando lesão ciliar, edema de mucosa e inflamação. Infecções

virais e bacterianas causam inflamação e edema mucoso adicional, piorando a lesão mucosa e a obstrução.

Análises de culturas bacterianas de seios paranasais de pacientes com Fibrose Cística evidenciam o crescimento de diferentes morfotipos de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, com baixa prevalência de *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae* e outras bactérias gram negativas. A importância destes microorganismos, exceto em situações de exacerbações agudas de sinusites, permanece incerta, especialmente porque a antibioticoterapia não é capaz de esterilizar os seios paranasais.

A incidência de polipose nasal nestes pacientes varia muito na literatura, entre 6% a 67%. Embora sua patogênese não seja clara, aparentemente há indícios de que não seja alérgica, pois os pólipos apresentam baixos níveis de eosinófilos, altos níveis de neutrófilos, possuem membrana basal relativamente normal e glândulas mucosas contendo maior quantidade de mucina ácida do que de neutra. Estudos demonstram que a Fibrose Cística com polipose nasal pode ser considerada como um grupo distinto, ocorrendo uma correlação genótipo-fenótipo, sendo observada uma alta prevalência de genótipos delta F-508/delta F-508 e delta F-508/G551D nestes pacientes. De Gaudemar (1996), no entanto, não encontrou diferenças nos genótipos.

Uma manifestação de doença de seios paranasais da Fibrose Cística recentemente descrita é o abaulamento medial da parede nasal lateral com obstrução da cavidade nasal. Permanece incerto se trata-se de uma verdadeira mucocele ou mucopiocele ou uma pseudomucocele, porque a minoria dos pacientes apresenta erosão óssea significativa. Em crianças saudáveis este fenômeno é muito raro, e caso ocorra, deve ser levantada a hipótese de Fibrose Cística.

Polipose e Quadros Síndrômicos

A *Síndrome de Churg-Strauss* é um tipo de vasculite alérgica bastante rara, de difícil diagnóstico, muito associada a PN. O quadro inicial inclui asma e rinite alérgica, e pode evoluir com manifestações cardíacas, renais e pulmonares. A polipose incide em até 100% destes pacientes e está acompanhada de formação de muitas crostas, que mostram à histologia granulomas necrotizantes e muitos eosinófilos. Na literatura, foram descritos pouco mais de 200 casos, incluindo pacientes com PN recidivante e asma que foram controlados após feito diagnóstico e tratamento para a vasculite. Relata-se que este quadro possa ocorrer, ainda que raramente, como reação adversa ao uso de antileucotrienos, novos medicamentos para controle da asma. São usados corticosteróides sistêmicos e, por vezes, citotóxicos no tratamento da Síndrome de Churg-Strauss.

A *Síndrome de Kartagener*, uma doença genética rara, caracterizada por uma discinesia ciliar primária, consiste na tríade de bronquiectasias, sinusite crônica e *situs inversus* completo. Esta última característica, o *situs inversus*, demonstra como a disfunção ciliar pode afetar o desenvolvimento embriológico. No embrião normal, o movimento dos monocílios no nó primitivo é tido como responsável por determinar a simetria anatômica normal (*situs solitus*). Portanto, a ausência de motilidade ciliar normal resulta em distribuição e orientação errada dos órgãos do corpo humano. A alteração da motilidade ciliar ocorre em todo o organismo e leva a infecções pulmonares de repetição e infertilidade masculina. Infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* são frequentes nestes pacientes, assim como na FC. O achado de pólipos nasais é muito frequente e deve alertar para o diagnóstico diferencial com fibrose cística.

A *Síndrome de Young* é uma discinesia ciliar primária caracterizada por doenças respiratórias recorrentes, polipose nasossinusal e azoospermia. Sinusite crônica importante pode se associar a bronquectasia. Estes pacientes apresentam estrutura dos cílios conservada. A espermatogênese é normal, mas há obstrução congênita do epidídimo. Apesar de pouco descrita no Brasil esta doença é menos rara que a Fibrose Cística ou Kartagener, e estima-se que seja responsável por 7% dos casos de infertilidade masculina.

Avaliação Clínica

Quando o paciente com PN procura tratamento médico otorrinolaringológico, deve ser realizada uma anamnese minuciosa, levando-se em conta a importância do diagnóstico etiológico no prognóstico do paciente. Todas as informações sobre as doenças já citadas são essenciais.

Ao exame físico ORL pode-se observar alargamento na pirâmide nasal, indicativo de polipose extensa. A rinoscopia anterior e o exame com endoscópio rígido ou flexível mostram os pólipos, o estado da mucosa nas fossas nasais e a extensão do processo. Ainda no consultório, podem ser efetuados os testes cutâneos de leitura imediata, como um screening para avaliação alergológica.

O exame radiológico que pode trazer mais subsídios é a TC, que mostra a extensão da doença nos seios paranasais. Em se tratando de pacientes asmáticos, o RX simples ou TC de tórax é recomendável.

O espermograma, em adultos jovens com PN e história de infertilidade, pode constatar Síndrome de Young. A pesquisa de cloro e sódio no suor se faz na suspeita de fibrose cística. Nos pacientes asmáticos, recomendamos solicitação de BK no escarro, já que a incidência de tuberculose tem aumentado.

Estadiamento

Como já foi citado, é provável que doenças diferentes levam a formação de pólipos nasais e, portanto, a polipose nasal não seria uma doença, mas a manifestação nasal de doenças distintas. Assim, seria muito difícil estadiarmos em um mesmo sistema doenças diferentes, ou seja, pacientes com prognósticos totalmente diferentes independente do tamanho, localização ou tratamento realizado.

De qualquer forma, muitos autores têm proposto sistemas diferentes de classificação e estadiamento. Os sistemas mais utilizados procuram utilizar os achados histológicos tais como a presença ou não de intensa eosinofilia. Os achados de TC nestes pacientes não permite diferenciar secreção de polipose e o mesmo paciente pode apresentar grandes variações nos aspectos tomográficos dependendo do momento da realização do exame. Seria necessário a realização de RNM para fazer tal distinção.

Tratamento

Os principais objetivos do tratamento da PN devem ser: 1) eliminar os sintomas devidos aos pólipos e a rinosinusite 2) estabelecer a respiração nasal e olfação 3) prevenir a recorrência dos pólipos. Na maioria dos pacientes, o tratamento é clínico-cirúrgico.

Tratamento Clínico

Até o momento, os corticóides administrados topicamente no nariz ou de forma sistêmica são as mais efetivas drogas conhecidas para o tratamento de polipose nasal.

Dentre seus múltiplos efeitos, reduzem o número e a ativação de eosinófilos, e atuam sobre sintomas de rinite alérgica ou não alérgica associada à PN. Os corticóides sistêmicos atuam melhor sobre o olfato, são eficazes na diminuição dos pólipos, mas causam os graves e conhecidos efeitos colaterais se usados por longa data. Em altas doses por curto período, produzem o que se descreve na literatura como “polipectomia medicamentosa”. Settipane propõe um tratamento de 10 dias que se inicia com aproximadamente 60mg de prednisona (VO) e diminui 5mg ao dia. Os corticosteróides sistêmicos inibem a formação de pólipos e, experimentalmente, inibem o crescimento de patógenos bacterianos nas cavidades paranasais de coelhos. Também inibem a síntese de citocinas associadas aos eosinófilos, como a IL-5 e GM-CSF, e de outros mediadores inflamatórios. Outro mecanismo de ação dos antiinflamatórios esteróides seria a indução de apoptose dos eosinófilos. No futuro, o controle da apoptose dos eosinófilos possivelmente seja a chave para o tratamento clínico da PN.

Os corticóides tópicos têm sido muito estudados. Diminuem o tamanho dos pólipos, melhoram a respiração nasal, mas não são eficazes na melhora do olfato e das sinusites. Por sua segurança, esteróides tópicos por longos períodos podem ser utilizados com sucesso em casos de polipose menos extensa. Também, na seqüência (ou em associação) a tratamentos com corticóides sistêmicos por período curto. Alguns autores têm preconizado, ao invés de cirurgias amplas e invasivas, polipectomias simples, apenas para desobstrução das fossas nasais, seguidos de corticosteróides tópicos. Vale lembrar que doses menores que 1500µg de beclometasona tópica não têm efeito sobre a polipose.

Tratamento Cirúrgico

Polipectomia *per se* não melhora a asma. Esta é a grande discussão na prática clínica otorrinolaringológica sobre a indicação cirúrgica nos casos de polipose relacionada a asma. Grande parte dos autores, incluindo Settipane, relata melhora da asma após a polipectomia. É plausível que, dada a diminuição do fator inflamatório e da sinusite resultante, haja diminuição da hiperreatividade brônquica. Estudos têm mostrado, no entanto, que a melhora clínica na evolução da asma nem sempre está relacionada à melhora da função pulmonar (não é encontrada alteração significativa no *peak flow*), porém a maioria dos pacientes apresentam melhora subjetiva de seus sintomas pulmonares, apresentando também diminuição da quantidade de crises, de quantidade de medicamentos necessários ou mesmo de hospitalizações.

O maior objetivo da cirurgia é restaurar as propriedades fisiológicas do nariz, retirando os pólipos e restabelecendo a drenagem dos seios paranasais. Técnicas cirúrgicas por via intranasal têm a vantagem da visualização direta, e o cirurgião pode ser mais seletivo e preciso.

O tratamento complementar da polipose é sempre necessário, já que o tratamento cirúrgico não consegue tratar o componente inflamatório da mucosa. Os cuidados pós-operatórios meticulosos são insistentemente recomendados como essenciais aos bons resultados descritos, e incluem acompanhamento clínico com corticosteróides tópicos para prevenir recorrências e tratar o processo inflamatório.

Na Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP utiliza-se 20 a 40mg/dia de prednisona, 5 dias antes da cirurgia e 10 dias após em esquema de retirada. O antibiótico de escolha é a amoxicilina com ácido clavulânico, 500mg de 8/8h, 5 dias antes do procedimento, mantido por 14 dias após o mesmo. Costuma-se também prescrever

lavagem nasal hipertônica e corticoesteróide tópico (dexametasona), 3 gotas, 3 vezes ao dia por 21 dias.

Novas Perspectivas no Tratamento de Polipose Nasossinusal

1) Macrolídeos: antibióticos são usados para tratar as complicações da PN, como a rinossinusite, porém Nonaka e colaboradores, em 1999, descrevem estudo experimental sobre o efeito da Roxitromicina no crescimento dos fibroblastos *in vitro* e *in vivo*, uma vez que há evidência de acúmulo de células inflamatórias e hiperplasia de fibroblastos nos pólipos nasais. Muitos autores já haviam registrado o efeito anti-inflamatório dos antibióticos macrolídeos, devido à sua ação sobre neutrófilos, células epiteliais, linfócitos e monócitos. *In vitro*, a Roxitromicina suprimiu diretamente a proliferação de fibroblastos nasais em doses baixas como 1g/mL, que são facilmente atingidas com o uso de 300mg do antibiótico por dia (dose terapêutica normalmente utilizada). *In vivo*, o acompanhamento por 2 anos de 6 pacientes que foram tratados com Roxitromicina no pré e no pós-operatório evidenciou que não houve recidiva de formações polipóides ou mesmo edema da mucosa, sugerindo também um efeito persistente.

2) Antileucotrienos: utilizados para controle da asma leve e moderada com melhora clínica significativa, mas isoladamente não tem demonstrado benefícios na polipose nasal. Parnes e colaboradores (2000) relatam estudo realizado com 36 pacientes com quadro de polipose nasal associada a rinossinusite submetidos a tratamento com Zileuton (inibidor da 5-lipoxigenase) e/ou Zafirlukast (antagonista do receptor cisteinilleucotrieno tipo1-CysLt1), bloqueadores da cascata de eventos que resulta em reações inflamatórias decorrentes da clivagem do ácido aracdônico. Setenta e dois por cento dos pacientes relataram melhora de seus sintomas, nenhum apresentou piora. Quatro pacientes tiveram que interromper seu uso devido aos efeitos colaterais (o efeito mais grave é o aumento de enzimas hepáticas). Devido à sua eficácia clinicamente comprovada no controle da asma, a principal indicação de seu uso é na síndrome de intolerância a salicilatos.

3) AAS oral/ intranasal: aspirina oral e administração tópica de LAS (*lysine acetylsalicylate*) parece ser efetiva em pacientes com polipose associada a intolerância a aspirina, especialmente com a tríade (asma, polipose e intolerância à aspirina). Tratamento local com LAS não tem efeito em pacientes sem intolerância à aspirina.

4) Capsaicina intranasal: capsaicina é uma substância da pimenta vermelha que mostrou-se útil na redução do tamanho dos pólipos, e tem sido sugerida como alternativa aos caros corticóides nos países em desenvolvimento. Entretanto, a administração intranasal de capsaicina causa dor, além de ainda ser necessário mais estudos.

5) Furosemida intranasal: estudos têm mostrado diminuição das recorrências de PN nos grupos que utilizaram furosemida tópica.

6) Terapia antifúngica: recentemente lançou-se uma teoria sugerindo que polipose nasal e rinossinusites são uma reação imune a fungos que ocorrem naturalmente na secreção nasal e no revestimento do epitélio. O termo Rinossinusite Fúngica Eosinofílica (EFRS) é utilizado nestas condições, o que não pode ser usado na Rinossinusite Fúngica Alérgica (AFRS), que usualmente ocorre em somente uma ou poucas cavidades sinusais.

Sherris et al. documentaram uma alta taxa de sucesso em pacientes com EFRS submetidos a lavagens nasais com Anfotericina durante 11 meses em média. Mais estudos incluindo comparações entre a terapia padrão com corticóides tópicos e sistêmicos e

combinação desta com tratamento antifúngico tópico podem mostrar futuramente uma nova estratégia no tratamento de PN.

Ricchetti et cols (2002) usou anfotericina B combinada com corticosteróide tópico em 74 pacientes com PN por 4 semanas e achou 48% de desaparecimento de pólipos em pacientes já operados endoscopicamente e com recidiva de pólipos.

Ponikau (2005) em recente estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, usou anfotericina B em 30 pacientes com rinossinusite crônica, não houve melhora sintomática, apesar de ter havido diminuição dos marcadores de inflamação eosinofílica e do aspecto tomográfico e endoscópico.

7) **Antihistamínicos:** não são a droga de escolha na PN. Um estudo placebo-controlado utilizando o dobro da dose de Cetirizina via oral não mostrou diminuição do número de pólipos. Entretanto, quando o paciente com polipose também sofre com rinite alérgica sazonal ou perene, existe um risco aumentado de exacerbação dos pólipos durante exposição ao alérgeno. Estes pacientes podem obter benefícios do tratamento com drogas antialérgicas como os antihistamínicos, durante a exposição à alérgenos.

Referências Bibliográficas

1. BALBANI AP, MARONE SA, BUTUGAN O, SALDIVA PH – [Síndrome de Young: infecções respiratórias de repetição e azoospermia]. Rev Assoc Med Brás. Mar;46(1): 88-89, 2000.
2. DUNLOP G; SCADDING G; LUND, V.J. – The Effect of Endoscopic Sinus Surgery on Asthma: Management of patients with Chronic Rhinosinusitis, Nasal Polyposis, and Asthma. American Journal of Rhinology, 13(4): 261-265, 1999.
3. Encyclopedie Médico-Chirurgicale, 20-395-A10-pp1-11.
4. HAETINGER RG. Avaliação por imagem dos seios paranasais na correlação com endoscopia e cirurgia endoscópica endonasal. Rev Brás Otorrinolaringol, 64(2) supl.3, p17-29, 1998.
5. HOLMSTRÖM M, HOLMBERG K, LUNDBLAD L, NORLANDER T, STIERNÄ P. *Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report*. Acta Otolaryngol 2002; 122: 736 – 744.
6. HULKA, G.F. – Head and Neck Manifestations of Cystic Fibrosis and Ciliary Dyskinesia. Otolaryngologic Clinics of North America. 33(6): 1333-1341, 2000.
7. KRAMER, M.F.; OSTERTAG, P.; PFOGNER, E.; RASP, G. – Nasal Interleukin-5, Immunoglobulin E, Eosinophilic Cationic Protein, and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Chronic Sinusitis, Allergic Rhinitis, and Nasal Polyposis. Laryngoscope. 110: 1056-1062, 2000.
8. LARSEN K; TOS M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl, 1, S85-8, 1997.
9. NONAKA, M.; PAWANKAR, R.; TOMIYAMA, S.; YAGI, T. – A Macrolide Antibiotic, Roxithromycin, Inhibits the Growth of Nasal Polyp Fibroblasts. American Journal of Rhinology, 13(4): 267-272, 1999.
10. PARNES, S.; CHUMAA, A.V. – Acute Effects of Antileukotrienes on Sinonasal Polyposis and Sinusitis. ENT-Ear, Nose & Throat Journal, 79(1):18-25, 2000.

11. RUDACK, C.; BACHERT, C.; STOLL, W. Effect of prednisolone on cytokine synthesis in nasal polyps. *J. Interferon Cytokine Res.*, 19:9, 1031-5, 1999.
12. SANCHEZ-SEGURA, A.; BRIEVA, J.A.; RODRIGUEZ, C.- Regulation of Immunoglobulin Secretion by Plasma Cells Infiltrating Nasal Polyps. *Laryngoscope*, 110:1183-1188, 2000.
13. SAUNDERS MW ET AL, Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies., *Laryngoscope* 109, May 1999.
14. SETTIPANE GA, LUND VJ, BERSTEIN JM, TOS M. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island, Oceanside Publications, 1997. 97p.
15. Tratado de Otorrinolaringologia (SBORL). 1º edição, volume 3, São Paulo, Editora Roca: 2003; pp88-99.
16. Seminário sobre Polipose Nasossinusal dos Residentes HC/FMUSP - 2003.
17. Voegels RL. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? *American Journal of Rhinology*. 15 (1): 9-14,2001
18. Jantti-Alanko. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinology*-8: 59-64,1989
19. Ponikau JU, Sherris DA. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic Proc* 74: 877-884, 1999
20. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Laryngoscope* 110: 799-813, 2000
21. Van Zele T GT, Van Eekhout M, Holtappels G. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal poliposis. *JACI* submitted 2004.
22. Bachert C, Gevaert P. Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 2002;57(6):480-7
23. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Girger R, Lacroix JS. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal poliposis. *J Laryngol Otl* 2002; 116(4):262-3.
24. Ponikau JU, Sherris DA , Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: A randomized, placebo-controlled, double blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):125-32