

# Fibrose cística e doença nasossinusal

## *Cystic fibrosis and sinonasal disease*

---

CARINE PETRY<sup>1</sup>  
PAULO JOSÉ C. MARÓSTICA<sup>2</sup>

---

### RESUMO

**Objetivos:** Realizar uma revisão da literatura sobre os principais aspectos da doença nasossinusal em pacientes com fibrose cística (FC), tendo como enfoque principal a resposta inflamatória que ocorre nas vias aéreas superiores desses pacientes.

**Fonte de dados:** Revisão de artigos publicados em periódicos disponíveis na base de dados *Medline*.

**Síntese dos dados:** Doença nasossinusal é muito comum em pacientes com FC, especialmente polipose nasal e rinosinusite crônica. O melhor entendimento da fisiopatogenia da FC ao nível molecular resultou na melhora do manejo clínico e cirúrgico desses pacientes. Um dos aspectos importantes para o tratamento da doença nasossinusal em pacientes com FC está na compreensão de que a doença é de característica inflamatória.

**Conclusões:** Estudos são necessários para buscar uma compreensão melhor dos mecanismos inflamatórios envolvidos na gênese dos pólipos nasais e rinosinusite crônica nos portadores de FC, na busca de uma melhor qualidade de vida para estes pacientes.

**DESCRIPTORIOS:** FIBROSE CÍSTICA; SINUSITE; RINITIS; PÓLIPOS NASAIS; DOENÇA CRÔNICA; INFLAMAÇÃO; CRIANÇA.

### ABSTRACT

**Aims:** To make a literature review about the main topics of sinonasal disease in cystic fibrosis (CF) patients, focusing mainly on the inflammatory response that occurs on the upper airways of these patients.

**Source of data:** Review of articles published on available journals on *Medline* database.

**Summary of findings:** Sinonasal disease in CF patients is very common, especially polyposis and chronic rhinosinusitis. An improved understanding of CF and its pathophysiology on a molecular level has resulted in improved medical and surgical management of these patients. The key to the treatment of sinonasal disease in CF patients is in understanding that this is a disease with inflammatory characteristics.

**Conclusions:** Further studies are necessary to better understand the inflammatory mechanisms involved in the genesis of nasal polyps and chronic rhinosinusitis in CF patients, in order to provide a better quality of life for these individuals.

**KEY WORDS:** CYSTIC FIBROSIS; SINUSITIS; RHINITIS; NASAL POLYPS; CHRONIC DISEASE; INFLAMMATION; CHILD.

---

<sup>1</sup> Médica Pediatra e Otorrinolaringologista. Mestre em Pediatria pela PUCRS.

<sup>2</sup> Médico Pneumologista Pediátrico. Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutor em Medicina pela UFRGS. Pós-Doutorado na Universidade de Indiana, Estados Unidos. Responsável pela unidade de Fibrose Cística do Grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum em caucasianos, com uma incidência de 1:2000 recém-nascidos vivos na maioria das populações.<sup>1</sup> Historicamente, a FC era considerada uma doença devastadora, com raros pacientes sobrevivendo até a fase adulta. Contudo, recentes avanços durante as últimas duas décadas levaram a um melhor entendimento da doença a nível molecular. Tal conhecimento, por sua vez, levou ao desenvolvimento de novos tratamentos e ao aumento da expectativa de vida, bem como a novos desafios no manejo das manifestações pulmonares e extrapulmonares desta doença.<sup>2</sup>

A FC, ou mucoviscidose, é causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 que codifica a proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein* - CFTR). Cerca de 1000 tipos de mutações já foram identificadas, sendo a mais comum a delta-F508.<sup>2</sup>

A CFTR atua como um canal de cloro regulado por adenosina monofosfato na membrana apical das células epiteliais.<sup>3</sup> Esta proteína é defeituosa, ausente ou mal-localizada na FC, alterando o transporte de sal e água das células epiteliais das vias aéreas e das glândulas exócrinas, levando à concentração anormal de íons nas secreções das glândulas serosas, em que a principal característica são as concentrações elevadas de sódio e cloro no suor. Ocorre desidratação dos fluídos extracelulares, acúmulo de secreções extremamente viscosas nos ductos das glândulas exócrinas e vias respiratórias e alteração na depuração mucociliar, predispondo a alterações no trato gastrointestinal, hepatobiliar, reprodutivo e nas vias aéreas superiores (VAS) e inferiores.

As principais manifestações clínicas estão relacionadas à doença pulmonar, insuficiência pancreática exócrina e infertilidade masculina.<sup>4</sup> Ocorre uma susceptibilidade elevada à colonização por grupos específicos de bactérias - *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* - e, invariavelmente, desenvolve-se doença pulmonar progressiva, caracterizada por inflamação e infecção pulmonar crônica. As alterações pulmonares constituem a principal causa de morbimortalidade nos pacientes com FC.<sup>3</sup>

Por ordem de especificidade, o diagnóstico de FC deveria ser realizado: 1) pelo achado de duas mutações no gene FC, ou 2) por dois testes do

suor alterados, ou 3) pela presença de pelo menos uma das seguintes manifestações clínicas epidemiológicas:

- doença pulmonar obstrutiva/supurativa ou sinusal crônica;
- insuficiência pancreática exócrina crônica;
- história familiar de FC;
- triagem neonatal pelo método da tripsina imunorreativa (TIR), que está sendo implantado em nosso meio, ou da medida da diferença de potencial na mucosa nasal, método pouco difundido na rotina diagnóstica.

Testes genéticos para reconhecimento das mutações mais comuns também são realizados.<sup>2</sup>

Manifestações da FC no nariz e cavidades paranasais são extremamente comuns, ocorrendo principalmente obstrução nasal por polipose e sinusites. Cerca de 25% dos pacientes desenvolvem polipose nasossinusal<sup>5</sup>, e 90-100% dos pacientes com FC maiores de 8 meses de idade apresentam evidências clínico-radiológicas de rinosinusite crônica (RC).<sup>6</sup>

## FISIOPATOGENIA DA RINOSSINUSITE CRÔNICA E SUSCEPTIBILIDADE PARA INFECÇÃO DE VIAS AÉREAS NA FIBROSE CÍSTICA

Não há nenhum defeito no sistema imunológico que poderia explicar a susceptibilidade peculiar dos pacientes com FC à infecção com bactérias de uma flora específica. Portadores de FC não apresentam aumento do número de infecções fora do trato respiratório, e no pulmão, a infecção bacteriana é principalmente endobrônquica e não causa doença invasiva ou disseminada.<sup>4</sup>

Nas cavidades paranasais, as bactérias mais encontradas nos portadores de FC são *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. A correlação entre os agentes bacterianos encontrados na cultura de secreções das cavidades paranasais, orofaringe, escarro e brônquios de pacientes com FC é controversa. Jaffe et al. não observaram uma correlação positiva, enquanto Eggesbo et al. detectaram a mesma bactéria no escarro, seio maxilar e nasofaringe desses pacientes.<sup>7,8</sup>

As fossas nasais, cavidades paranasais e árvore traqueobrônquica possuem epitélio ciliado pseudoestratificado. Há duas camadas de mucos nas quais os cílios do trato respiratório estão

imersos. A primeira camada, ou *sol*, possui viscosidade menor, enquanto que a segunda camada é mais viscosa e gelatinosa, atuando na retenção de partículas estranhas.

Na FC, a depuração mucociliar está prejudicada, apesar da ultraestrutura e o batimento ciliar permanecerem normais.<sup>2</sup> Vários fatores parecem contribuir para isso na FC. Em primeiro lugar, ocorre a alteração das propriedades viscoelásticas do muco. A colonização bacteriana, principalmente com *Pseudomonas aeruginosa*, que demonstra uma afinidade em particular para a mucosa respiratória dos pacientes, também parece estar envolvida na alteração da depuração mucociliar. Produtos bacterianos são liberados, incluindo homolisina e piocianina, cuja atividade *in vitro* resulta em diminuição do batimento ciliar, levando à cilioestase e ruptura epitelial. Além disso, a inflamação crônica secundária à infecção leva à hiperplasia de células caliciformes, metaplasia de células escamosas e perda de células ciliadas.

Macroscopicamente, a produção excessiva de muco extremamente viscoso contribui para a obstrução mecânica dos óstios de drenagem das cavidades paranasais. A estase de muco predispõe à inflamação e infecção local.<sup>9</sup> Apesar de a CFTR parecer fundamental na regulação da produção de muco, os mecanismos que levam ao excesso de muco no epitélio das vias respiratórias não estão totalmente elucidados.<sup>10,11</sup> Estudos sugerem a participação de múltiplos fatores, como: elastase liberada por neutrófilos, aumento da expressão gênica de mucina por estímulo de um lipopolissacarídeo da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, e citocinas.<sup>12,13</sup>

As secreções retidas levam à alteração das trocas gasosas entre as cavidades paranasais e a corrente sangüínea. Ocorre aumento da pressão parcial de CO<sub>2</sub>, resultando em edema de mucosa, o que também diminui a função ciliar e propicia a colonização bacteriana.<sup>14</sup>

Defeitos na CFTR resultando em altas concentrações de sódio no muco também podem comprometer mecanismos de defesa inatos no líquido de superfície das vias aéreas. Este líquido contém fatores antimicrobianos, incluindo peptídeos antibacterianos e  $\alpha$ -defensinas 1 e 2, que destroem *Pseudomonas aeruginosa* e outros grupos bacterianos. A atividade desses peptídeos é inibida por altas concentrações de sódio, e encontra-se muito reduzida em culturas de células epiteliais de pacientes com FC. Esta atividade volta ao normal quando se diminui a concentração de sal do meio *in vitro*, sugerindo que os com-

ponentes do sistema de defesa são normais, porém não funcionam adequadamente em concentrações altas de cloreto de sódio.<sup>15</sup>

Evidências recentes sugerem uma interação alterada entre as células epiteliais das vias aéreas e bactérias devido à disfunção da CFTR. O receptor responsável pela ligação de *Pseudomonas aeruginosa* reconhece e liga-se ao glicolípido presente na superfície celular asialo gangliosídeo M1, cuja expressão está aumentada na FC pela disfunção da CFTR.<sup>16</sup> Além disso, foi demonstrado que células expressando o alelo delta-F508 da CFTR são deficientes na captura de bactérias.<sup>17</sup> Uma vez estabelecida, a infecção pela *Pseudomonas aeruginosa* é crítica na progressão da doença pulmonar na maioria dos pacientes com FC.

A bactéria persiste nas vias aéreas apesar de uma forte resposta inflamatória, refletida pela formação de anticorpos contra vários antígenos da bactéria e formação de complexos imunes. A mudança de fenótipo pela *Pseudomonas aeruginosa* para crescimento mucóide em macrocolônias, que inibem a fagocitose, é tido como o principal mecanismo de persistência da infecção. O exopolissacarídeo altamente antigênico produzido pela bactéria leva à formação de imunocomplexos *in situ*, estimulando a resposta inflamatória. Esta resposta impede que a infecção se torne sistêmica, mas falha em erradicá-la das vias aéreas, causando dano irreversível às vias aéreas e parênquima pulmonar.<sup>4</sup>

Sobol e colaboradores observaram que em indivíduos com FC e RC a resposta inflamatória nasal ocorre de maneira distinta do que em pessoas sem a doença.<sup>18</sup> O perfil inflamatório da RC em pacientes sem FC parece ser mediado por um infiltrado eosinofílico na presença de citocinas produzidas por células Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10). Nos pacientes com mucoviscidose e RC, a mucosa nasal exibe uma infiltração de neutrófilos e macrófagos, altas concentrações de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleucina-8 (IL-8). Em contraste, é pobre em eosinófilos, células Th-2 e IL-10. Este padrão inflamatório é consistente com o que ocorre no pulmão na FC.

Estudos mostram que há concentração elevada de neutrófilos e IL-8 no lavado broncoalveolar (LBA) e escarro de pacientes com mucoviscidose quando comparados a controles.<sup>12-16</sup> A IL-8 exerce um potente estímulo quimiotático, sendo crucial no desenvolvimento do infiltrado neutrofílico característico encontrado no pulmão dos portadores de FC.<sup>12</sup> A IL-10 é uma citocina com atividade antiinflamatória significativa em

pulmões normais, e atua suprimindo a produção de IL-8.<sup>17</sup> A relativa ausência de IL-10 no pulmão afetado pela FC parece exercer um importante papel na patogênese desta doença, de maneira que a atividade da IL-8 não encontra resistência.

Noah et al., em um estudo que pesquisou a resposta inflamatória nasal de pacientes com FC sem doença nasossinusal, não encontrou predominância de neutrófilos ou níveis elevados de IL-6, IL-8 ou IL-10 em comparação a controles saudáveis.<sup>25</sup> Em outra pesquisa, o mesmo autor não observou diferença na expressão de IL-8 em cultura de células nasais epiteliais de pacientes com e sem FC quando estimuladas com fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF - *tumoral necrosis factor*) ou vírus sincicial respiratório. Danel et al observaram resultados semelhantes em biópsias nasais de adultos com FC, também em pacientes sem doença nasossinusal.<sup>26</sup>

O padrão inflamatório observado por Sobol e colaboradores na mucosa nasal de portadores de FC com RC pode explicar a pobre resposta ao tratamento com corticóide nasal tópico neste grupo, quando comparados a pacientes com RC sem FC.<sup>18</sup> A ação do corticóide nasal tópico parece diminuir a concentração de citocinas do tipo Th-2 e aumentar a concentração de citocinas Th-1, particularmente IFN- $\gamma$  e IL-12, o que leva à supressão da transcrição de IL-4.<sup>27-31</sup> A predominância de neutrófilos e a relativa ausência de citocinas Th-2 nas VAS de indivíduos com mucoviscidose e RC fazem com que seja questionável o uso deste tipo de medicação nesses pacientes.<sup>18</sup>

Todas essas alterações traduzem-se clinicamente principalmente na forma de polipose nasal e rinosinusite. A polipose nasal e a rinosinusite causam morbidade significativa, incluindo obstrução nasal, rinorréia e anosmia. Deformidade da parede lateral do nariz e desvio do septo podem exacerbar a obstrução nasal. Infecção geralmente é caracterizada por dor em forma de cefaléia e pressão facial. A prevalência de doença nasossinusal em indivíduos com FC aproxima-se de 100%, sendo descrita incidência de polipose nasal de 6 a 48%. Os pólipos geralmente desenvolvem-se após os 5 e antes dos 20 anos de idade.<sup>14</sup> Contudo, não estão claros os mecanismos pelos quais alguns indivíduos formam pólipos e outros não. Os pólipos de portadores de FC diferem histologicamente daqueles vistos em pacientes atópicos. Possuem membrana basal fina, não apresentam hialinização submucosa e ocorre presença abundante de mucina ácida nas

glândulas mucosas. Também ocorre um infiltrado celular principalmente neutrofílico, mas também podem ser observados linfócitos e plasmócitos. Eosinófilos são observados em pequeno número.<sup>38</sup> Enquanto isso, nos pólipos de pacientes atópicos, encontra-se membranas basais espessas, infiltração eosinofílica e mucina neutra.<sup>14</sup>

Os pólipos nasais parecem ser a manifestação clínica de um processo inflamatório caracterizado por edema do estroma e um infiltrado celular variável. Apesar de muitos aspectos deste processo já terem sido identificados, a causa inicial permanece desconhecida, e na verdade não se sabe se o fator desencadeante é o mesmo nas várias situações. Vários tipos de mediadores inflamatórios, fatores de crescimento e moléculas de adesão foram identificadas em pólipos nasais: histamina, IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , RANTES, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, fator de crescimento básico de fibroblastos, fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento-1 semelhante à insulina, fatores de crescimento transformadores alfa-1 e beta-1, fator de crescimento derivado dos queratinócitos, molécula de adesão vascular-1, molécula de adesão intercelular-1, p-selectina e e-selectina.<sup>32</sup>

A grande quantidade de líquido extracelular presente nos pólipos poderia sugerir alteração na regulação de líquidos e transporte de eletrólitos. Isto poderia ser causado pelos vários mediadores inflamatórios presentes nos pólipos que levam ao aumento da permeabilidade vascular, particularmente histamina. O fator de crescimento vascular endotelial é um potente mediador da angiogênese e da permeabilidade vascular, e esta proteína é expressa nos pólipos nasais numa concentração muito maior em relação à mucosa circunjacente.<sup>33,34</sup> A proteína CFTR tem um papel crucial na homeostase dos líquidos nas vias aéreas, e é geneticamente alterada nos pacientes com FC. A CFTR também está posicionada de maneira anômala nos pólipos de pacientes sem FC, mas o significado disso ainda não está claro, e pode simplesmente ocorrer devido à inflamação crônica.<sup>35</sup>

## TRATAMENTO CLÍNICO DA DOENÇA NASOSSINUSAL

O tratamento clínico da doença nasossinusal ocorre em conjunto com o manejo da doença pulmonar. Consiste em drogas antiinflamatórias, antibióticos e medicações de uso tópico.

Medicação antiinflamatória inclui os corticóides tópicos, administrados sob forma de *spray* nasal, que diminuem o tamanho e os sintomas nasais associados aos pólipos.<sup>36</sup> Corticoterapia sistêmica é eficaz no manejo da polipose nasal no sentido de diminuição dos pólipos, mas seu uso é restrito a pequenos cursos de tratamento devido a seus efeitos adversos sistêmicos.<sup>32</sup>

Estudos recentes demonstraram melhora na doença pulmonar e na RC em pacientes com FC que utilizaram macrolídeos, devido às suas propriedades antiinflamatórias.<sup>37</sup> Foi demonstrado que os macrolídeos diminuem o tamanho dos pólipos nasais, sendo esta redução proporcional à redução dos níveis de IL-8 medida por lavado nasal durante o tratamento com este tipo de medicação.<sup>38</sup>

Antimicrobianos fazem parte do manejo da RC na FC, e geralmente são dirigidos a microorganismos comumente presentes nas vias aéreas desses pacientes, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Cultura de escarro bem como cultura de material obtido por via endoscópica do meato médio podem ser utilizadas para guiar a terapia. Drogas comumente utilizadas incluem aminoglicosídeos e quinolonas, apesar de esta última não ser aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) americano para uso na população pediátrica.<sup>39</sup> Outros antibióticos utilizados incluem piperacilina, ceftazidime, imipenem e vancomicina. Contudo, a infecção por *Pseudomonas* na FC ocorre como um biofilme, no qual a bactéria torna-se muito mais resistente, e quanto mais antigo este biofilme, maior sua resistência. Estratégias de tratamento atuais incluem tentativas de prevenir ou retardar a instalação desse biofilme, bem como de suprimir o número e a atividade da *Pseudomonas aeruginosa* pelo uso regular de terapia antibiótica agressiva.<sup>40</sup>

Tratamento tópico com instilação de soluções salinas é usado com frequência para higiene nasal. Soluções salinas hipertônicas são recomendadas para ajudar na redução da congestão osmótica da mucosa nasal. O uso de antibióticos pela via tópica, como a tobramicina em solução salina, não se mostrou efetivo.<sup>41</sup>

A dornase-alfa, ou desoxirribonuclease humana recombinante, é outra medicação tópica, administrada via nebulização, que tem sido utilizada em indivíduos com FC com resultados promissores. O DNA extracelular liberado por leucócitos durante o processo inflamatório na FC contribui para o aumento da viscosidade do

mucos e diminuição da atividade mucociliar, fato que é inibido pela dornase-alfa. Nas vias aéreas inferiores, ocorre melhora dos parâmetros de provas de função pulmonar. Nas VAS, apesar de existirem poucos estudos, também há indícios de uma possível melhora da doença nasossinusal. Em pacientes com FC e RC que utilizaram dornase-alfa no pós-operatório de cirurgia endonasal houve menos edema de mucosa, menor recorrência de pólipos e menor necessidade de cirurgia revisional em comparação ao grupo que não utilizou a medicação.<sup>42</sup>

## TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA NASOSSINUSAL

O tratamento cirúrgico da doença nasossinusal na FC é utilizado quando ocorre falha do tratamento clínico em controlar a doença. A opção pela cirurgia deve objetivar principalmente o controle dos sintomas, já que a normalização da cavidade nasal e dos seios paranasais não parece ser uma meta atingível. Contudo, há muita controvérsia quanto as indicações, momento ideal e extensão da cirurgia. Anormalidades na tomografia computadorizada nos pacientes com mucoviscidose são muitas vezes assintomáticas. Contudo, quando a polipose nasal ou RC vier acompanhada de dor facial, cefaléia, febre, rinorréia purulenta ou exacerbações frequentes da doença pulmonar, a cirurgia se faz necessária.

A cirurgia nasal endoscópica é hoje a técnica preferida, pela excelente visualização e precisão cirúrgica que oferece.<sup>32</sup> Permite uma abordagem funcional de todas as cavidades paranasais, evitando incisões externas e proporcionando uma abordagem mais fisiológica. A extensão da cirurgia varia conforme o grau de acometimento das cavidades paranasais. Mesmo nas mãos de cirurgiões experientes, os índices de recorrência são altos, pois a cirurgia não acaba com a doença da mucosa.<sup>2</sup>

Considerações pré-operatórias especiais em pacientes com FC incluem a possibilidade de deficiências nutricionais e suas relações com a coagulação. Devido ao envolvimento hepático e à alteração da absorção de vitamina K, pode ocorrer alteração no tempo de protrombina e no de tromboplastina parcial.<sup>2</sup>

Do ponto de vista anestésico, é importante que se evitem medicações anti-sialogogas, pelo espessamento que causam em secreções já viscosas ao extremo. Quando a anestesia geral é necessária, deve-se utilizar agentes voláteis por per-

mitirem a administração de altas concentrações de oxigênio inspirado e proporcionarem broncodilatação, diminuição das doses de relaxantes musculares e redução da hiperreatividade da via aérea.<sup>43</sup>

Nas cavidades paranasais de pacientes com FC a anatomia tem algumas características específicas, com implicações cirúrgicas significativas. O desenvolvimento dessas cavidades ocorre de maneira diferente nos pacientes com FC quando comparados a controles sem doença inflamatória nasossinusal. Há uma maior incidência de hipoplasia ou aplasia de cavidades paranasais, e ocorre uma menor quantidade de variantes de pneumatização, como células de Haller ou células *agger nasi*. Os seios maxilares costumam ter suas dimensões reduzidas, o seio etmoidal anterior em geral cresce mais rápido do que o anterior, gerando inversão na relação da extensão do labirinto etmoidal, e a hipoplasia do seio frontal está freqüentemente associada à hipoplasia esfenoidal.<sup>44</sup> Abaulamento medial da parede medial do seio maxilar, bem como reabsorção do processo uncinado também ocorrem. Hipoplasia do seio maxilar está associada a aumento da órbita e a uma localização lateralizada da parede nasal lateral, fazendo com que ocorra uma maior exposição da órbita na cirurgia endoscópica funcional das cavidades paranasais. A hipoplasia das cavidades etmoidais resulta numa lâmina papirácea mais medial, também aumentando o risco de penetração na cavidade orbitária. Além disso, a fôvea etmoidal é mais baixa nas crianças com FC, aumentando a possibilidade de penetração intracraniana e fístula liquórica.<sup>45</sup> O uso de endoscópios guiados por computador pode auxiliar o cirurgião em casos complicados como estes.

Em pacientes com FC e doença pulmonar grave, quando o tratamento clínico chega ao seu limite, considera-se o transplante pulmonar. Atualmente, as taxas de sobrevivência descritas são de 70 a 80% em um ano, enquanto que em 5 anos a sobrevivência é de 30 a 45%.<sup>46</sup> O transplante não é curativo, e não tem efeito nenhum sobre as manifestações extra-pulmonares da mucoviscidose. O sucesso do transplante depende do controle da infecção após o mesmo. A infecção pós-transplante depende de dois fatores principais: grau de imunossupressão e exposição a patógenos. Desta forma, todos os pacientes com FC devem ser investigados e tratados da melhor maneira possível com relação à sinusite antes do transplante pulmonar, pois as cavidades paranasais

podem servir como reservatório de bactérias, levando à infecção pulmonar pós-operatória.<sup>47</sup> Contudo, a indicação de cirurgia das cavidades paranasais antes do transplante pulmonar é controversa. As taxas de sucesso de transplante pulmonar são semelhantes em instituições que advogam o uso profilático de cirurgia das cavidades paranasais pré-transplante pulmonar e em centros que não utilizam esta estratégia. Isto sugere que a cirurgia das cavidades paranasais pré-transplante não é o fator determinante no desfecho de pacientes com FC submetidos ao transplante pulmonar.<sup>39</sup>

Os pacientes com FC, até o momento, apresentam uma expectativa de vida relativamente reduzida, o que faz com que o alívio dos sintomas da doença nasal, mesmo que por um período curto de tempo, seja de extrema importância para a qualidade de vida do indivíduo afetado.

## CONCLUSÕES

Manifestações da FC no nariz e cavidades paranasais são extremamente comuns, ocorrendo principalmente obstrução nasal por polipose e sinusites.

O melhor entendimento da FC e sua fisiopatogenia em nível molecular resultou na melhora do manejo clínico e cirúrgico dos pacientes com mucoviscidose. A chave para o tratamento da doença nasossinusal em pacientes com FC está na compreensão de que a doença é de característica inflamatória.

Novos estudos são necessários na busca de uma compreensão maior dos mecanismos inflamatórios envolvidos na gênese da polipose nasal e RC em portadores de FC, na busca de uma melhor qualidade de vida para estes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Varlotta L. Management and care of the newly diagnosed patient with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 1998;4:311-8.
2. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11:41-4.
3. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis: state of the art. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1229-56.
4. De Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;19:333-40.
5. Stern RC, Boat TF, Wood RE, et al. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1982;136:1067-70.

6. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:547-52.
7. Jaffe BF, Strome M, Khaw KT, et al. Nasal polypectomy and sinus surgery for cystic fibrosis: a 10-year review. *Otolaryngol Clin North Am.* 1977;10:81-90.
8. Eggesbo HB, Ringetz S, Haanaes OC, et al. CT and MR imaging of the paranasal sinuses in cystic fibrosis: correlation with microbiological and histopathological results. *Acta Radiol.* 1999;40:154-62.
9. Hauber HP, Manoukian JJ, Nguyen LH, et al. Increased expression of interleukin-9, interleukin-9 receptor, and the calcium-activated chloride channel hCLCA1 in the upper airways of patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 2003;113:1037-42.
10. Morris AP. The regulation of epithelial cell cAMP - and calcium-dependent channels. *Adv Pharmacol.* 1999; 46:209-51.
11. Anderson MP, Sheppard DN, Berger HA, et al. Chloride channels in the apical membrane of normal and cystic fibrosis airway and intestinal epithelia. *Am J Physiol.* 1992;263:L1-L14.
12. Voynow JA, Rosenthal Young L, et al. Neutrophil elastase increases MUC5AC mRNA and protein expression in respiratory epithelial cells. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol).* 1999;276:L835-43.
13. Li JD, Dohrman AF, Gallup M, et al. Transcriptional activation of mucin by *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide in the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:967-72.
14. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:481-9.
15. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, et al. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell.* 1996;85:229-36.
16. Saiman L, Prince A. *Pseudomonas aeruginosa* pili bind to asialoG<sub>M1</sub> which is increased on the surface of cystic fibrosis epithelial cells. *J Clin Invest.* 1993;92:1875-80.
17. Pier GB, Grout M, Zaidi TS, et al. Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. *Science.* 1995;271:64-7.
18. Sobol S, Pota C, Manoukian, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1295-8.
19. Karpati F, Hjelte FL, Wretling B. TNF-alpha and IL-8 in consecutive sputum samples from cystic fibrosis patients during antibiotic treatment. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:75-9.
20. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;84:1045-9.
21. Osika E, Cavaillon JM, Chadelat K, et al. Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory disease. *Eur Respir J.* 1998;14: 339-6.
22. Dean TP, Dai Y, Shute JK, et al. Interleukin-8 concentrations are elevated in bronchoalveolar lavage, sputum, and sera of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1993;34:159-61.
23. Salva PS, Doyle NA, Graham L, et al. TNF- $\alpha$ , IL-8, soluble ICAM-1, and neutrophils in sputum of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:11-9.
24. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991;147:3815-22.
25. Noah TL, Black HR, Cheng PW, et al. Nasal and bronchoalveolar lavage fluid cytokines in early cystic fibrosis. *J Infect Dis.* 1997;175:638-47.
26. Danel C, Erzurum SC, McElvaney NG, et al. Quantitative assessment of epithelial and inflammatory cell populations in large airways of normals and individuals with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153:362-8.
27. Rousset F, Robert J, Andary M, et al. Shifts in interleukin-4 and interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:58-69.
28. Sornasse T, Larenas PV, Davis KA, et al. Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naive m human neonatal CD4+ T cells, analyzed at the single-cell level. *J Exp Med.* 1996;184:473-83.
29. Wright ED, Christodoulou P, Frenkiel S, et al. Expression of IL-12 (p40) and IL-12 ( $\beta$ 2) receptors in allergic rhinitis and chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:1320-5.
30. Scadding GK, Lund VJ, Jacques LA, et al. A placebo-controlled study of fluticasone propionate aqueous nasal spray and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis: efficacy in allergic and non-allergic perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1995;25:737-43.
31. Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis. *Allergy.* 1993;48:476-90.
32. Bateman ND, Colm F, Woolford TJ. Nasal polyps: still more question than answers. *J Laryngol Otol.* 2003; 11:1-9.
33. Coste A, Brugel L, Maitre B, et al. Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor. *Eur Respir J.* 2000;15:367-72.
34. Vento SI, Wolf CH, Salven PJ, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;17: 885-90.
35. Jang JY, Lee CH. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in epithelial cells of nasal polyps and postoperative polypoid mucosae. *Acta Otolaryngol.* 2001;121:93-7.
36. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, et al. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest.* 2002;121:40-7.
37. Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, et al. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis [comment]. *Lancet.* 1998;351: 420.
38. Yamada T, Fujieda S, Mori S, et al. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol.* 2000;14:143-8.
39. Hulka GF. Head and neck manifestations of cystic fibrosis and ciliary dyskinesia. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1333-41.
40. Hoiby N. New antimicrobials in the management of cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemoter.* 2002;49:235-8.
41. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:265-9.
42. Raynor EM, Butler A, Guill M, et al. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of

- chronic sinusitis due to cystic fibrosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126:581-3.
43. Karlet MC. An update on cystic fibrosis and implications for anesthesia. AANA J. 2000;68:141-8.
44. Brihaye PB, Jorissen M, Clement PAR. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). Acta Otorhinolaryngol Belg. 1997;51:323-37.
45. Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, et al. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. Acta Radiol. 2001;42:482-93.
46. Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 2001;85:62-6.
47. Dhong HJ, Lee JC, Ryu JS, et al. Rhinosinusitis in transplant patients. Clin Otolaryngol. 2001;26:329-33.

**Endereço para correspondência:**

CARINE PETRY  
Quadra 3 Área 1 - B. Sobradinho  
CEP 73005-080, Brasília, DF, Brasil  
Fone: (61) 3034-4242 - Fax: (61) 30-3442  
E-mail: carinepetry@terra.com.br