



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

CAMILA SÁ DE MELO CAMPOS

**Avaliação da incidência e evolução das manifestações de
doenças nasais em pacientes portadores de fibrose cística**

**Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Medicina.**

**Orientador: Professor Doutor José Vicente Tagliarini
Coorientadora: Professora Adjunta Silke Anna Theresa Weber**

**Botucatu
2018**

CAMILA SÁ DE MELO CAMPOS

**Avaliação da incidência e evolução das manifestações de
doenças nasais em pacientes portadores de fibrose cística**

**Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Medicina.**

**Orientador: Professor Doutor José Vicente Tagliarini
Coorientadora: Professora Adjunta Silke Anna Theresa Weber**

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Campos, Camila Sá de Melo.

Avaliação da incidência e evolução das manifestações de
doenças nasais em pacientes portadores de fibrose cística
/ Camila Sá de Melo Campos. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: José Vicente Tagliarini

Coorientador: Silke Anna Theresa Weber

Capes: 40102025

1. Nariz - Doenças. 2. Fibrose cística. 3. Obstrução
nasal. 4. Sinusite.

Palavras-chave: Fibrose Cística; Obstrução nasal;
Sinusite.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sem Ele nada seria possível.

Agradecimento especial ao meu orientador Professor Doutor José Vicente Tagliarini e a minha coorientadora Professora Adjunta Silke Anna Theresa Weber pela ajuda na elaboração do presente trabalho.

A minha mãe Pollyanna de Sá Lopes e a meu pai Joel Campos Neto, por todo amparo na minha formação.

Ao Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

RESUMO

CAMPOS, C. S. M. 2018. **Avaliação da incidência e evolução das manifestações das doenças nasais em pacientes portadores de fibrose cística.** 2018. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2018.

Introdução: A fibrose cística é uma doença originada da mutação do gene responsável pela codificação da proteína CFTR. A ausência ou defeito dessa proteína leva a um transporte irregular de sal e água em células mucosas respiratórias e de glândulas exócrinas podendo resultar em diversas manifestações clínicas. As alterações otorrinolaringológicas frequentes são rinossinusite crônica e polipose nasal. **Objetivo:** Avaliar a incidência e a evolução de doenças nasais em pacientes portadores de fibrose cística com exame videonasolaringoscópico documentado em prontuário do período de agosto de 2015 a agosto de 2017. **Casística e Métodos:** Realizou-se a coleta de dados de 65 pacientes acompanhados no ambulatório de fibrose cística do Hospital das Clínicas de Botucatu. Foram incluídos os pacientes que possuíam exames videonasolaringoscópicos realizados durante o período de acompanhamento e que concordaram em participar do estudo. Realizou-se um estudo de coorte com avaliação dos dados epidemiológicos, presença de comorbidades, achados nos exames videonasolaringoscópicos, positividade de cultura de orofaringe e resposta ao tratamento clínico. **Resultados:** Foram analisados 51 pacientes. A mutação delta F508 esteve presente em 20 pacientes. As comorbidades avaliadas foram: bronquiectasias (n= 39), pneumonia (n= 29), íleo meconial ao nascimento (n=9), hepatopatia (n= 22) e insuficiência pancreática (n= 32). Nos exames videonasolaringoscópicos encontramos: 19 pacientes com pólipos nasais (37,2%), destes, treze tiveram resposta positiva com o tratamento com corticoide tópico nasal. Doze pacientes possuíam hipertrofia adenoideana (23,5%), oito pacientes tinham secreção purulenta em cavidades nasais (15,7%), 40 pacientes possuíam alteração na mucosa nasal. O microorganismo mais frequente nas culturas de orofaringe foi a *Pseudomonas aeruginosa* (72,5%). Não encontramos relação entre a presença de pólipos nasais e complicações pulmonares; entre a positividade da cultura de orofaringe para *Pseudomonas aeruginosa* e presença de pólipos nasais; e entre as complicações pulmonares e a positividade de cultura de orofaringe para *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusão:** A incidência de polipose nasal observada neste estudo foi de 37,2%. O exame videonasolaringoscópico permite a detecção precoce da polipose nasal nesta população.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Obstrução Nasal. Sinusite.

ABSTRACT

CAMPOS, C.S.M. 2018. **Evaluation of the incidence and evolution of the manifestations of nasal diseases in patients with cystic fibrosis.** 2018. Thesis (Master) – Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2018.

Introduction: Cystic fibrosis is a disease originated from the mutation of the gene responsible for the coding of the CFTR protein. The absence or defect of this protein leads to an irregular transport of salt and water in respiratory mucous cells and exocrine glands, resulting in several clinical manifestations. Frequent otorhinolaryngological changes are chronic rhinosinusitis and nasal polyps. **Objective:** To evaluate the incidence and evolution of nasal diseases in patients with cystic fibrosis with a videonasolaryngoscopic exam documented in medical records from August 2015 to August 2017. **Casuistry and Methods:** Data were collected from 65 patients followed in the cystic fibrosis outpatient clinic Botucatu Medical School. Patients who had videonasolaryngoscopic examinations performed during the follow-up period and who agreed to participate in the study were included. A cohort study was conducted with epidemiological data, presence of comorbidities, findings in videonasolaryngoscopic examinations, oropharyngeal culture positivity and response to clinical treatment. **Results:** Fifty-one patients were analyzed. The delta F508 mutation was present in 20 patients. The comorbidities evaluated were: bronchiectasis (n = 39), pneumonia (n = 29), meconium ileus at birth (n = 9), liver disease (n = 22) and pancreatic insufficiency (N=32) . In the videonasolaryngoscopic exams we found: 19 patients with nasal polyps (37.2%), of whom thirteen had a positive response to nasal topical corticosteroid treatment. Twelve patients had adenoid hypertrophy (23.5%), eight patients had purulent secretion in nasal cavities (15.7%), and 40 patients had alterations in the nasal mucosa. The most frequent microorganism in oropharynx cultures was *Pseudomonas aeruginosa* (72.5%). We did not find a relation between the presence of nasal polyps and pulmonary complications; between the positivity of the oropharynx culture for *Pseudomonas aeruginosa* and the presence of nasal polyps; and between pulmonary complications and the positivity of oropharynx culture for *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusion:** The incidence of nasal polyposis observed in this study was 37.2%. The videonasolaryngoscopic examination allows the early detection of nasal polyposis in this population.

Key words: Cystic fibrosis. Nasal obstruction. Sinusitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVO.....	14
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	15
3.1 Casuística.....	15
3.2 Métodos.....	15
3.3 Análise Estatística.....	16
4 RESULTADOS.....	17
4 DISCUSSÃO.....	22
6 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32
ANEXO A: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos pacientes segundo faixa etária e sexo.....	17
Figura 2 - Distribuição dos pacientes segundo comorbidades.....	18
Figura 3 - Distribuição dos pacientes conforme achados nos exames videonasolaringoscópicos.....	18
Figura 4 - Percentual de positividade de cultura de orofaringe por microorganismo	19
Figura 5 - Evolução dos pólipos nasais ao tratamento com corticoide tópico.....	20
Figura 6 - Distribuição dos pacientes com polipose nasal por faixa etária.....	20
Figura 7 - Pólipo nasal grau I CM: Corneto médio P: Pólipo.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de frequências (número e porcentagem) dos pacientes segundo presença de pólipos e complicações pulmonares.....	20
Tabela 2 - Distribuição de frequências (número e porcentagem) dos pacientes segundo positividade de cultura de orofaringe para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e presença de pólipos.....	21
Tabela 3 - Distribuição de frequências (número e porcentagem) dos pacientes segundo positividade de cultura para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e complicações pulmonares.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>CFTR</i>	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein
EVL	Exame de videonasolaringoscopia
FC	Fibrose cística
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
PN	Polipose nasal
RSC	Rinossinusite crônica
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VAS	Vias aéreas superiores

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum nos caucasianos, com uma incidência de 1:3.000 nessa população¹, ocorre em 1 para cada 2.000 a 2.500 nascidos vivos na Europa², nos Estados Unidos aproximadamente 30.000 pessoas são acometidas, sendo menos frequente na África e Ásia, com 1:15.300 e 1:32.100 nascidos vivos, respectivamente³.

No Brasil, estudos revelaram uma incidência de 1:9.500 nascidos vivos no Paraná, 1:8.700 em Santa Catarina, 1:10.000 em Minas Gerais e 1:6.000 em São Paulo^{6,7,9}.

Trata-se de uma mutação 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^{3,4}. A CFTR atua como um canal de cloro regulado por adenosina monofosfato na membrana apical das células epiteliais⁵. 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 fluidos 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 inferiores⁴.

A variabilidade das manifestações clínicas (fenótipos distintos) depende parcialmente do genótipo, e resulta dos fenômenos obstrutivos, caracterizando a fibrose cística: doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, insuficiência pancreática e má absorção resultando em desnutrição secundária, concentrações aumentadas de sódio e cloro no suor e infertilidade masculina na idade adulta⁹. Pacientes homocigotos para a mutação delta F508 possuem doença sinusal mais severa, maior frequência de polipose nasal (PN), risco relativo maior para cirurgia sinusal e seios maxilar, frontal e esfenóide menos desenvolvidos que os pacientes com outras mutações¹¹.

A mutação na proteína CFTR é dividida em seis categorias: 1) Defeito na síntese da proteína CFTR, 2) falência no processamento intracelular e transporte de CFTR, 3) transporte intracelular normal com desregulação na membrana celular, 4) expressão normal na membrana celular com alteração na estrutura do canal iônico, 5) síntese diminuída, 6) Instabilidade da proteína CFTR na superfície celular. As classes 1 a 3 estão associadas à doença mais severa¹².

A suspeita clínica da Fibrose Cística inicia-se na triagem neonatal, sendo confirmada pela presença de duas mutações no gene da FC no teste genético e/ou dois testes do suor positivos (> 60 mmol/L)^{3, 12}.

As manifestações otorrinolaringológicas da fibrose cística mais frequentes são rinossinusite crônica e polipose nasal (PN). A presença de alterações nos seios paranasais é observada em 100% dos pacientes. Os sintomas incluem obstrução nasal, rinorréia, tosse, cefaleia, dor facial e gotejamento nasal posterior. Podem ser encontradas granulações linfóides na parede posterior da faringe e hipertrofia adenoideana. A faixa etária de maior ocorrência de sintomas nasossinusais está entre cinco e 14 anos, sendo as queixas pouco frequentes nessa população. Isto pode ser consequente à cronicidade dos sintomas ou devido ao fato dos sintomas nasossinusais serem menos significativos do que os pulmonares e gastrointestinais^{11, 12}.

A prevalência relatada de PN em pacientes portadores de FC varia de 7 a 43%. Esta discrepância pode ser explicada por diferenças nas populações estudadas e métodos de diagnósticos utilizados. Relatos iniciais da prevalência de polipose variavam entre 6.7 a 26.7%, porém o diagnóstico era realizado apenas com o exame físico das fossas nasais. Na maioria das vezes os pólipos nasais na fibrose cística são pequenos e mais de 60% não ultrapassam o meato médio, a endoscopia aumenta significativamente a detecção destes pólipos de 33 a 56,5%¹¹.

Alterações anatômicas nasossinusais são comuns em pacientes com FC. Muitos fatores contribuem para a hipoplasia sinusal, incluindo desordens do crescimento secundárias às infecções crônicas e inflamação precoce ou mudanças no crescimento e embriogênese, causadas por mutação genética. Ocorre erosão da parede nasal lateral devido à osteíte e pressão exercida por pólipos ou muco espesso na parede medial do seio, levando à formação de "pseudomucocele"¹³.

As imagens dos seios paranasais de paciente com fibrose cística revelam características específicas, tais como hipoplasia de seios frontais e esfenoidais,

desmineralização do processo uncinado e abaulamento medial da parede nasal lateral. Na maioria dos pacientes com FC as imagens tomográficas mostram opacificação dos seios paranasais após 8 meses de vida. *Agger nasi* e células de *Haller* raramente estão presentes nestes pacientes. O seio maxilar geralmente possui seu tamanho reduzido, o etmoide posterior cresce mais rapidamente que o etmoide anterior causando inversão na relação do labirinto etmoide. A agenesia do seio frontal e opacificação maxiloetmoidal maior que 75% tem sido propostas como critério patognomônico de fibrose cística¹³.

As bactérias mais encontradas nos portadores de FC são *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. A presença de colonização, nestes pacientes, por *Pseudomonas aeruginosa* justifica-se pelos seguintes fatores: liberação de homolisina e piocianina pela bactéria que reduzem o batimento ciliar, contribuição na produção excessiva de muco por estímulo na expressão gênica de mucina através de um lipopolissacarídeo da *Pseudomonas aeruginosa*, comprometimento de fatores antimicrobianos (peptídeos e α -defensinas) devido às elevadas concentrações de sódio no muco⁴.

O modelo de via aérea unificada descreve as vias aéreas superiores e inferiores como uma única unidade funcional e bidirecional na FC, de forma que os processos infecciosos e inflamatórios das vias aéreas superiores afetam as vias aéreas inferiores e vice-versa¹⁴. Segundo Feuillet-Fiex *et al.*¹⁵, os pólipos estão presentes em dois terços desses pacientes e dificultam o controle da RSC e segundo Chaaban *et al.*¹⁶, apenas 20% dos portadores de fibrose cística reportam sintomas relacionados à RSC (cefaléia, dor facial, congestão, obstrução, hipo/anosmia, secreção posterior).

Devido à escassa sintomatologia nasossinusal e diversidade das alterações nasais nos portadores de FC, além do conceito de via aérea unida, importantes nos quadros de exacerbações pulmonares, e achados controversos na literatura, acreditamos que novos estudos são necessários para avaliar a incidência e evolução de manifestações nasais nestes pacientes.

2 OBJETIVO

Avaliar a incidência e evolução das manifestações das doenças nasais nos pacientes com diagnóstico de fibrose cística acompanhados no ambulatório de Pneumopediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, que possuem exames videonasolaringoscópicos documentados até agosto de 2017.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Este projeto de pesquisa foi submetido à plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) /UNESP (CAAE 56820516.8.0000.5411).

Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes acompanhados no ambulatório de fibrose cística do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), independente da idade ou sexo. Coletou-se termos de consentimento livre e esclarecido assinado por responsáveis para os pacientes menores de 18 anos; termo de assentimento livre e esclarecido para os pacientes entre 11 anos e 17 anos, 11 meses e 29 dias; e termos de consentimento livre e esclarecido assinados pelo próprio paciente para aqueles a partir de 18 anos de idade.

Excluíram-se os pacientes que não realizaram nenhum exame de videonasofaringoscopia (EVL), não tendo estes pacientes nenhum prejuízo ou implicação no seguimento ambulatorial.

3.2 Métodos

Realizou-se um estudo de coorte através da coleta de dados tanto de prontuários eletrônicos pelo sistema MV, como prontuários tradicionais. Os pacientes com registro hospitalar abaixo do número 700.000 tiveram seus prontuários analisados mediante requisição na seção de arquivos e dados médicos do HCFMB, sendo o acesso a estes prontuários exclusivamente no departamento de gestão de atividades acadêmicas.

Os pacientes com registro hospitalar acima de 700.000 tiveram a análise dos prontuários realizada exclusivamente pelo prontuário eletrônico disponível no sistema MV.

Foram selecionados os prontuários médicos dos pacientes acompanhados no ambulatório de fibrose cística da Pneumopediatria do HCFMB que possuíam pelo menos um EVL documentado, durante o período de coleta de dados (agosto/2015 a agosto/2017). Destes prontuários foram extraídos os seguintes dados:

- Gênero;
- Idade;
- Presença de íleo meconial ao nascimento;
- Pneumonia;
- Bronquiectasias;
- Insuficiência pancreática;
- Cirurgias otorrinolaringológicas realizadas;
- Resultados das culturas de orofaringe;
- Resultados dos testes genéticos para identificação da mutação característica de fibrose cística;
- Descrição dos EVLs (pólipo, adenoide, secreção, alteração mucosa)

A coleta da descrição dos EVLs foi possibilitada devido à rotina de realização anual deste exame nos pacientes portadores de fibrose cística. Nos pacientes em que observou-se PN foi instituído tratamento tópico com corticoide nasal e reavaliação com EVL após 6 meses do tratamento clínico.

Os exames foram realizados com anestesia tópica das fossas nasais com lidocaína gel. Em crianças menores utilizou-se o nasofibroscópio flexível (Karl Storz diâmetro 3.4mm ou Olympus typ P4 3.4mm), e em crianças maiores e adultos o endoscópio nasal rígido (Karl Storz 30°, diâmetro de 2.4 ou 4 mm) ou o nasofibroscópio flexível (Olympus typ T3 4.8mm).

3.3 Análise Estatística

Os dados coletados foram registrados em planilhas do programa Excel 2013 e submetidos à análise estatística. Para estudo da associação entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste do qui-quadrado e para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste t de Student. O nível de significância utilizado foi de 5%.

4 RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários de 65 pacientes acompanhados no ambulatório de fibrose cística no período da coleta de dados (agosto/2015 a agosto/2017). Quatorze foram excluídos por não possuírem EVLs documentados. Analisou-se um total de 51 pacientes, que possuíam EVLs realizados entre os anos de 2005 e 2017.

O paciente mais novo tinha 3 anos e o mais velho 67 anos com a média, mediana e moda etária de 15 anos. Vinte pacientes eram do sexo feminino. Dezesete pacientes tinham entre 3 e 10 anos, vinte e dois pacientes tinham entre 11 e 20 anos, onze pacientes tinham entre 21 e 50 anos, e 1 paciente tinha acima de 50 anos. (**Figura 1**).

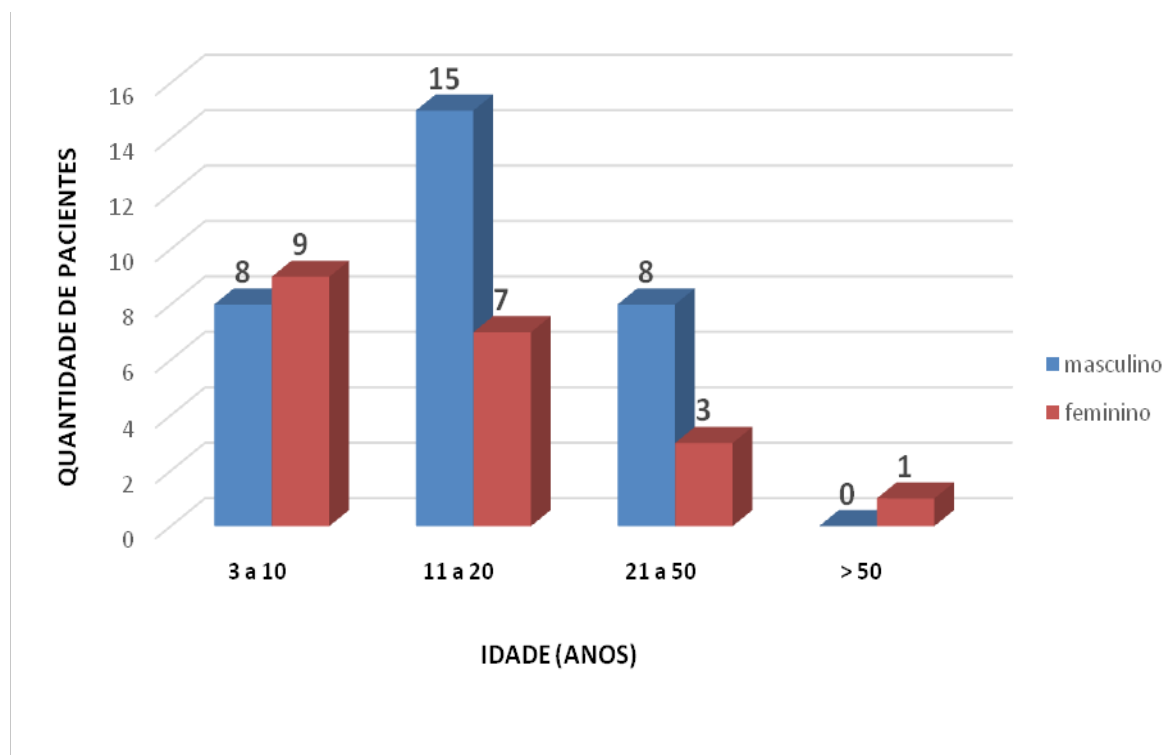


Figura 1 - Distribuição dos pacientes segundo faixa etária e sexo

Na avaliação das comorbidades, nove pacientes tiveram íleo meconial ao nascimento, 22 evoluíram com hepatopatia, 29 tiveram episódios de pneumonia, 32 possuíam insuficiência pancreática e 39 possuíam bronquiectasias. (**Figura 2**).

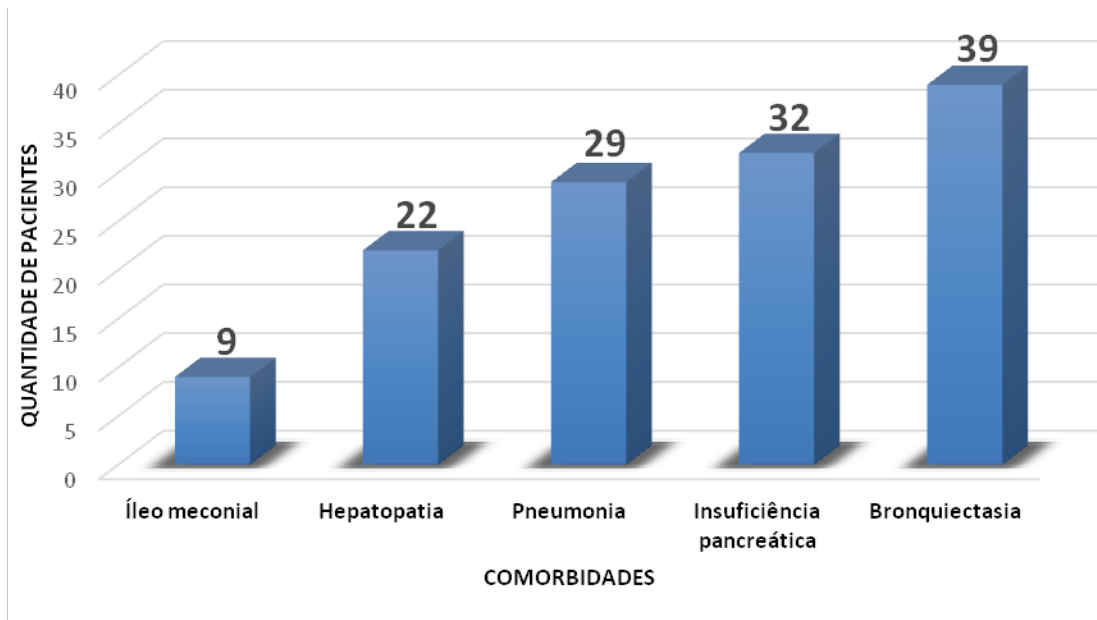


Figura 2 - Distribuição dos pacientes segundo comorbidades

Nos EVLs encontramos em 19 pacientes com pólipos nasais (37,2%), 12 pacientes apresentaram hipertrofia adenoideana (23,5%), oito pacientes tinham secreção mucopurulenta em meatos médios (15,7%), 40 pacientes possuíam alteração da mucosa nasal (congestão, palidez ou hiperemia) (**Figura 3**).

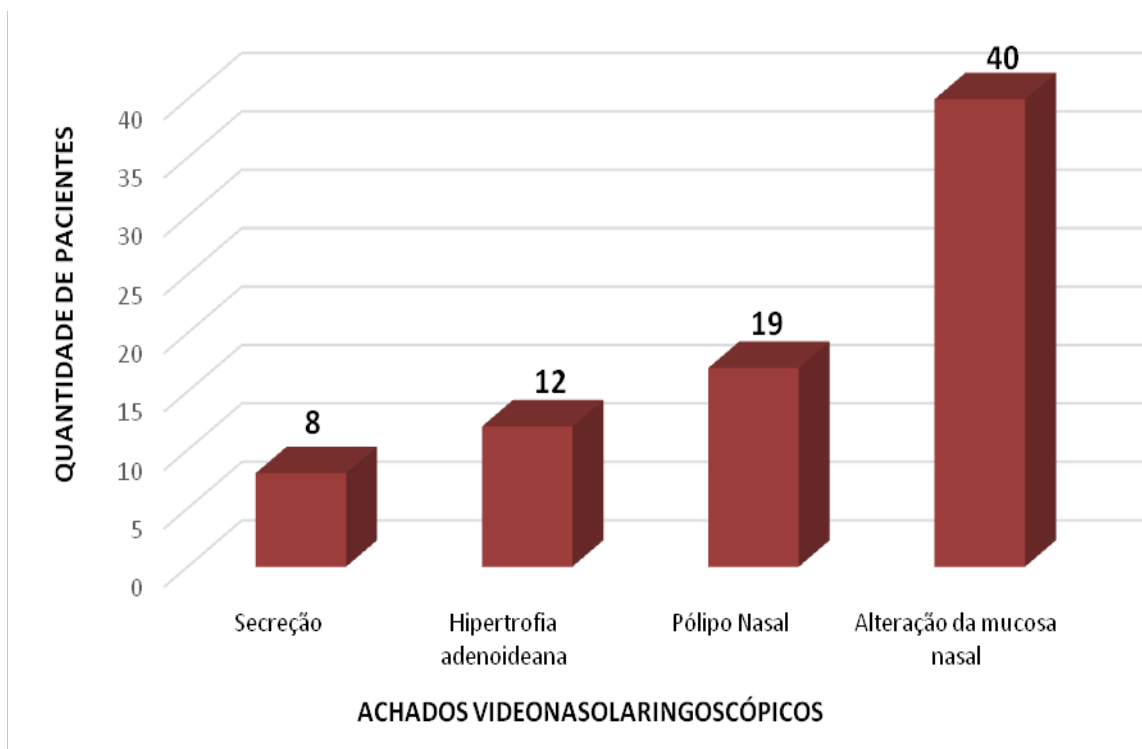


Figura 3 - Distribuição dos pacientes conforme achados nos exames videonasolaringoscópicos

Nas culturas de orofaringe 37 pacientes apresentaram colonização aguda

por *Pseudomonas aeruginosa*, nos outros quatorze pacientes foram encontrados diferentes germes, dentre eles destacam-se: *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia* e *Candida albicans* (Figura 4).

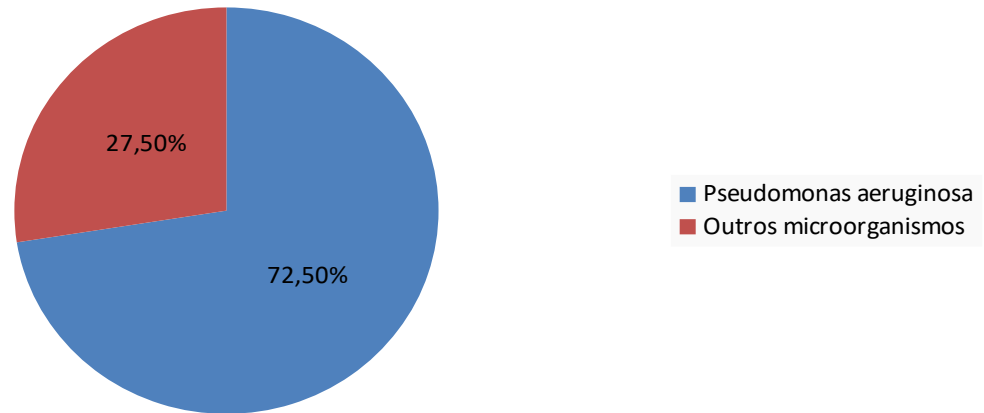


Figura 4 - Percentual de positividade de cultura de orofaringe por microorganismo

Dos 19 pacientes com pólipos nasais submetidos a tratamento com corticoide tópico nasal por 6 meses, seguido de reavaliação endoscópica, dez (52,6%) apresentaram involução completa do pólipo, três (15,7%) pacientes apresentaram regressão parcial da polipose, dois (10,5%) pacientes persistiram com a polipose em mesmo grau, um (5,8%) paciente evoluiu com aumento do pólipo de grau I para grau II e três (15,7%) pacientes não possuíam EVL de controle até o fim da coleta dos dados (Figura 5).

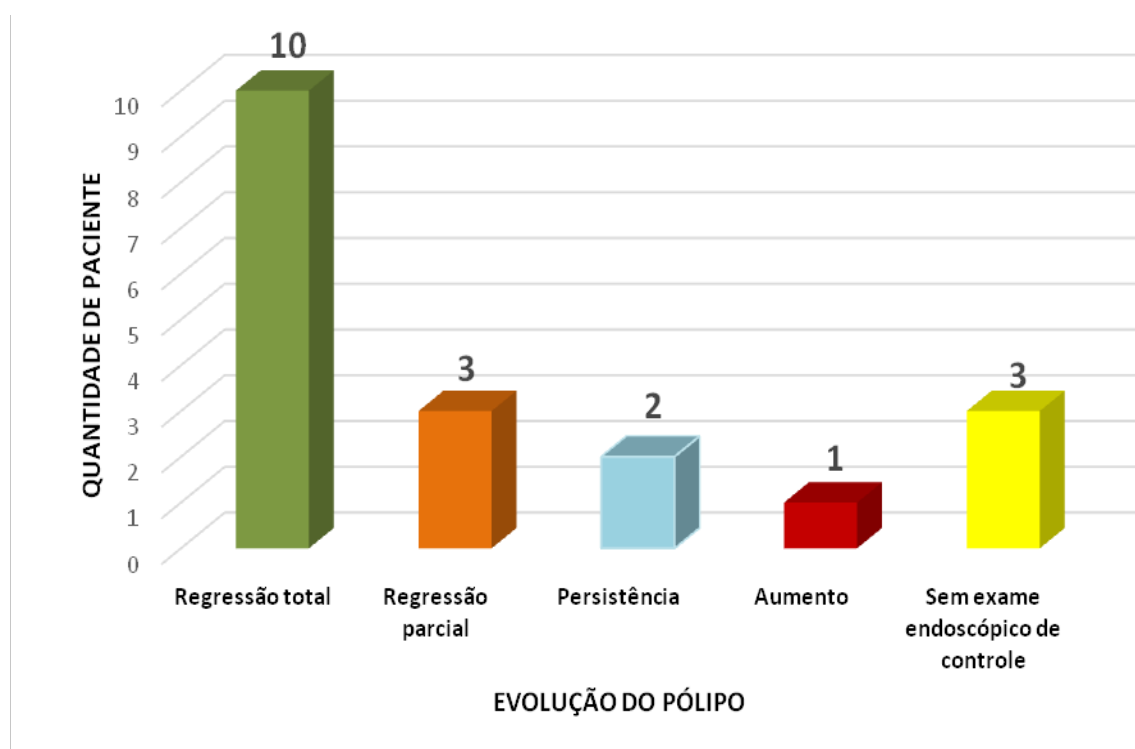


Figura 5 - Evolução dos pólipos nasais ao tratamento com corticoide tópico

Avaliando os 19 pacientes com polipose nasal, o mais novo tinha 9 anos e o mais velho 36 anos. Sete pacientes tinham entre 9 e 15 anos, dez tinham entre 16 e 25 anos, e dois tinham mais de 25 anos (**Figura 6**).

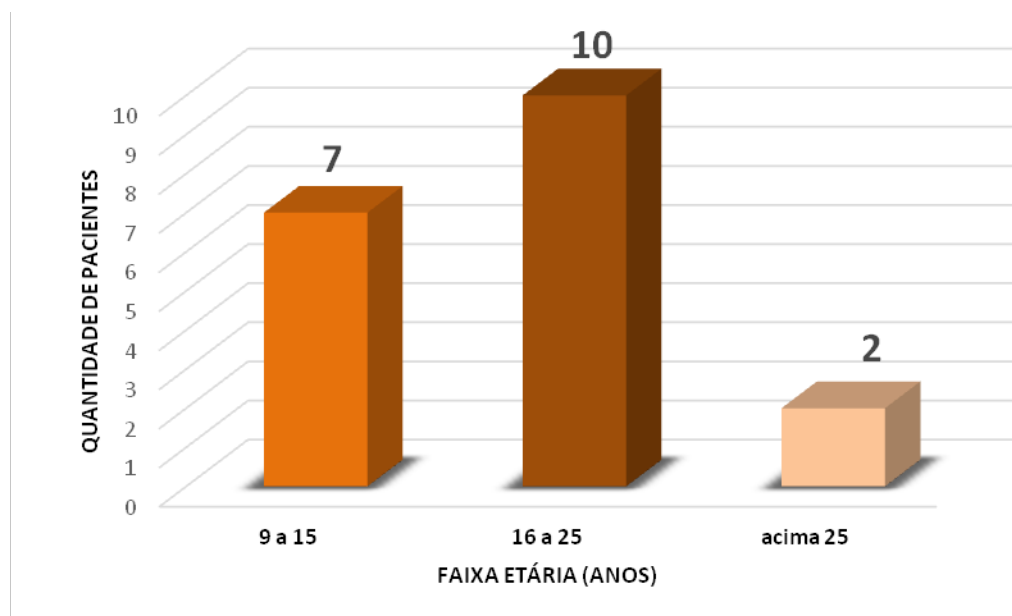


Figura 6 - Distribuição dos pacientes com polipose nasal por faixa etária

Não houve relação entre a presença de pólipos nasais e complicações pulmonares (bronquiectasia e pneumonia) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Distribuição de frequências (número e porcentagem) dos pacientes segundo presença de pólipos e complicações pulmonares

Pólipos	Complicações pulmonares		Total
	Não	Sim	
Não	5 15,6%	27 84,4%	32 100,0%
Sim	2 10,5%	17 89,5%	19 100,0%
Total	7 13,7%	44 86,3%	51 100,0%

P= 0,61

Não houve relação entre a positividade da cultura de orofaringe para *Pseudomonas aeruginosa* e a presença de pólipos nasais.

Tabela 2 - Distribuição de frequências (número e porcentagem) dos pacientes segundo positividade de cultura de orofaringe para *Pseudomonas aeruginosa* e presença de pólipos

Presença de pólipos			
Positivização de cultura	Não	Sim	Total
Não	10 71,4%	4 28,6%	14 100,0%
Sim	22 59,5%	15 40,5%	37 100,0%
Total	32 62,7%	19 37,3%	51 100,0%

P=0,43

Não houve relação entre a positividade de culturas de orofaringe por *Pseudomonas aeruginosa* e complicações pulmonares (bronquiectasias e pneumonia) (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Distribuição de frequências (número e porcentagem) dos pacientes segundo positividade de cultura para *Pseudomonas aeruginosa* e complicações pulmonares

Complicações pulmonares			
Positivização de Cultura	Não	Sim	Total
Não	2 14,3%	12 85,7%	14 100,0%
Sim	5 13,5%	32 86,5%	37 100,0%
Total	7 13,7%	44 86,3%	51 100,0%

P=0,94

4 DISCUSSÃO

A fibrose cística é a doença autossômica recessiva mais comum nos caucasianos. Ocorre devido à mutação do gene que codifica a CFTR provocando várias manifestações clínicas¹⁷. Mais de 2000 mutações no gene da CFTR já foram identificadas, muitas dessas variantes são raras e não demonstram associação com doença clínica. Entretanto 200 variantes foram comprovadamente associadas ao desenvolvimento clínico da fibrose cística¹⁸. Dos 65 pacientes acompanhados no ambulatório de FC do HCFMB, apenas 51 foram incluídos no estudo. Destes, quarenta e oito pacientes possuíam teste genético para FC documentado, sendo que 34 indivíduos apresentaram mutações genéticas patogênicas, e 14 com variantes patogênicas ausentes. Registrou-se a mutação delta F508 em 21 pacientes (41,1%), sete destas mutações ocorreram em pacientes portadores de polipose nasal (seis em homozigose, e um em heterozigose).

O achado citado acima foi compatível com os resultados de Kiranya *et al.*¹⁴, o qual descreveram a deleção da fenilalanina na posição 508 como a mutação mais comum, e semelhantes aos achados de Silva *et al.*¹⁷, que observaram a presença desta mutação em 50% dos portadores de FC. No nosso estudo detectamos predominância da mutação F 508, assim como visto nos demais estudos genéticos de portadores de FC.

Encontramos a incidência de 36,8% da mutação delta F508 nos pacientes portadores de PN, diferente dos achados descritos por Weber *et al.*^{7,29}, nesta mesma população, que não encontraram associação entre a presença de PN e o genótipo. Relacionamos esta incidência à nossa maior amostra (n=19) quando comparada à amostra de Weber *et al.*^{7,29}, que consistia de apenas nove pacientes portadores de PN, assim como, ao maior acesso desta população à realização do teste genético nos últimos anos. Kang *et al.*¹³, afirmam que pacientes homozigotos para a mutação delta F508 possuem maior risco para PN, compatível com nossos achados, onde detectamos a incidência de 31,5% da mutação delta F508 em homozigose nos portadores de PN.

Com relação às manifestações pulmonares encontramos bronquiectasias em 76,5% dos pacientes. Vinte e nove pacientes (56,9%) apresentaram pelo menos um episódio de pneumonia. Elevadas taxas de acometimento pulmonar são

detectadas em pacientes portadores de FC. O acometimento dos sistemas digestivo e respiratório pode ser observado a partir dos 6 meses de idade, com piora progressiva da função e estrutura pulmonar a cada ano de vida¹⁹.

Byrnes *et al.*²⁰, afirmam que as exacerbações pulmonares reduzem a função pulmonar e associam-se ao aumento da incidência de bronquiectasias. A elevada incidência de manifestações pulmonares também foi verificada na nossa amostra, porém apenas três pacientes (5,8%) tiveram indicação de transplante pulmonar, dado inferior ao encontrado no estudo de Dellon *et al.*²¹, em que 27 dos 210 pacientes avaliados (12,8%) tiveram indicação de transplante pulmonar.

Acreditamos que o seguimento médico especializado com equipe multidisciplinar, associado à intervenção terapêutica precoce, tais como, lavagem nasal com solução salina, antibioticoterapia, suporte nutricional, fisioterapia respiratória e orientação psicológica para melhor adesão ao tratamento, possibilitaram a redução da frequência de infecções pulmonares.

Detectamos insuficiência pancreática em 32 pacientes (62,7%), este achado foi inferior ao encontrado na população geral portadora de FC em que 85% apresentam insuficiência pancreática precoce. Mesmo com este índice inferior acreditamos ser válido o diagnóstico e controle precoce das manifestações do trato digestivo, visto que estas associam-se a piores manifestações respiratórias e vice-versa, assim como ao aumento da taxa de risco de infecção respiratória por *Pseudomonas aeruginosa* e piora pulmonar radiológica^{19, 22}.

Nove pacientes apresentaram íleo meconial ao nascimento (17,6%), este achado foi compatível com os dados da literatura que afirmam que mais de 10% dos recém-nascidos diagnosticados com FC apresentam íleo meconial e obstrução intestinal^{16, 23}. VanDevanter *et al.*¹⁹, descreveram que a presença do íleo meconial associa-se a piora dos resultados espirométricos a partir dos 11 anos de idade, demonstrando relação entre as morbidades digestivas e pulmonares e a necessidade de atentarmos para as manifestações gastrointestinais nesta população desde o nascimento^{19, 24}.

Em nosso estudo 22 pacientes possuíam hepatopatia (43,1%), similar ao encontrado por Dubiel *et al.*²⁴, onde cerca de 30% dos pacientes portadores de FC são acometidos por doença hepática.

Analizamos todos os EVLs realizado entre 2005 e 2017 nos pacientes acompanhados no ambulatório de FC e contabilizamos os principais achados:

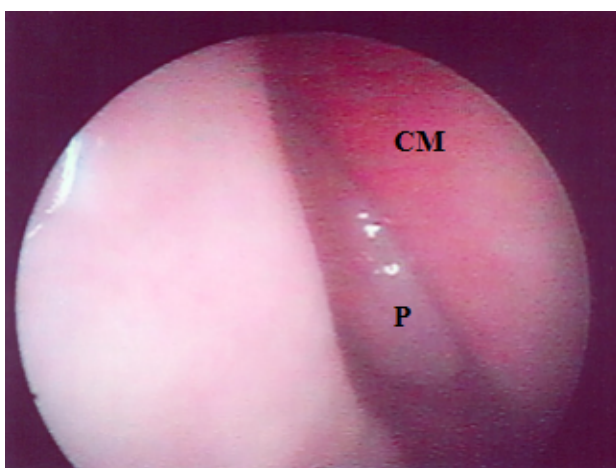
secreção purulenta, alteração da mucosa nasal (congestão, palidez ou hiperemia) e presença de polipose nasal. A secreção purulenta esteve presente em 8 pacientes (15,7%), diferente do encontrado na literatura, onde cerca de um terço (33%) dos pacientes com FC apresentam esta manifestação¹¹. Atribui-se a menor incidência nos pacientes analisados ao exame nasal rotineiro com orientação de lavagem nasal, uso de corticoide tópico precoce quando visualizado alterações nasais e reavaliações periódicas. Alterações da mucosa nasal (congestão, palidez ou hiperemia) foram observadas em 40 pacientes (78,4%), similar aos dados de Hadfield *et al.*²⁵, que descreveram o edema da mucosa nasal como o achado endoscópico mais comum, e aos resultados de Robertson *et al.*¹², que observaram congestão dos cornetos em 88% dos pacientes avaliados¹. Acreditamos que esta elevada detecção de alterações mucosa seja possível devido à realização rotineira dos EVLs, possibilitando o controle precoce das manifestações nasais.

Encontramos pólipos nasais em 19 do total de 51 pacientes, revelando uma incidência de 37,2% de polipose nasal nesta população. O paciente mais novo portador de PN tinha 9 anos e o mais velho 36 anos, com média etária de 17 anos, sendo a faixa etária mais acometida entre 16 e 25 anos (**Figura 6**). Este resultado foi semelhante ao encontrado por Mainz *et al.*²⁶, em que a prevalência de PN na FC raramente excede 50% da população examinada, com prevalência de 18,2% em pacientes menores de 6 anos e 44,8% em adolescentes. Nossa porcentagem de PN aproximou-se da encontrada por Hadfield *et al.*²⁵, que documentaram a prevalência de 37% de PN no exame endoscópico nasal de 211 pacientes portadores de FC. Explicamos a presença de pólipos nasais nos portadores de FC pelo aumento da viscoelasticidade e desidratação do muco nasal, ocasionados pela alteração da CFTR. Embora a ultraestrutura ciliar seja normal, a depuração mucociliar é reduzida, pois existe aumento de glândulas mucosas com maior dilatação dos ductos, produzindo o muco mais viscoelástico. Isto propicia a colonização por patógenos, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*, que através de produtos bacterianos (homolisina e piocianina) diminui o batimento ciliar, levando à cilioestase e ruptura epitelial, favorecendo a retenção de secreções com obstrução do complexo ostiomeatal, causando hipóxia e aumento da pressão parcial de CO₂ dentro dos seios paranasais. Estes fatores culminam em um círculo vicioso de edema da mucosa, redução da função ciliar e colonização bacteriana^{4, 26, 27}.

O remodelamento e a infecção crônica promovem a formação de pólipos

predominantemente neutrofílicos, em contraste com os pólipos encontrados na população geral, que são predominantemente eosinofílicos com citocinas inflamatórias mediadas por resposta celular tipo 2¹⁴. PNs em pacientes com FC possuem membrana basal fina, não apresentam hialinização submucosa e apresentam mucina ácida em excesso nas glândulas mucosas; este padrão difere dos PNs presentes em pacientes atópicos que possuem membrana basal espessa, infiltração eosinofílica e mucina neutra⁴.

Dos dezenove pacientes detectados com PN em nosso estudo 14 (73,6%) apresentaram pólipos grau I ou II (I: pequenos pólipos no meato médio/edema, II: bloqueio do meato médio)²⁸, pólipos nestas dimensões são de difícil visualização na rinoscopia anterior, sendo melhor avaliados por meio do exame endoscópico nasal. Isto é reforçado por Hadfield *et al.*²⁵, que afirmam que mais de 25% dos pólipos em portadores de FC não são detectados à visualização direta e geralmente não se estendem além do corneto médio, confirmando a importância do exame endoscópico rotineiro nestes pacientes para o diagnóstico da PN (**Figura 7**).



Fonte: Weber *et al.*²⁹

Figura 7 - Pólipo nasal grau I **CM**: Corneto médio **P**: Pólipo

Treze pacientes (68,4%) apresentaram resposta ao tratamento com corticoide tópico nasal: dez (58,8%) tiveram regressão completa e três pacientes (15,7 %) tiveram redução da polipose de grau II para grau I após 6 meses de uso de corticoide tópico nasal na reavaliação endoscópica. Três pacientes não haviam realizado o exame endoscópico de controle até a data final da coleta de dados e dois (10,5%) mantiveram os pólipos em mesmo grau, e apenas um paciente (5,8%)

teve aumento do pólipos. (**Figura 5**). Estes achados mantiveram-se próximos a coorte de 3 e 5 anos realizada nesta população por Weber *et al.*^{7, 29}, no qual 67,7% dos pacientes estudados responderam ao tratamento clínico com corticoide tópico na dose habitual²⁹.

Kiranya *et al.*¹⁴, relataram resposta satisfatória com esta medicação em um estudo em pacientes portadores de FC tratados com betametasona tópica que apresentaram redução do tamanho dos pólipos nasais quando comparados ao grupo placebo. Enfatizaram a segurança no seu uso, relatando que corticóides tópicos de baixa absorção são rotineiramente utilizados no tratamento de rinossinusite crônica em pacientes portadores ou não de FC por apresentarem propriedades anti-inflamatórias benéficas e baixas taxas de efeitos colaterais. Observamos a recorrência da PN em um paciente no segundo EVL realizado após um ano. Verificamos que os PNs em pacientes portadores de FC possuem boa resposta ao tratamento com corticoide tópico nasal, apesar do padrão neutrofílico, justificando seu uso nesta população.

Dez pacientes apresentaram PN unilateral (52,6%), valor superior ao encontrado por Weber *et al.*²⁹, que revelam acometimento da polipose unilateral em 44,4% dos pacientes avaliados, demonstrando que os EVLs aumentaram a sensibilidade na detecção da polipose nasal neste grupo de pacientes.

A intervenção cirúrgica nestes casos é reservada para pacientes com falha nas terapias conservadoras, que incluem lavagem nasal com solução salina a 0,9%, corticoide tópico nasal e antibioticoterapia. A literatura relata índice de 20-60% de abordagem cirúrgica em pacientes portadores de FC com melhora tanto endoscópica, quanto sintomática, e taxas de recorrências menores quando associa-se procedimentos mais extensos (etmoidectomia) à polipectomia^{14, 17}. Diferentemente deste índice relatado, apenas 3 pacientes (5,88%) do nosso estudo necessitaram realizar cirurgia endoscópica nasossinusal, evidenciando um maior controle da PN com a realização rotineira de EVL e tratamento clínico nesta população.

Não encontramos relação entre a presença de pólipos nasais e complicações pulmonares (bronquiectasia e pneumonia) (**Tabela 2**). Explicamos este achado pelos estudos de Robertson *et al.*¹², no qual descrevem que os pólipos representam um mecanismo de reparação proliferativa das vias aéreas e que a ausência destes em pacientes com doença mais severa pode significar a perda da capacidade de reparo normal, logo os pacientes com injúria pulmonar avançada

como bronquiectasias teriam perdido a capacidade de reparação, justificando a ausência de PNs. Entretanto, no estudo de Mainz *et al.*²⁶, os autores descrevem que a função pulmonar em pacientes com FC portadores de PN não era reduzida comparada aos pacientes que não possuíam PN, porém este mesmo estudo descreve maiores taxas de exacerbações pulmonares e hospitalizações em pacientes com FC portadores de polipose nasal. Apesar de não termos encontrado na nossa amostra correlação entre a PN e as complicações pulmonares, inferimos que os pólipos nasais podem surgir antes do agravamento pulmonar, além de contribuir com as exacerbações e hospitalizações de causas respiratórias, justificando sua detecção precoce através dos EVLs, com tratamento imediato e redução da morbimortalidade de causa pulmonar.

Encontramos colonização pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* em 37 pacientes (72,5%), equivalente aos dados de Seidler *et al.*³⁰, que detectaram o aumento da prevalência da infecção por *Pseudomonas aeruginosa* com a idade, e mais de 80% dos pacientes acima de 19 anos cronicamente infectados. Antes de atingir os pulmões este patógeno coloniza o nariz, os seios paranasais e a cavidade oral através da orofaringe³⁰.

Esta bactéria possui vários fatores que contribuem para a infecção e colonização crônicas: 1) Formação biofilme composto por exopolissacarídeos que se adere à superfície, 2) Alteração da sua morfologia para cepa mucoide (torna-se imóvel, reduz sua produção de fatores virulentos e muda sua estrutura de lipopolissacarídeo), 3) Presença de componentes de superfície: pili polar para inclusão celular, flagelos nas fases iniciais, 4) Capacidade de injetar toxinas nas células hospedeiras, 5) Sistema de sinalização célula a célula capaz de coordenar a expressão gênica, possibilitando a adaptação através de hipermutações gerando resistência bacteriana³². Estes fatores esclarecem a grande porcentagem de culturas positivas para *Pseudomonas aeruginosa* em nossa amostra e corroboram a necessidade de identificação da colonização e tratamento precoces, desta forma, impedir que esta se utilize das estratégias acima citadas, que contribuem para falha terapêutica e evolução para cronicidade com declínio da função pulmonar e morte prematura nestes pacientes^{31, 32}.

Além da *Pseudomonas aeruginosa* encontramos também colonização por outros microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus alfa hemolítico*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia*

cepacia e *Acinetobacter baumannii* nas culturas de orofaringe (**Figura 4**). Caldas *et al.*³⁵, afirmam que potenciais patógenos respiratórios como *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *H. influenza* e *P. aeruginosa* tornam-se microbiotas mais agressivos em pacientes portadores de FC, colonizando cavidade oral e orofaringe antes de penetrar na árvore bronco-pulmonar, apoiando a importância da erradicação desses germes a fim de evitar infecções pulmonares.

Não detectamos correlação entre a positividade de cultura de orofaringe para *Pseudomonas aeruginosa* e presença de pólipos (**Tabela 2**), porém Caldas *et al.*³⁵, relatam que a PN pode gerar um ambiente favorável para a colonização bacteriana. A relação entre PN e colonização por *Pseudomonas aeruginosa* também é descrita por Ewijk *et al.*³², estes afirmam que a presença desta bactéria nos seios paranasais de pacientes portadores de FC frequentemente leva a infecções agudas e crônicas, comumente complicadas por PNs. Embora nosso estudo não tenha encontrado correlação entre a presença de pólipos nasais e a cultura de orofaringe positiva para *Pseudomonas aeruginosa*, acreditamos que uma amostra maior detectaria esta relação, assim como julgamos relevante o controle da PN na redução da colonização por *Pseudomonas aeruginosa*.

Não constatamos relação entre a positividade de cultura de orofaringe para *Pseudomonas aeruginosa* e complicações pulmonares (**Tabela 3**), entretanto Ewijk *et al.*³², relatam que a colonização pulmonar crônica por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com FC está associada a redução da função pulmonar e da expectativa de vida. Tanto crianças hígdas, quanto crianças portadoras de FC adquirem colonização por *Pseudomonas aeruginosa* em quadros de infecção respiratória aguda, porém as crianças hígdas eliminam rapidamente esta bactéria, enquanto as portadoras de FC mantêm-se colonizadas e necessitam de tratamento anti-pseudomonas³².

Apesar de não termos encontrado correlação na nossa amostra entre complicações pulmonares e cultura de orofaringe positiva para *Pseudomonas aeruginosa*, e considerando o modelo de via aérea unificada, onde o principal reservatório de patógenos pulmonares é a via aérea superior, afirmamos que a identificação precoce da colonização de orofaringe por *Pseudomonas aeruginosa* com tratamento para erradicação deste patógeno impediu infecções pulmonares nos pacientes avaliados, porém precisaríamos de uma amostra maior para confirmar esta hipótese.

O modelo de via aérea unida é explicado pela íntima relação das vias aéreas superiores e inferiores. Este conceito pode ser explicado pelo sistema respiratório formando uma unidade funcional constituída pelo nariz, seios paranasais, laringe, traquéia e pulmão distal, revestido pelo mesmo epitélio colunar pseudoestratificado e ciliado, sendo submetido aos mesmos insultos inflamatórios e infecciosos. Isto sugere que nos pacientes portadores de FC os processos patológicos das vias aéreas sejam bidirecionais. Este conceito é ressaltado por vários relatos clínicos de exacerbações pulmonares após infecções nasossinusais agudas e pela presença de bactérias similares nas vias aéreas superior e inferior, por exemplo, culturas de lavado broncoalveolar e da cavidade nasal apresentam taxa de concordância de cerca de 80%, assim torna-se plausível a ideia que a cavidade nasal/paranasal se comporte como um reservatório bacteriano, deste modo em pacientes portadores de FC podem servir como fonte de transmissão de doença para as vias aéreas inferiores^{12, 14, 17}.

Levando em consideração o modelo da via aérea unificada podemos realizar uma analogia entre asma e fibrose cística. Os pacientes portadores de asma com rinosinusite crônica associada, possuem maior reatividade de suas vias respiratórias com controle clínico mais difícil. Quando estes são submetidos ao controle da rinosinusite crônica, seja cirúrgico ou medicamentoso, ocorre melhora significativa do quadro pulmonar com redução da quantidade de medicamentos no controle das crises, redução das exacerbações pulmonares e melhora da função pulmonar. Do mesmo modo o tratamento agressivo da rinosinusite crônica em pacientes portadores de FC pode resultar em melhora pulmonar^{12, 14, 17}. Este modelo de via aérea unificada reforça a necessidade de avaliação nasal periódica nestes pacientes a fim de detectar e tratar precocemente as doenças nasais, impedindo a disseminação destas para as vias aéreas inferiores, visto que a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes portadores de FC é a redução da função pulmonar e que as vias aéreas superiores destacam-se como porta de entrada e reservatório de patógenos pulmonares.

A sobrevida média dos pacientes avaliados neste estudo foi de 18,5 anos, valor inferior ao exposto por VanDevanter *et al.*¹⁹, onde referem que o desenvolvimento e uso de um arsenal de tratamento sintomático e profilático aumentaram a sobrevida de apenas alguns meses após o diagnóstico, para 38 anos de idade nos Estados Unidos, e de 34 a 44 anos no Reino Unido. Acreditamos que

essa diferença na sobrevivência no Brasil ocorra devido ao início mais recente do *screening* neonatal e melhorias na assistência e tratamento quando comparado aos países supracitados.

Na nossa casuística quatro pacientes foram a óbito (7,8%) durante o período de acompanhamento ambulatorial, todos possuíam complicações pulmonares (bronquiectasia e pneumonia), isto foi concordante com a literatura que confirma a doença pulmonar progressiva como principal causa de morbidade e mortalidade na FC. A mortalidade nesta população decorre da resposta inflamatória progressiva com remodelação tecidual, obstrução das vias aéreas e redução das taxas de fluxo expiratório, culminando com óbito por insuficiência respiratória³¹. Dos quatro pacientes que foram a óbito neste estudo, dois apresentaram PN. Mainz *et al.*²⁶, expuseram que a colonização pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* estava relacionada significativamente à PN em pacientes com FC, com sua prevalência aumentando conforme a duração da colonização pelo patógeno. As complicações pulmonares destacam-se como principal causa de morte nos portadores de FC, e a presença de pólipos nasais predispõe ao agravamento do quadro respiratório, porém mais estudos são necessários para afirmar esta última hipótese. Os pólipos nasais em pacientes portadores de FC apresentam-se em faixas etárias menores do que a população geral, sendo preditores da função pulmonar. A ausência de pólipos nasais pode significar evolução da doença com perda da capacidade de reparação proliferativa das vias aéreas, que associada à colonização bacteriana, elevam o índice de mortalidade nesta população. Deste modo consideramos relevante a avaliação endoscópica nasal periódica nestes pacientes.

6 CONCLUSÃO

O EVL detecta precocemente a PN nos pacientes portadores de FC, contribuindo para o controle clínico com redução da progressão da doença nasal.

A incidência de PN nos portadores de FC neste estudo foi de 37,2%.

REFERÊNCIAS

1. Ministerio de Salud (CL). Programa nacional de fibrosis quística: orientaciones técnicas programáticas para diagnóstico y tratamiento 2012 [Internet]. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2012 [citado 10 Jan 2018]. Disponível em: http://respiratorio.minsal.cl/pdf/fibrosis/adulto/guia_clinica_fq_2012.pdf.
2. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Jakubczyk I, Jedrusik A, Held-Zio-kowska M. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT Analysis. *Am J Rhinol*. 2001;15(3):207-10.
3. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):41-4.
4. Petry C, Maróstica PJC. Fibrose cística e doença nasossinusal. *Sci Med*. 2007;17(1):20-7.
5. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis: state of the art. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1229-56.
6. Santos GPC, Domingos MT, Wittog EO, Riedi CA, Rosório NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr*. 2005;81(3):240-4.
7. Weber SAT, Iyomasa RM, Côrrea CC, Ferrari GF. Nasal polyposis in cystic fibrosis: follow-up of children and adolescents for a 3-year period. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(6):677-82
8. Honório LFO, Ludwig Neto N, Barbosa E, Perin N, Gastaldi LA, Ferreira JE. Avaliação da triagem neonatal para fibrose cística no estado de Santa Catarina. *J Bras Pneumol*. 2006;32(1).
9. Reis F, Melo SO, Vergara AA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais (PETN-FC): aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Pneumol*. 2006;32(1):S1.
10. Ministério da Saúde (BR). Triagem neonatal biológica: manual técnico [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016 [citado 10 Jan 2018]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf.

11. Carvalho CP, Teixeira DC, Ribeiro ACG, Barreiros AC, Fonseca MT. Otorhinolaryngologic manifestations of cystic fibrosis: literatura review. *Int Arch Otorrinolaryngol*. 2008;12(4):552-8
12. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Pediatric Respir Rev*. 2008;9(3):213-9
13. Kang SH, Dalcin PTR, Piltcher OB, Migliavacca RO. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):65-76.
14. Kiranya ET, Bradford AW. Medical and surgical advancements in the management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2017;5:24-34.
15. Feuillet-Fiex MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, et al. Nasal polyposis and cystic fibrosis (CF): review of the literature. *Rhinology*. 2011; 49 (3): 347-355.
16. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinutitis: A comprehensive review. *A J of Rhinology and Allergy*. 2013; 27 (5): 387-395.
17. Silva MC, Valdés CP. Manejo de La rinosinusitis crónica em pacientes com fibrosis quística. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2015;75(3):295-300.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis: diagnosis and management. London: Nice; 2017. (Nice Guideline NG 78, Methods, evidence and recommendations).
19. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: a review of disease manifestation, progression and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):147-57.
20. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlim JB, Armstrong DS, Cooper DJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of life. *Thorax*. 2013;68(7):643-51.
21. Dellon EP, Chen E, Goggin J, Homa K, Marshall BC, Sabadosa KA, et al. Advance care planning in cystic fibrosis: current practices, challenges, and

opportunities. *J Cyst Fibros.* 2016;15(1):96-101.

22. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Rajten F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(3):395-400.

23. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, Maryland: CFF; 2013.

24. Dubiel NK, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(3):136-41.

25. Hadfield PJ, Rowe Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25(1):19-22.

26. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy and Asthma Rep.* 2012;12(2):163-74.

27. Sampaio MH, Aniteli MB, Sakano E. Rinossinusite crônica, polipose e fibrose cística. In: Caldas Neto S, Mello Jr JF, Martins RHG, Costa SS, organizadores. *Tratado de otorrinolaringologia e cirurgia cervicofacial.* 2 ed. 2011. v.3, p.142-5.

28. Valera FCP, Nakanishi M, Fernandes AM. Polipose nasal. In: Caldas Neto S, Mello Jr JF, Martins RHG, Costa SS, organizadores. *Tratado de otorrinolaringologia e cirurgia cervicofacial.* 2 ed. 2011. v.3, p.112-20.

29. Weber SAT, Ferrari GF, Iyomasa RM, Fracalossi TA, Florentino WNM. Recorrência da polipose nasal em crianças e adolescentes com fibrose cística durante seguimento de 5 anos. In: *Anais do 9o Congresso da Fundação Otorrinolaringologia; 2010; São Paulo.* São Paulo: FORL; 2010.

30. Seidler D, Griffin M, Nymon A, Koeppen K, Ashare A. Throat swabs and sputum culture as predictors of *P. aeruginosa* or *S. aureus* lung colonization in adult cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164232.

31. Eckrich J, Zissler M, Serve F, Leutz P, Smaczny C, Schmitt-Grohé S, et al. Airway inflammation in mild cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(1):107-15.

32. Ewijk BE, Wolfs TFW, Fleer A, Kimpen JLL, Van der Ent CK. High *Pseudomonas*

aeruginosa acquisition rate in CF. *Thorax*. 2006;61(7):64-2. doi: 10.1136/thx.2006.062372.

33. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):481-9.

34. Cabalero JD, Campo R, Royuela A, Solé A, Maiz L, Oliveira C, et al. Bronchopulmonary infection-colonization patterns in spanish cystic fibrosis patients: results from a national multicenter study. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):357-65.

35. Caldas RR, Boisramé S. Upper aero-digestive contamination by *Pseudomonas aeruginosa* and implications in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(1):6-15.

36. Singh KV, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16 Suppl 2:S70-8.

ANEXO A: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP