



ARETHUSA INGRID DE LIZ MEDEIROS DIAS

**“Aspectos Histopatológicos da Polipose Nasossinusal Pré e
Pós Corticoterapia Tópica”**

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Arethusa Ingrid de Liz Medeiros Dias

**“Aspectos Histopatológicos da Polipose Nasossinusal Pré e Pós Corticoterapia
Tópica”**

Orientador: Prof. Dr. Carlos Takahiro Chone

Co-Orientadora: Prof^a. Dra. Eulalia Sakano

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Otorrinolaringologia.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ARETHUSA INGRID DE LIZ MEDEIROS DIAS E ORIENTADO PELO PROF. DR. CARLOS TAKAHIRO CHONE

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

D543a Dias, Arethusa Ingrid de Liz Medeiros, 1982-
Aspectos histopatológicos da polipose nasossinusal pré e pós corticoterapia
tópica / Arethusa Ingrid de Liz Medeiros Dias. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Carlos Takahiro Chone.

Coorientador: Eulalia Sakano.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Biópsia. 2. Histopatologia. 3. Corticosteroide. I. Chone, Carlos Takahiro, 1968-. II. Sakano, Eulália. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Histopathological aspects of rhinosinusal polyps before and after topical corticosteroid

Palavras-chave em inglês:

Biopsy

Histopathology

Corticosteroid

Área de concentração: Otorrinolaringologia

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Carlos Takahiro Chone [Orientador]

Eduardo Makoto Kosugi

Agricio Nubiato Crespo

Data de defesa: 08-11-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

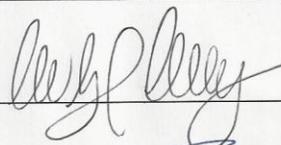
ARETHUSA INGRID DE LIZ MEDEIROS DIAS

Orientador (a) PROF(A). DR(A). CARLOS TAKAHIRO CHONE

Co-Orientador (a) PROF(A). DR(A). EULALIA SAKANO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). CARLOS TAKAHIRO CHONE



2. PROF(A). DR(A). EDUARDO MACOTO KOSUGI



3. PROF(A). DR(A). AGRICIO NUBIATO CRESPO



Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 08 de novembro de 2013

Dedico este trabalho a:

Meus pais Emiliano (*in memoriam*) e Maria Ivete, sempre presentes e confiantes, iluminam e apoiam minha caminhada.

Meu marido Fernando, pelo companheirismo, dedicação, incentivo e muita paciência.

Meus irmãos Cleverson e Cristine, pelo carinho, parceria e força em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Takahiro Chone, por ter me acolhido e ajudado durante a pós-graduação, pelo incentivo e exemplo de dedicação profissional.

À minha co-orientadora Prof^ª. Dra. Eulália Sakano, idealizadora do projeto, por ter me despertado à pesquisa, por compartilhar sua experiência e orientação.

À Prof^ª. Dra. Albina Altemani, pelos ensinamentos, dedicação, paciência e ajuda na análise das lâminas.

Aos residentes da Disciplina de Otorrinolaringologia da FCM/UNICAMP, que me acolheram e colaboraram na seleção dos pacientes e coleta das biópsias.

À equipe do ambulatório do Serviço de Otorrinolaringologia e às secretarias, sempre acolhedoras e prestativas.

À minha família pela amizade, carinho e amor incondicional em todos os momentos da minha vida.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

RESUMO

Existem poucos estudos que correlacionam os aspectos histopatológicos dos pólipos nasossinusais após tratamento com corticosteróide nasal. O objetivo do presente estudo foi analisar as alterações histopatológicas dos pólipos nasais antes e após o uso de corticosteróide tópico nasal por três meses. Foi utilizado ensaio clínico, sem grupo controle. Biópsias de pólipos nasais de pacientes com polipose nasossinusal foram realizadas antes e após três meses de uso de budesonida 50 mcg, duas vezes ao dia, para análise histopatológica. Nos 35 pacientes incluídos, observou-se, após corticoterapia, um aumento da intensidade do edema na submucosa, sendo que 50% destes apresentavam edema intenso, uma redução de 47% de pacientes com infiltrado intenso de eosinófilos ($p= 0,07$) e não houve alteração quanto ao infiltrado de linfócitos, neutrófilos e plasmócitos. Com relação à presença dos cistos glandulares, houve aumento estatisticamente significativo ($p=0,031$). Não se observou variação na espessura da membrana basal ($p=0,344$). Concluiu-se que o uso de corticosteróide tópico nasal por três meses mostrou variações no estroma e na intensidade das células dos pólipos nasossinusais.

ABSTRACT

There are few papers regarding the effect of corticosteroids on histopathology of sinonasal polyps. The aim of this study was to analyze the histopathology of nasal polyps before and after three months of nasal topical corticosteroids. It was used a non-controlled clinical trial. Nasal polyps biopsies of patients with sinonasal polyposis were performed before and after three months of budesonide 50 mcg BID for histopathological analysis. Among the 35 patients included, after steroid therapy, it was observed an increase in submucosal edema intensity, half of them presenting intense edema, a 47% reduction of cases with intense eosinophils infiltration ($p = 0.07$). Lymphocytes, neutrophils and plasma cells infiltration in polyps was not altered by treatment. It was observed statistically significant increase in presence of glandular cysts after treatment ($p = 0.031$). The thickness of the basement membrane did not changes ($p=0.344$). This study concluded that three months use of topical nasal corticosteroids resulted in stromal and cellular variations of sinonasal polyps.

LISTA DE ABREVIATURAS

PN	Polipose Nasossinusal
CE	Corticosteróide
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos
RANTES	Citocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais
IL	Interleucina
Th1	Linfócito T helper 1
Th2	Linfócito T helper 2
mRNA	RNA mensageiro
COX 2	Ciclo-oxigenase 2
AP-1	Ativador de proteína 1
H.E.	Hematoxilina e eosina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise do edema estromal de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas	33
Tabela 2. Tabela 2. Análise da intensidade celular de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas	33
Tabela 3. Análise dos eosinófilos de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas	35
Tabela 4. Análise dos linfócitos de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas	35
Tabela 5. Análise dos plasmócitos de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas	36
Tabela 6. Análise dos neutrófilos de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas	36
Tabela 7. Análise dos cistos glandulares de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas	37
Tabela 8. Análise da membrana basal de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pólipo nasal com edema intenso. H&E, objetiva com aumento de 40x. Triângulo destacando área de edema32

Figura 2A e 2B: Pólipo nasal pré-tratamento com infiltrado intenso de eosinófilos (H&E, objetiva de 40x). B: Ampliação de área demarcada em 2A com eosinófilo em destaque na ponta da seta.....34

Figura 3A e 3B: Pólipo nasal pós-tratamento com infiltrado leve de eosinófilos e edema moderado (H&E, objetiva de 40x). B: Ampliação de área demarcada em 3A com eosinófilo em destaque na ponta da seta34

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	17
3. REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1. Características Clínicas	20
3.2. Aspectos Histopatológicos da Polipose	21
3.2.1. Epitélio	21
3.2.2. Composição Celular	22
3.2.3. Classificação Histológica	22
3.3. Corticoterapia na Polipose	24
4. MATERIAL E MÉTODOS	27
5. RESULTADOS	31
6. DISCUSSÃO	38
7. CONCLUSÃO	44
8. REFERÊNCIAS	46
9. ANEXOS	54
10. APÊNDICES	60

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A Polipose Nasossinusal (PN) é um processo inflamatório crônico, não neoplásico, da mucosa nasossinusal, caracterizado pela presença de pólipos múltiplos, de coloração acinzentada e normalmente bilaterais¹. Os principais sintomas são obstrução e secreção nasal anterior e/ou posterior, alteração do olfato (hiposmia ou anosmia) e cefaléia, podendo resultar em importante impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes^{2, 3}. Estudos apontam que a PN apresenta interferência na qualidade de vida de maneira mais relevante que outras doenças crônicas como, por exemplo, artrite reumatóide, diabetes insulino-dependente e doença pulmonar obstrutiva crônica⁴.

Essa doença acomete de 1% a 4% da população em geral^{5, 6}. É mais frequente em pacientes do sexo masculino^{7, 8} e em maiores de 50 anos⁷, mostrando-se rara em crianças e adolescentes. Quando associada à asma, observa-se que a ocorrência concomitante dessas duas doenças é mais frequente em pacientes do sexo feminino⁸.

Vários mecanismos patogênicos têm sido propostos para explicar o seu desenvolvimento, destacando-se a teoria alérgica e, mais recentemente, a inflamatória⁹. Durante muitos anos, acreditou-se que a polipose apresentava uma etiologia alérgica, entretanto, essa evidência foi contestada por diversos autores^{10, 11}. Teorias emergentes envolvem a participação do microambiente inflamatório, de citocinas, moléculas de adesão e do transporte iônico na patogênese da polipose nasossinusal¹².

Seu diagnóstico é baseado na história clínica, exame físico, endoscopia nasal e tomografia computadorizada, sendo esta mais importante para avaliação da extensão da doença e programação cirúrgica^{13,14}.

A realização de biópsia do pólipos na prática clínica geralmente é utilizada nos casos duvidosos ou casos de pólipos nasal unilateral para se descartar outros diagnósticos, tais como, neoplasia, papiloma invertido, tumores vascularizados, bem como se detectar doenças sistêmicas com alterações nasossinusais expressadas como PN¹⁵. Já nos casos cirúrgicos, a análise histopatológica é mandatória para todos casos¹⁶.

Histopatologicamente, os pólipos são estruturas formadas por epitélio ciliar, membrana basal espessa e tecido estromal frouxo, com poucos vasos e estruturas glandulares, e ausência de elementos neurológicos. Um achado típico é a presença de intenso infiltrado de células inflamatórias no estroma, dentre as quais predominam os eosinófilos¹⁷. Hellquist classificou, histologicamente, o pólipos nasal em quatro tipos: eosinofílico ou edematoso; fibroinflamatório; hiperplasia de glândulas seromucinosas e estroma atípico¹⁸.

O tratamento da PN ainda constitui um grande desafio para a otorrinolaringologia. O seu objetivo é reestabelecer a respiração nasal e o olfato, além de prevenir a recorrência da doença. Muitos pacientes, inicialmente submetidos ao tratamento clínico, irão necessitar conduta cirúrgica associada^{4,7}.

Em relação ao tratamento clínico, os corticosteróides (CE), sejam tópicos ou sistêmicos, são as drogas mais efetivas, até o momento^{19,20,21}, conforme as últimas diretrizes da *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS)¹³ e o consenso Norteamericano^{22,23}. Sabe-se que essa classe de medicamentos diminui a população de eosinófilos

ativados e induzem sua apoptose. Além disso, promovem a diminuição de mediadores inflamatórios envolvidos, como o GM-CSF, RANTES, a IL-5 e a Eotaxina^{24,25}.

Entretanto, apesar de ser um tratamento já consagrado, inúmeras lacunas de conhecimento persistem, dificultando o completo entendimento da doença inflamatória, dos mecanismos que levam ao crescimento do pólipos, da real resposta ao CE, da influência do tipo histológico na resposta ao tratamento, assim como das razões de recidivas pós-cirúrgicas. A análise da resposta da polipose à corticoterapia do ponto de vista anátomo-patológico pode gerar importantes informações ainda não elucidadas.

Objetivo

2. OBJETIVO

Avaliar as alterações histopatológicas dos pólipos nasais antes e após o uso de três meses de CE tópicos nasais.

Revisão da Literatura

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Características Clínicas

A PN é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal e seios paranasais com formação de pólipos benignos, múltiplos, bilaterais¹, 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 paranasais²⁶.

Acomete principalmente adulto de todas as raças e classes sociais. Observa-se uma predominância no sexo masculino e a população feminina geralmente é acometida pelos sintomas mais severos²⁷.

Geralmente a prevalência da PN varia de 0,2% a 4,3% da população geral. Em uma pesquisa realizada na Finlândia, através de questionário com 4300 pacientes adultos, de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos, a prevalência de pólipo nasal foi de 4,3%²⁸. Estes números podem ainda serem subestimados, já que existe uma prevalência significativamente maior relatada em estudos de autópsias²⁹.

Em determinados grupos a porcentagem é ainda maior, como por exemplo, nos asmáticos, cuja associação com PN é em torno de 7% a 20%⁶. É descrita uma prevalência de asma de 45% nos pacientes com PN³⁰. É encontrada em 36% dos pacientes com intolerância a salicilatos, e entre 20-60% dos pacientes com fibrose cística. Outras condições clínicas são

associadas à esta doença, como síndrome de Churg-Strauss, sinusite fúngica alérgica, síndrome de Kartagener e síndrome de Young³¹.

Os principais sintomas da PN são obstrução nasal, hiposmia ou anosmia, cefaléia, secreção mucóide e espirros, em geral de início insidioso e evolução lenta³².

3.2 Aspectos Histopatológicos da Polipose

A PN caracteriza-se pela inflamação crônica da mucosa nasal e seios paranasais, com um acúmulo anormal de eosinófilos, linfócitos, neutrófilos, plasmócitos e fibroblastos. Mediadores inflamatórios secretados por essas e outras células contribuem direta ou indiretamente para as alterações estruturais da PN. Essas alterações são encontradas no epitélio e submucosa. Caracterizam-se por metaplasia escamosa do epitélio, edema fluído na submucosa, formação de pseudocistos, glândulas submucosas e espessamento da membrana basal³³.

3.2.1. Epitélio:

Vários tipos de epitélios podem ser encontrados na superfície dos pólipos nasais, sendo o mais comum o epitélio respiratório pseudo-estratificado com células ciliadas e caliciformes, pode-se observar também epitélio cúbico, cilíndrico e pavimentoso estratificado.

A distribuição das células caliciformes no epitélio é extremamente irregular, com grande variação entre diferentes pólipos, e também dentro do mesmo pólipo.

Em alguns pólipos, pode-se encontrar glândulas intra-epiteliais que são estruturas constituídas de 30 a 50 células mucosas posicionadas ao redor de um lúmen.

A presença de vários tipos epiteliais e densidades de células caliciformes, como também a presença de glândulas intra-epiteliais na superfície do pólipó nasal, demonstra a natureza dinâmica da cobertura epitelial³².

3.2.2. Composição Celular:

Uma das características principais da composição celular da PN é a infiltração eosinofílica no epitélio e estroma. Geralmente os eosinófilos representam 60% da celularidade da PN, secretam uma série de mediadores inflamatórios, grânulos protéicos, enzimas proteolíticas, mediadores lipídicos, metabólitos do oxigênio e citocinas³⁴.

Observam-se também, em pequena quantidade, plasmócitos, neutrófilos, mastócitos (envolvidos nas reações de hipersensibilidade tipo I), linfócitos, fibroblastos e miofibroblastos¹⁰.

3.2.3. Classificação Histológica:

Com base nas características histológicas citadas acima, vários autores classificaram o pólipó nasossinusal em diferentes subtipos, de acordo com os achados predominantes.

Kakoi e Hiraide³⁵ em 1987, em 175 pacientes, subdividiram morfologicamente os pólipos em três diferentes tipos:

1. **Edematoso:** moderada a acentuada infiltração de eosinófilos e plasmócitos. Interstício composto principalmente por tecido conectivo edemaciado. A presença de glândulas é observada com certa frequência, mas sem formação cística e com ductos excretórios curtos.
2. **Cístico e Glandular (Tipo Ductal):** moderada a acentuada infiltração de eosinófilos e plasmócitos na lâmina própria. Diferenciam-se do tipo edematoso por apresentarem glândulas com ductos excretórios longos com prejuízo no seu mecanismo de transporte de secreção e pela presença invariável de formações císticas envolvendo a estrutura da glândula.
3. **Fibroso:** pouca quantidade de eosinófilos e plasmócitos, com predominante proliferação de fibroblastos e fibras de colágeno. São pólipos menores.

Hellquist e Davidsson¹⁸ em 1993 classificaram histologicamente o pólipos nasal em

quatro tipos:

1. **Tipo Eosinofílico ou Edematoso:** edema estromal, hiperplasia acentuada de células caliciformes no epitélio respiratório adjacente, numerosos eosinófilos e mastócitos no estroma e espessamento da membrana basal que separa o estroma edematoso do epitélio.

2. **Tipo Fibroinflamatório:** principal característica é a ausência de edema do estroma e de hiperplasia de células caliciformes no epitélio. Metaplasia escamosa do epitélio é observada com frequência. No estroma, o infiltrado inflamatório é intenso com predomínio de linfócitos, neutrófilos e numerosos fibroblastos.

3. **Tipo Hiperplasia de Glândulas Seromucinosas:** presença de numerosas glândulas seromucinosas e estruturas ductais.

4. **Tipo estroma atípico:** presença de células estromais bizarras e atípicas. As células tendem a ser hipercromáticas e em forma de estrela ou irregulares. Usualmente, apenas algumas áreas do pólipo mostram essas células “atípicas”, que normalmente representam fibroblastos reativos. Ocasionalmente, todo o pólipo consiste em elementos estromais atípicos. A ausência de mitose é a principal característica que distingue esse tipo de pólipo de neoplasia.

O tipo eosinofílico ou edematoso foi encontrado em 86% dos 107 pacientes estudados e apresentou como característica principal a intensa infiltração de eosinófilos no estroma.

Em 2001, Serra³⁶ estudou com microscopia óptica e eletrônica 17 pólipos nasossinusais colhidos durante cirurgia. Conforme os padrões de classificação descritos por Davidsson e Hellquist, o autor não encontrou nenhum pólipo do tipo edematoso em sua amostra.

Classificou seus achados da seguinte forma:

1. **Pólipo Fibroinflamatório:** intenso infiltrado inflamatório composto por linfócitos, plasmócitos e neutrófilos, abundância de fibroblastos e fibrose com finas fibras colágenas. Ausência de edema no estroma.

2. **Pólipo com Hiperplasia de Glândulas Seromucosas:** presença de glândulas hiperplásicas atípicas e escasso infiltrado inflamatório.

3. **Pólipo Fibrótico:** pólipos com escasso infiltrado inflamatório na submucosa e com fibrose crônica densa.

Em 2007, Couto³⁷ e cols. estudaram 89 pacientes com polipose nasossinusal sem tratamento prévio com corticóide tópico ou sistêmico, anti-histamínico, antileucotrienos ou antibióticos no mínimo 30 (trinta) dias antes da realização da biópsia, com classificação histológica abaixo:

1.Pólipo Edematoso ou Eosinofílico: edema do estroma com numerosos eosinófilos e mastócitos, hiperplasia de células caliciformes no epitélio respiratório e espessamento da membrana basal .

2.Pólipo Fibroinflamatório: intenso infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos, escassez de edema estromal e de hiperplasia de células caliciformes.

3.Pólipo com Hiperplasia de Glândulas Seromucinosas: numerosas glândulas seromucinosas e estruturas ductais com estroma de padrão edematoso.

4.Pólipo com Atipia de Estroma: células estromais bizarras e atípicas.

3.3. Corticoterapia tópica na Polipose Nasossinusal

Os principais objetivos do tratamento da PN devem ser: 1) eliminar os sintomas devido aos pólipos e a rinosinusite; 2) reestabelecer a respiração nasal e olfação; 3) prevenir a recorrência dos pólipos^{2, 5,13,15}.

Nenhum tipo de tratamento disponível atinge a todos objetivos ideais, com eliminação dos sintomas completamente em longo prazo e sem recorrências, mas podem diminuir significativamente a intensidade dos sintomas e se aproximar dos objetivos propostos. Na maioria dos pacientes, o tratamento é clínico-cirúrgico^{4, 7}.

Até o momento, os CE administrados topicamente no nariz ou de forma sistêmica são as mais efetivas drogas conhecidas para o tratamento de polipose nasal^{19, 20,21,22,33}.

Desde 1975, vários estudos demonstraram os benefícios do tratamento com CE tópico em pacientes com polipose nasossinusal. Todavia, ainda que diminuam o tamanho dos pólipos e melhorem a respiração nasal, sabe-se que esses não são eficazes na melhora do olfato e das rinosinusites. BONFILS³⁸ em 2003, após seguimento de 100 pacientes com PN submetidos à corticoterapia combinada (tópico + sistêmico), observou uma melhora de 58 a 80% dos sintomas, e concluiu que o tratamento clínico deveria ser sempre a primeira opção, e a cirurgia indicada apenas nos casos não responsivos a terapia clínica. Benítez em 2006³⁹ também demonstrou a eficácia dos corticoesteróides. Neste estudo os pacientes que receberam a terapia CE via oral por 2 semanas, seguido de CE intranasal tópico por 3 meses, obtiveram uma importante melhora dos sintomas nasais, especialmente obstrução nasal e perda do olfato.

Atualmente, os CE tópicos têm alto nível de evidência, tanto no que se refere a dados objetivos (redução do tamanho dos pólipos, e aumento do volume da cavidade nasal mensurado pela rinometria acústica)⁴⁰, como subjetivos (melhora da congestão nasal, rinorréia, olfato, espirros e secreção posterior)^{3,7}. Vale ressaltar que alguns estudos, ainda que não demonstrem redução do tamanho do pólipo nasal, relatam melhora dos sintomas nasais⁴¹. De acordo com a diretriz EPOS¹³, os CE tópicos são recomendados como primeira linha de tratamento nos casos de Rinosinusite Crônica com polipose nasossinusal, leve, moderada ou grave, assim como no pós-operatório, com alto nível de evidencia (Ia) e grau de recomendação (A), e podem ser utilizados com segurança por longos períodos nos casos de polipose menos extensa. Já os CE orais ficam reservados para os casos mais graves ou não responsivos aos tópicos (Nível evidencia: Ia, Grau recomendação: A).

Dentre os CE tópicos, os que possuem ação comprovada na PN são a fluticasona e a budesonida⁴². A mometasona, também, apresenta melhora clínica, apesar da ausência de estudos clínicos randomizados³¹.

Os CE têm seus efeitos observados sobre os pólipos tanto *in vivo* como *in vitro*. *In vitro*, observa-se redução dos eosinófilos no tecido polipóide⁴³, indução da apoptose de fibroblastos, redução de fatores pró-angiogênicos (VEGF, angiopoietina 1) e aumentos dos fatores anti-angiogênicos (angiopoietina 2). *In vivo*, ocorre a inibição da expressão do mRNA que codifica eotaxina, aumento do mRNA que codifica COX 2, promoção da reparação epitelial após lesão da mucosa nasal através da estimulação do ativador de proteína 1(AP-1), diminuição na expressão dos genes relacionados com a produção de citocinas, quimiocinas e os receptores relacionados com a resposta inflamatória, tipo Th2¹⁷.

Material e Métodos

4. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico sem grupo controle. Foram avaliados 53 pacientes do Ambulatório de Otorrinolaringologia Cabeça e Pescoço do HC – UNICAMP, com diagnóstico de PN, no período de abril de 2010 a dezembro de 2011. Foram coletadas amostras de tecidos de pólipos nasossinusais pré e pós três meses de tratamento com CE tópico nasal para análise histopatológica. O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP (n^oCAAE: 0724.0.146.000-10) (anexo I).

Critérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos, com polipose nasossinusal diagnosticados através da história clínica, nasofibrosopia flexível e tomografia de seios da face, sem tratamento com CE tópico ou sistêmico, antihistamínicos, vasoconstritores e antibióticos por pelo menos três meses antes da sua inclusão.

Critérios de não inclusão: pacientes que não retornaram ao ambulatório após 12 semanas do início do tratamento ou que não assinaram o termo de consentimento.

Critérios de exclusão: aqueles que fizeram uso de alguma medicação para PN, portadores de doenças associadas (discinesia ciliar primária, fibrose cística, doença respiratória exacerbada pela aspirina), pacientes cujos aspectos clínicos e histológicos da lesão não correspondiam às características usuais do pólipó nasal (papiloma invertido, neoplasias e tumores vascularizados), uso incorreto do CE nasal, não concordância da análise histológica pelos patologistas,

A biópsia foi realizada ambulatorialmente, sempre pelo mesmo profissional, durante exame de nasofibrosopia, com pinça sacabocado, de pólipó localizado mais profundamente, na região medial da cavidade nasal, sem utilização de anestésico ou vasoconstritores tópicos. Em seguida, foi rigorosamente orientada a utilização de budesonida tópica nasal 50 mcg, um jato em

cada narina, duas vezes ao dia, por três meses, com retorno imediato para nova biópsia pós-tratamento. Antes da aplicação do spray foi solicitado ao paciente assoar o nariz delicadamente para limpar bem as narinas e durante a aplicação foi orientado manter a cabeça levemente inclinada para frente. No retorno após os 90 dias, o paciente foi questionado a respeito da frequência e maneira do uso do spray.

Para a análise histopatológica, os fragmentos obtidos por biópsias foram fixados em formalina, emblocados em parafina e as seções histológicas (cinco micrômetros de espessura) foram coradas por hematoxilina-eosina. Após este processo, a análise por microscopia óptica, de todos os campos da lâmina (objetiva 40x), foi realizada por dois patologistas experientes que ressaltaram na avaliação os seguintes aspectos: edema na submucosa, identificação do tipo de célula ou estrutura predominante e intensidade da celularidade. O edema foi subjetivamente graduado em leve, moderado e intenso, de acordo com o acúmulo de líquido intersticial, sendo este pouco perceptível, no grau leve; evidente, no grau moderado e intenso quando na presença de múltiplas cavidades (pseudocistos). A classificação quanto ao tipo celular predominante (eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e plasmócitos), definiu-se grau leve quando a célula em questão ocupava menos de 25% de toda a extensão da lâmina, grau moderado entre 25 a 50% e grau intenso acima de 50%. A intensidade da celularidade foi classificada da mesma forma, em graus leve, moderado e intenso, de acordo com número total de células em toda a extensão da lâmina, sendo grau leve quando menos de 25% de toda a extensão lâmina, moderado entre 25 a 50% e intenso acima de 50%.

Também foi avaliada quanto à presença ou ausência de cistos glandulares. Foi avaliado ainda membrana basal, classificada em grau 1: comparável com o diâmetro de uma hemácia (cerca de 8 micrômetros de diâmetro)⁴⁴; grau 2: até 2 hemácias e grau 3: mais que 2 hemácias.

A análise estatística para comparação das características histopatológicas antes e após tratamento foi realizada com o teste de McNemar com utilização do software Statistical Package for Social Science (SPSS) em sua versão 20.0 para Windows 7®. Valores de “p” menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

5. RESULTADOS

Dos 53 pacientes avaliados e submetidos à biópsia do pólipos antes do uso do CE, 18 foram excluídos. Desta forma, 35 pacientes foram incluídos na pesquisa, sendo 21 casos de pólipos restritos ao meato médio e 14 casos de pólipos estendendo-se a cavidade nasal.

A idade média dos pacientes foi de 50 anos (24 a 76 anos), sendo 20, do sexo masculino (57,15%). Os pacientes eram da raça branca, não sendo observadas raças negra ou amarela.

Houve aumento da intensidade do edema da submucosa após tratamento, sendo que a característica edema intenso (Fig. 1) aumentou de 22,9% para 34,3% e edema leve diminuiu de 20% para 8,6%, sem significância estatística (Tab. 1).

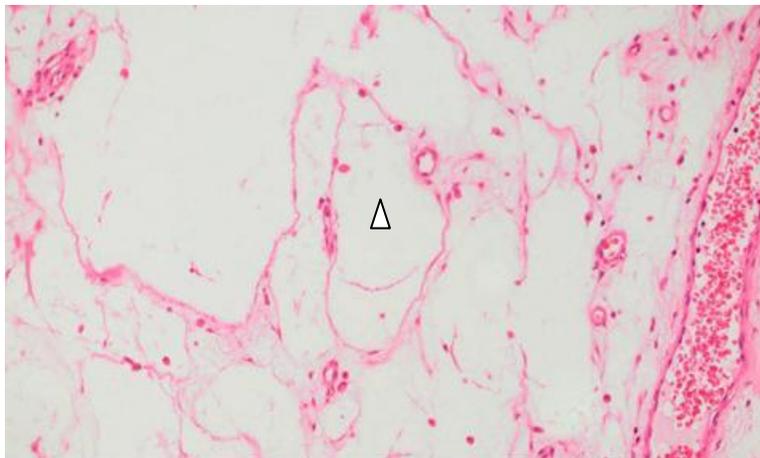


Figura 1: Pólipo nasal com edema intenso. H&E, objetiva com aumento de 40x. Triângulo destacando área de edema.

Tabela 1. Análise do edema estromal de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas

Edema	Antes tratamento	Após tratamento	p - valor
Leve	7 (20%)	3 (8,6%)	
Moderado	20 (57,10%)	20 (57,10%)	0,186
Intenso	8 (22,90%)	12 (34,30%)	

Legenda: Edema Leve - pacientes com pólipos com edema pouco perceptível; Edema Moderado - pacientes com pólipos com edema evidente; Edema Intenso - pacientes com pólipos com múltiplas cavidades, formando pseudocistos.

Não houve alteração em relação à intensidade da celularidade pós uso do CE, $p=0,404$ (Tab. 2).

Tabela 2. Análise da intensidade celular de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas

Intensidade Celular	Antes tratamento	Após tratamento	p- valor
Leve	9 (25,70%)	14 (40%)	
Moderada	19 (54,30%)	15 (42,90%)	0,404
Intensa	7 (20%)	6 (17,10%)	

Legenda: Intensidade Celular Leve - pacientes com pólipos em que o número total de células ocupavam menos de 25% de toda a extensão da lâmina; Intensidade Celular Moderada - pacientes com pólipos em que o número total de células ocupavam entre 25 a 50% de toda a extensão da lâmina; Intensidade Celular Intensa - pacientes com pólipos em que o número total de células ocupavam acima de 50% de toda a extensão da lâmina.

Houve redução da característica infiltrado intenso dos eosinófilos (Fig. 2 A e B), de 49% para 26% e aumento da característica infiltrado leve (Fig. 3 A e B) de 26% para 52%, com tendência à significância estatística, $p= 0,07$ (Tabela 3).

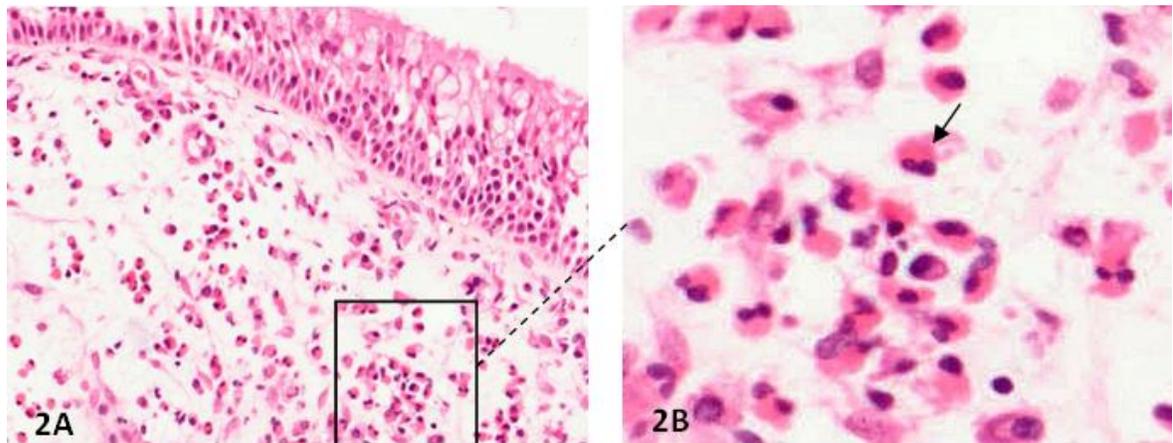


Figura 2A e 2B: Pólipo nasal pré-tratamento com infiltrado intenso de eosinófilos (H&E, objetiva de 40x). B: Ampliação de área demarcada em 2A com eosinófilo em destaque na ponta da seta.

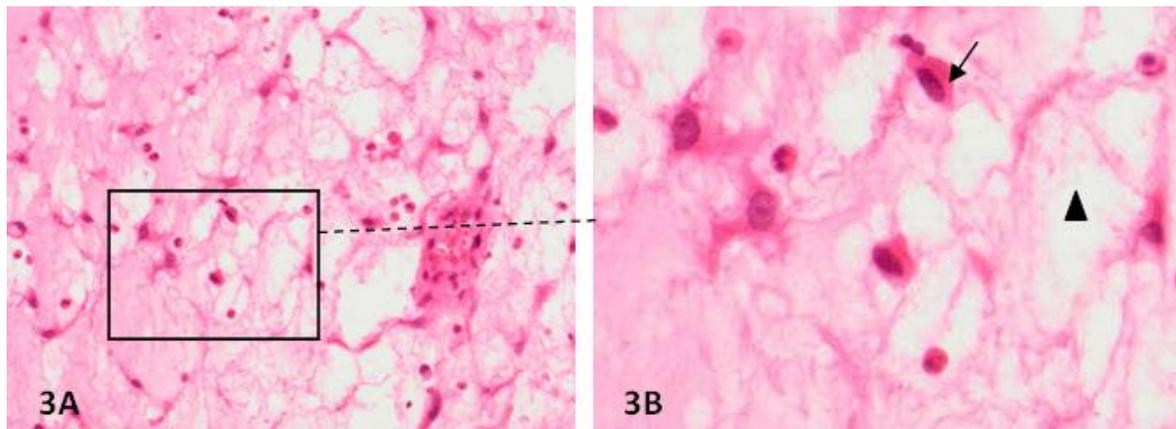


Figura 3A e 3B: Pólipo nasal pós-tratamento com infiltrado leve de eosinófilos e edema moderado (H&E, objetiva de 40x). B: Ampliação de área demarcada em 3A com eosinófilo em destaque na ponta da seta e triângulo destacando área de edema.

Tabela 3. Análise dos eosinófilos de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas

Eosinófilos	Antes tratamento	Após tratamento	p - valor
Leve	9 (25,70%)	18 (51,40%)	
Moderado	9 (25,70%)	8 (22,90%)	0,073
Intenso	17 (48,60%)	9 (25,70%)	

Legenda: Eosinófilos Leve - pacientes com pólipos com eosinófilos ocupando menos de 25% de toda a extensão da lâmina; Eosinófilos Moderado - pacientes com pólipos com eosinófilos entre 25 a 50% de toda a extensão da lâmina; Eosinófilos Intenso - pacientes com pólipos com eosinófilos acima de 50% de toda a extensão da lâmina.

As demais células do infiltrado linfocitário mantiveram-se inalteradas após o tratamento (Tab. 4,5 e 6).

Tabela 4. Análise dos linfócitos de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas

Linfócitos	Antes tratamento	Após tratamento	p- valor
Leve	23 (65,70%)	21 (60%)	
Moderado	11 (31,40%)	11 (31,40%)	0,543
Intenso	1 (2,90%)	3 (8,60%)	

Legenda: Linfócitos Leve - pacientes com pólipos com linfócitos ocupando menos de 25% de toda a extensão da lâmina; Linfócitos Moderado - pacientes com pólipos com linfócitos entre 25 a 50% de toda a extensão da lâmina; Linfócitos Intenso - pacientes com pólipos com linfócitos acima de 50% de toda a extensão da lâmina.

Tabela 5. Análise dos plasmócitos de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas

Plasmócitos	Antes tratamento	Após tratamento	p - valor
Leve	24 (68,60%)	23 (65,70%)	0,788
Moderado	9 (25,70%)	9 (25,70%)	
Intenso	2 (5,70%)	3 (8,60%)	

Legenda: Plasmócitos Leve - pacientes com pólipos com plasmócitos ocupando menos de 25% de toda a extensão da lâmina; Plasmócitos Moderado - pacientes com pólipos com plasmócitos entre 25 a 50% de toda a extensão da lâmina; Plasmócitos Intenso - pacientes com pólipos com plasmócitos acima de 50% de toda a extensão da lâmina.

Tabela 6. Análise dos neutrófilos de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas

Neutrófilos	Antes tratamento	Após tratamento	p - valor
Leve	31 (88,60%)	31 (88,60%)	> 0,999
Moderado	3 (8,60%)	4 (11,40%)	
Intenso	1 (2,90%)	0 (0%)	

Legenda: Neutrófilos Leve - pacientes com pólipos com neutrófilos ocupando menos de 25% de toda a extensão da lâmina; Neutrófilos Moderado - pacientes com pólipos com neutrófilos entre 25 a 50% de toda a extensão da lâmina; Neutrófilos Intenso- pacientes com pólipos com neutrófilos acima de 50% de toda a extensão da lâmina.

Com relação à presença dos cistos glandulares, houve aumento estatisticamente significativo após uso de CE, $p=0,031$ (Tab. 7).

Tabela 7. Análise dos cistos glandulares de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas

Cistos Glandulares	Antes tratamento	Após tratamento	p - valor
Ausentes	34 (97,00%)	28 (78,80%)	0,031
Presentes	1 (3,00%)	6 (21,20%)	

Legenda: Cistos Glandulares Ausentes – pacientes com pólipos sem presença de cistos glandulares; Cistos Glandulares Presentes - pacientes com pólipos com presença de cistos glandulares.

A espessura da membrana basal, antes e após o tratamento, manteve-se inalterada na maioria dos pacientes. Houve diminuição de 68,6% para 57,1% dos pacientes com grau 1 (p=0,344). Não foi observado grau 3 (membrana espessa) antes ou após o tratamento em nenhum dos pacientes. (Tab. 8).

Tabela 8. Análise da membrana basal de pólipos nasais antes e após tratamento com corticoterapia tópica nasal (budesonida) 12 semanas

Membrana Basal	Antes tratamento	Após tratamento	p - valor
Grau 1	24 (68,60%)	20 (57,10%)	
Grau 2	11 (31,40%)	15 (42,90%)	0,344
Grau 3	0	0	

Legenda: Membrana Basal Grau 1: pacientes com pólipos com membrana basal cerca de 8 micrômetros de diâmetro; Membrana Basal Grau 2: pacientes com pólipos com membrana basal até 16 micrômetros de diâmetro; Membrana Basal Grau 3: pacientes com pólipos com membrana basal acima de 16 micrômetros de diâmetro.

Discussão

6. DISCUSSÃO

O primeiro relato de PN data quase 5000 anos⁴⁵, porém os fatores relacionados a essa doença ainda não estão totalmente elucidados. A presença de um processo inflamatório crônico na submucosa parece ser um elemento comum a todos os pacientes com PN, com recrutamento de células inflamatórias, como leucócitos, plasmócitos, neutrófilos e principalmente eosinófilos⁴⁰. Os eosinófilos são as principais células do infiltrado inflamatório, presentes em 86% dos pacientes com PN¹⁸. No presente estudo foi observada presença de eosinófilos em 74% (graus moderado e intenso).

Couto e cols.⁴⁶ realizaram estudo e observaram um padrão predominantemente eosinofílico (73%), seguido pelo fibroinflamatório (18%), e a hiperplasia de glândulas seromucinosas ocorreu em 6,7% dos pacientes. Nos nossos pacientes, levando-se em conta apenas o grau intenso de celularidade, os pólipos com padrão eosinofílico foi observado em 49%, fibroinflamatório 3% e glândulas seromucinosas 3%.

De acordo com a maioria dos autores, o achado de glândulas na histologia dos pólipos nasais é relativamente freqüente principalmente nos casos com poucos eosinófilos. Payne e cols.⁴⁷ observaram que os PNs sem eosinofilia apresentavam hipertrofia glandular, deposição de colágeno denso e infiltrado celular mononuclear. Já os PNs com eosinofilia apresentavam edema, raras glândulas e mínimo depósito de colágeno. Em nossos pacientes, com PN com padrão eosinofílico, as glândulas foram encontradas em apenas um paciente, porém após tratamento estiveram presentes em seis pacientes, aumento este estatisticamente significativo. Destes seis pacientes, três apresentaram eosinofilia leve pós CE.

Não há consenso em relação à espessura padrão da membrana basal do pólipó nasal. Na literatura, existem estudos citando-a como adelgada⁶, enquanto outros, espessada^{17, 24}. Pode-se supor que tal variação seja justificada pela falta de padronização do local de biópsia dos pólipos pelos diferentes autores, com grande variação histopatológica presente em um mesmo pólipó, secundária ao dinamismo causado pelo trauma do fluxo aéreo, alergia e infecções associadas⁴⁸, o que leva a dificuldade na padronização da coleta de amostras. Em nosso estudo, os espécimes foram colhidos sempre na região medial da cavidade nasal, onde se evitou os pólipos anteriores devido às suas alterações reacionais (metaplasia) ao atrito do fluxo aéreo contínuo. Não foi observado nenhum caso de membrana basal espessa (grau 3), todos correspondiam ao grau 1 ou 2.

Numerosos estudos observaram os efeitos clínicos favoráveis dos CE^{1, 2, 25}, bem como a diminuição do tamanho do pólipó. Diferentes CE nasais tópicos estão disponíveis atualmente, como budesonida, beclometasona, triancinolona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, e mometasona. Todas essas substâncias têm uma estrutura química similar (peridrociclopentanofenantreno), composta por quatro anéis de carbono. As variações na posição 16, 17 e 21 do anel D é que definem as diferenças entre as moléculas no que diz respeito à afinidade para o receptor de glicocorticóide, presença no tecido e metabolismo hepático⁴⁹. A utilização da budesonida 50 mcg no presente estudo justificou-se pelo fato de ser comparável aos demais CE intranasais tópicos em termos de eficácia e segurança para o tratamento da PN e estar disponível em grande parte da rede pública do país.

Os efeitos dos CE sobre os pólipos, quando comparados ao placebo foram estudados por Mygind⁵⁰. A eficácia ao tratamento foi variável em função do local de atuação, se no pólipó ou

na mucosa nasal e dependente do modo de aplicação, spray ou gotas, onde o formato gotas atingiria mais facilmente o local de formação do pólipó.

A resposta à corticoterapia parece ser também, dentre outros fatores, tempo dependente. Estudo com propionato de fluticasona tópicó⁵¹ na PN leve e moderada mostrou efeitos favoráveis da medicação, com redução do pólipó e dos sintomas, com quatro semanas de tratamento que perduram por 8 a 12 semanas. Segundo Small e cols.⁵², os efeitos do uso de furoato de mometasona foram observados após quatro meses de tratamento, com diminuição do tamanho do pólipó, de maneira gradual e lenta. Optamos em nosso estudo pelo tratamento de 12 semanas segundo recomendações do EPOS^{13,31}, onde o tratamento inicial recomendado é 12 semanas.

A resposta clínica aos CE tópicos também pode ser influenciada pela característica do infiltrado inflamatório da PN, a qual pode ser variável de acordo com diferenças genéticas e étnicas¹⁵ ou em caso de doenças sistêmicas associadas, como asma, doença exacerbada pela aspirina e fibrose cística. Parece haver diferenças entre os pólipos de origem asiática e os associados a fibrose cística, os quais são predominantemente neutrofílicos, enquanto aqueles de origem européia, brasileira e dos asmáticos possuem predomínio de eosinófilos⁵³.

O mecanismo exato de como os CE agem no pólipó nasal não está totalmente definido^{6,54}. Seus efeitos foram observados sobre os pólipos tanto *in vivo* como *in vitro*: redução de citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de adesão que atraem os eosinófilos ativos, com consequente redução dos eosinófilos no tecido polipóide⁵⁵; diminuição do edema; indução da apoptose dos fibroblastos; redução dos fatores pró-angiogênicos e aumento dos fatores anti-angiogênicos⁴³. Deve-se ressaltar a raridade de estudos sobre aspectos histopatológicos, principalmente em pacientes sem tratamento prévio, devido a grande dificuldade de seleção de pacientes. Ressalta-

se ainda a preocupação acerca de possíveis vieses ao se estudar os efeitos de um medicamento que depende da aderência do paciente.

No presente estudo, foi observado redução da celularidade pós CE tópico, principalmente de eosinófilos, e aumento não significativo do edema. Esse resultado contraditório poderia ser justificado pela via de administração (tópica nasal menos eficaz que a sistêmica) e tempo de utilização insuficiente para ocorrer a redução do edema⁵⁶. Não encontramos, na literatura sobre PN, justificativa para este aumento do edema, entretanto, vale ressaltar que ainda há certa controvérsia quanto aos reais efeitos dos CE na evolução do edema. No estudo de Echavez⁵⁷, por exemplo, embora a avaliação não tenha sido em mucosa, não foi observada alteração do edema facial após o uso de CE oral no pós-operatório de cirurgia plástica facial. Na neurologia, o uso do corticóide em casos de edema cerebral permanece empírico⁵⁸.

Deve ser ressaltado ainda que os CE podem não se mostrar eficazes em todos os casos de PN, devido à resistência intrínseca da droga, mediada por mecanismos celulares⁵⁹. Assim, sua taxa de sucesso com o CE tópico no tratamento da PN varia na literatura entre 60,9 e 80%^{60,61}. Outra hipótese para a falha clínica do CE tópico seria a sua ação localizada, que estaria reduzida nos casos extensos de PN, já que a medicação não alcançaria todos os pólipos nasais²⁵.

Ainda que permaneça como tratamento de escolha na terapêutica inicial da PN, os casos de refratariedade da corticoterapia não podem ser negligenciados. Na busca pela justificativa dessas falhas, estudos acerca da resposta da polipose à corticoterapia do ponto de vista anátomo-patológico tornam-se importantes na aquisição de novos conhecimentos, o que permite o reconhecimento de critérios histológicos que possam individualizar o tratamento para cada tipo de paciente.

Neste cenário, o papel da biópsia do pólipos nasal merece ser ressaltado. Sugerimos que a indicação da biópsia na propedêutica da PN, já bem documentada nos casos de dúvida diagnóstica ou pólipos unilaterais, possa ser estendida a todos os pacientes com lesão polipóide nasal, uma vez que sua execução de rotina é um procedimento rápido, ambulatorial, bem tolerado pelos pacientes e sem qualquer complicação secundária - nenhum dos pacientes de nossa casuística apresentou sangramento, dor com necessidade de analgésicos ou complicações infecciosas – e ainda acrescenta informações a respeito do padrão histológico predominante. Ainda que não tenha sido o objetivo do estudo, infere-se que, com base na análise desse padrão histológico, pode-se prever que os pacientes com pólipos com eosinófilos de forma intensa serão mais responsivos ao CE nasal (Tabela 3), com aconselhamento do paciente na escolha de outras opções terapêuticas, quando houver outro padrão celular, uma vez que um dos objetivos do tratamento à corticoterapia é a diminuição do processo inflamatório. Nos pacientes com eosinófilos intensos nos pólipos nasais, houve diminuição significativa destas células inflamatórias (Tabela 3), porém sem alteração em relação às demais células inflamatórias presentes nos pólipos (Tabelas 4, 5,6). Assim, nestas situações onde o pólipo tem presença intensa de eosinófilos, pode-se prever uma melhor resposta aos CE, diferentemente, quando a presença destas células são com características leves ou moderadas ou na presença de outras células inflamatórias predominantes.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

O uso de CE tópico nasal por três meses evidenciou alterações estromais e celulares dos pólipos nasossinuais.

Foi observado aumento significativo de cistos glandulares e da intensidade do edema da submucosa e tendência à redução de eosinófilos nos pólipos nasais, principalmente nos pacientes com presença intensa de eosinófilos, após 12 semanas de corticoterapia tópica.

Não foram encontradas alterações em relação à intensidade da celularidade geral em todos os pacientes, assim como em relação ao infiltrado de linfócitos, neutrófilos e plasmócitos. Também não se observou alteração na espessura da membrana basal.

Referências

8. REFERÊNCIAS

1. Newton JR. A review of nasal polyposis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4 (2): 507-12.
2. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Cauwenberg PV. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs.* 2005; 65 (11): 1537-52.
3. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (1): 79-84.
4. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997, 117 (1): 12-7.
5. Souza BB, Serra MF, Dorgam JV, Sarreta SM, Melo, VR, Anselmo-Lima W. Polipose Nasossinusal: Doença Inflamatória Crônica Evolutiva? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2003; 69 (3): 318-25.
6. Pawankar R. Nasal polyposis: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003; 3 (1):1-6.
7. Matsuyama C. Polipose nasossinusal: Uma Revisão Bibliográfica. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2000; 7(3): 82-4.
8. Collins M, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental Risk Factors and Gender in Nasal Polyposis. *Clin Otolaryngol.* 2002; 27 (5): 314-7.
9. Voegels,RL. Estudo da correlação entre as interleucinas 1 β ,3,4 e 5 e a molécula de adesão CAM-1 com a presença ou não de alergia [Tese - Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1998.
10. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner 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*. 2000; 110 (6): 1056-62.
11. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy and Asthma Proc*. 1996; 17 (5): 231-6.
 12. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yankaskas J. Nasal polyposis: Immunohistochemistry and Bioelectrical Findings (A Hypothesis for the Development of Nasal Polyps). *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99 (2): 165-75.
 13. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol*. 2012; Suppl. 23: 1-298.
 14. Mauz PS, Gensch J, Brosch S. Chronic polypous rhinosinusitis: Genesis, clinical picture, therapy and relapse rate - a retrospective study. *HNO*. 2007; 55 (7): 551-6.
 15. Potter MD, Pawankar R. Indications, efficacy, and safety of intranasal corticosteroids in rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2012; 5 (1): S14-17.
 16. Irfan M, Med M, Shamim M. Routine Histological Examination for Nasal Polyp Specimens: Is it Necessary? *Med J Malaysia*. 2009; 64 (1): 59-60.
 17. Alobid I, Anton E, Armengot M, Chao J, Colas C, Cuvillo A, et al. Consensus Document on Nasal Polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21 Suppl 1:9-13.
 18. Davidsson A, Hellquist HB. The So-Called "Allergic" Nasal Polyp. *ORL J Relat Spec*. 1993; 55 (1):30-5.
 19. Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150 (4): 1094-100.
 20. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist L N. Efficacy of Topical Corticosteroid Powder for Nasal Polyps: a Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Budesonide. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1995; 20 (1): 26-30.

21. Mygind N, Lund V. Intranasal corticosteroids for nasal polyposis: biological rationale, efficacy, and safety. *Treat Respir Med.* 2006; 5 (2): 93-102.
22. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137 (3): S1-S31.
23. Scadding, GK, Durham, SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38 (2): 260-75.
24. Caversaccio M, Hartnell A, Calnan D, Jose P, Mackay IS, Ugucioni M, et al. The role of chemokines in nasal polyps. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000; Suppl 125: 92S-5S.
25. Badia L, Lund V. Topical corticosteroids in nasal polyposis. *Drugs.* 2001; 61(5): 573-8.
26. Miyake MAM, Voegels RL. Polipose Nasossinusal. *Tratado de Otorrinolaringologia.* São Paulo: Roca, 2002.
27. Rigina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology.* 2002; 40 (2): 75-9.
28. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol.* 1999; 28 (4): 717-22.
29. Larsen PL, Tingsgaard PK, Harcourt J, Sofsrud G, Tos M. Nasal polyps and their relation to polyps/hypertrophic polypoid mucosa in the paranasal sinuses: a macro-, endo-, and microscopic study of autopsy materials. *Am J Rhinol* 1998; 12 (1): 45-51.

30. Senior BA, Kennedy DW. Management of sinusitis in the Asthmatic Patient. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 77 (1): 6-19.
31. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Cohen N, Cobo R, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol.* 2007; Suppl. 20: 1-136.
32. Voegels, R, Lessa M. *Rinologia e Cirurgia Endoscópica dos Seios Paranasais.* Rio de Janeiro: Revinter. 2006; (13): 137-52.
33. Tos M, Larsen PL, Larsen K, Caye-Thomasen P. Nasal polyps. Micro-endoscopic surgery of paranasal sinuses and the skull base. Berlin: Springer, 2000; 103-25.
34. Kita H, Adolphson CR, Gleich CR. Biology of eosinophilis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. *Allergy principles and practice.* 5. Ed. St Louis: Mosby, 1998; 242-60.
35. Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1987; 103 (1-2): 137-44.
36. Serra MF. Estudo ultra-estrutural e histológico da polipose nasossinusal e sua relação com o processo inflamatório [Tese – Mestrado]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2001.
37. Couto LGF. Aspectos histológicos do pólipó nasal [Tese - Mestrado]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2007.
38. Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three-year follow-up period. *Laryngoscope.* 2003; 113 (4): 683-7.
39. Benites P, Aloib I, Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonid is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope.* 2006; 116 (5): 770-5.
40. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in sever polyposis. *Arch.*

- Otolaryngol. Head and Neck Surg. 1998; 124 (5): 513-8.
41. Mullol J, Obando A, Pujol SL, Alobid I. Corticosteroid Treatment in Chronic Rhinosinusitis: The Possibilities and the Limits. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29 (4): 657-68.
 42. Mastruzzo C, Greco LR, Nakano K, Nakano OA, Palermano F, Pistorio MP, et al. Impact of intranasal budesonide immune inflammatory responses and epithelial remodeling in chronic upper airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (1): 37-44.
 43. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax.* 1995; 50 (3): 270-4.
 44. Sacher RA, Mcpherson RA. *Interpretação clínica dos exames laboratoriais.* 11ed. São Paulo: Manole, 2002.
 45. Voegels RL. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? *American Journal of Rhinology.* 2001; 15 (1): 9-14.
 46. Couto LGF, Fernandes AM, Brandao DF, Santi D, Valera FCP, Anselmo-Lima WT. Aspectos histológicos do pólipó nasossinusal. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008; 74 (2): 207-12.
 47. Payne SC, Early B, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histological profile of nasal polyps: with and without eosinophilia. *Laryngoscope.* 2011; 121(10): 2262-7.
 48. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of Allergy in Nasal Polyposis: a review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 113(6): 724-32.

49. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008; 63 (10): 1292-300.
50. Mygind N. Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy*, 1999; 54 Suppl 53: 12-6.
51. Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland P. Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology*. 2009; 47 (4): 1-8.
52. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116 (6): 1275-81.
53. Ishitoya J, Sakuma Y, Tsukuda M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int*. 2010; 59 (3): 239-45.
54. Valera F, Brassesco MS, Castro-Gamero AM, Cortez MA, Queiroz RG, Tone LG, Anselmo-Lima WT. In vitro effect of glucocorticoids on nasal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011; 77 (5): 605-10.
55. Hirano, S, Asano, K, Namba, M, Kanai, K, Hisamitsu, T, Suzaki, H. Induction of apoptosis in nasal polyp fibroblasts by glucocorticoids in vitro. *Acta Otolaryngol*. 2003; 123 (9): 1075-9.
56. Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5 (1): 31-5.
57. Echavez MI, Mangat DS. Effects of steroids on mood, edema, and ecchymosis in facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 120 (10): 1137-41.
58. Rabinstein AA. Treatment of cerebral edema. *Neurologist*. 2006; 12 (2): 59-73.

59. Pujols L, Mullol J, Benitez P, Torrego A, Xaubet A, Deharo J, et al. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med.* 2003; 97 (1): 90-6.
60. Tuncer, U, Soylu L, Aydogan B, Karakus, F, Akcali C. The effectiveness of steroid treatment in nasal polyposis. *Auris Nasus Larynx.* 2003; 30 (3): 263-8.
61. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakojsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol.* 1998; 12 (3): 183-9.

Anexos

9. ANEXOS

ANEXO 1 – Comitê de Ética

 UNICAMP	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
CEP, 26/10/10 (Grupo III)	
PARECER CEP: N° 930/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto). CAAE: 0724.0.146.000-10	
I - IDENTIFICAÇÃO:	
PROJETO: “POLIPOSE NASOSSINUSAL: ANÁLISE HISTOLÓGICA PRE E POS CORTICOTERAPIA TÓPICA”. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Arethusa Ingrid de Liz Medeiros INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP APRESENTAÇÃO AO CEP: 23/09/2010 APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/10/11 (O formulário encontra-se no <i>site</i> acima).	
II - OBJETIVOS	
Análise histológica das pólipos nasais, pré e pós corticoterapia nasal tópica.	
III - SUMÁRIO	
Os 25 pacientes estudados serão provenientes do Ambulatório de Rinologia do Hospital das Clínicas/UNICAMP. Será realizada biópsia ambulatorial do pólipo nasal e tratados com corticosteróide tópico por 3 meses. No final do período nova biópsia será efetuada.	
IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES	
Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	
V - PARECER DO CEP	
O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada. O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.	
VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	
<hr/>	
Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 13083-887 Campinas - SP	FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187 cep@fcm.unicamp.br



O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de setembro de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

ANEXO II – Termo de Consentimento

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo telefone 3788-8936.

Informações sobre a pesquisa:

“Polipose Nasossinusal: análise histológica pré e pós corticoterapia tópica”

Pesquisador Responsável: Dr. Arethusa Ingrid de Liz Medeiros Dias.

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): 33247413

Pesquisadores participantes: Arethusa Medeiros, Eulália Sakano, Albina Altemani

Telefones para contato : 33247413

Esta é uma pesquisa que tem por objetivo principal estudar a estrutura histológica dos pólipos, em pacientes com diagnóstico de Polipose Nasossinusal (PN) submetidos à corticoterapia tópica nasal. Além disso, analisaremos também se existe alguma relação entre os sintomas apresentados pelos pacientes e o tipo histológico do pólipo nasal.

Desta forma, todos os pacientes com o diagnóstico de PN (através da história, exame físico, endoscopia nasal, tomografia e análise histológica do pólipo nasal), e que preencherem os critérios de inclusão do presente estudo, serão convidados a participar da pesquisa.

Inicialmente será efetuada uma biópsia do pólipo nasal (retirada de parte do pólipo), realizada a nível ambulatorial, sem qualquer medicação, inclusive anestésica. Será indicado então o uso de corticoesteróide tópico nasal (spray), em doses padronizadas de acordo com o peso do paciente. Após 3 meses será agendado um retorno, quando nova biópsia do pólipo será novamente efetuada.

Biópsia do pólipo nasal: esta será realizada pelo médico assistente, no ambulatório de otorrinolaringologia do HC/UNICAMP. Nenhuma medicação é utilizada (inclusive anestésicos). Para sua realização utilizamos uma pinça “saca-bocado” (pinça que prende e retira uma porção do pólipo), com o auxílio de um espéculo nasal comum ou nasofibrosopia. É um procedimento rápido e que sempre é realizado para o diagnóstico da Polipose Nasossinusal. Pode ocorrer dor, que não é comum, já que os pólipos nasais geralmente não possuem terminações nervosas. Quando ocorre é de intensidade leve, e que melhora espontaneamente. Além disso, e também raramente, pode haver sangramento, que é de pequena monta e se resolve espontaneamente.

Corticoterapia tópica: será orientado o uso de corticoesteróide tópico por 3 meses, sob a forma de spray nasal. Os corticoesteróides são as drogas mais estudadas e utilizadas no tratamento da PN, e no nosso serviço sempre são administrados no tratamento inicial desta patologia. Sua forma tópica é bastante segura, com poucos efeitos adversos. Pode ocorrer ressecamento nasal e faríngeo (garganta), sangramento nasal. Nos pacientes diabéticos e com glaucoma esta droga deve ser utilizada com cautela, apesar da baixa absorção sistêmica que ela possui.

Análise histológica do pólipo nasal: os fragmentos dos pólipos retirados nas biópsias serão avaliados sob microscopia, para se estabelecer qual o tipo do pólipo. Isto será realizada no setor de patologia do HC/UNICAMP, e as informações constarão no prontuário de cada paciente.

Portanto todos os procedimentos e terapias que fazem parte desta pesquisa são rotineiramente realizados em pacientes com diagnóstico de Polipose Nasossinusal. Nenhum benefício ou malefício será proporcionado aos

pacientes que aceitem participar do projeto em questão. A não aceitação de participar da pesquisa não implicará em qualquer prejuízo no acompanhamento e tratamento do paciente.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e assegura-se o sigilo sobre a participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar a identificação dos participantes do estudo. Todo o tratamento será realizado com recursos do Sistema Único de Saúde e não acarretará nenhum custo adicional por parte dos participantes da pesquisa. Não existe nenhum patrocinador para o estudo e não há nenhuma forma de ressarcimento financeiro para os participantes do estudo.

A qualquer momento pode-se desistir de participar do estudo e retirar o consentimento, sem que isso acarrete qualquer prejuízo da continuidade do acompanhamento ou tratamento usual.

Dra. Arethusa I. L. Medeiros

Pesquisador Responsável

Consentimento da Participação da Pessoa como Sujeito

Eu, _____, RG nº _____, n.º de matrícula _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Polipose Nasossinusal: análise histológica pré e pós corticoterapia tópica”, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador Dra. Arethusa I. L. Medeiros e/ou pela Dra. Eulália Sakano sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência ou tratamento.

Campinas, _____ de _____ de 200 ____.

ANEXO III – Dados Individuais de cada Paciente do Estudo

Pcte	Ed_pre	Ed_pos	In. Cel_pre	In.Cel_pos	E_PRE	E_POS	PL_PRE	PL_POS	L_PRE	L_POS	N_PRE	N_POS	C.G	IC.G	M.B_P	M.B_P	Naso_PRE
1	2	3	1	3	3	3	1	2	1	1	1	1	1	0	1	1	2
2	3	2	3	1	3	1	3	2	1	1	1	1	1	0	0	1	2
3	3	2	2	1	3	2	1	1	1	1	2	2	2	0	0	2	2
4	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0	1	2
5	2	3	3	1	3	1	2	1	2	1	1	1	1	0	0	2	2
6	1	1	1	2	1	1	2	1	2	2	1	1	1	0	0	1	2
7	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	0	0	1	2
8	1	3	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	2
9	2	3	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
10	2	3	1	3	1	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	2
11	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	0	0	2	2
12	2	2	1	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1	0	1	1	3
13	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	0	0	1	3
14	2	2	2	3	3	3	2	3	2	3	1	2	2	0	0	1	2
15	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	3
16	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	3	1	1	0	0	1	3
17	2	3	2	2	2	3	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	3
18	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2
19	3	3	2	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2
20	2	2	3	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	3
21	1	2	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	0	0	1	3
22	2	2	3	2	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	3
23	2	3	2	3	3	3	2	3	2	2	1	1	1	0	1	1	2
24	1	2	2	1	3	1	1	1	1	2	2	2	1	0	0	1	3
25	3	3	1	1	3	2	1	1	2	2	1	1	1	0	0	2	1
26	2	2	3	2	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2
27	3	2	2	1	3	1	1	2	1	3	1	1	1	0	1	1	2
28	3	3	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1
29	3	2	3	2	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	3
30	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	3
31	2	2	2	2	1	1	3	3	3	3	1	1	1	0	0	2	3
32	2	3	2	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	2
33	1	2	2	3	2	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0	1	3
34	2	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	0	0	2	2
35	2	2	2	2	3	3	1	1	1	1	1	1	2	0	0	1	3

Legenda:

pre= sem corticóide nasal

pós= uso de 3 meses de corticoide nasal

Naso (Nasofibroscopia): 1,2,3 (1-pólipo restrito meato médio, 2- pólipo até corneto inferior, 3 - polipo ocluindo fossa nasal)

Ed (edema): 1,2,3 (ate 25% do total da lamina, entre 25-50%, acima de 50%)

In.Cel (Intensidade Celularidade): 1,2,3 (ate 25% do total da lamina, entre 25-50%, acima de 50%)

E (eosinófilo): 1,2,3 (ate 25% do total da lamina, entre 25-50%, acima de 50%)

PL(plasmócito):1,2,3 (ate 25% do total da lamina, entre 25-50%, acima de 50%)

L(linfócito): 1,2,3(ate 25% do total da lamina, entre 25-50%, acima de 50%)

N (Neutrófilo): 1,2,3 (ate 25% do total da lamina, entre 25-50%, acima de 50%)

CG (Cistos Glandulares): 0,1(ausente/presente)

M.B(Espessura Membrana Basal):1,2,3(diâmetro de 1 hemácia, ate 2 hemácias, mais que 2 hemácias)

Apêndices

10. APÊNDICES

APÊNDICE I – Apresentação Oral em Congresso

Anais do 42º Congresso Brasileiro
de Otorrinolaringologia



42º CONGRESSO BRASILEIRO DE
OTORRINOLARINGOLOGIA
E CIRURGIA CÉRVICO-FACIAL

7º CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE
OTORRINOLARINGOLOGIA

Suplemento

Trabalho Clínico

AO-31

TÍTULO: Polipose Nasossinusal: Análise Histológica pré e pós corticoterapia tópica

AUTOR(ES): Arethusa Ingrid de Liz Medeiros Dias; Eulalia Sakano; Carlos Takahiro Chone; Albina Messias de Almeida Milani Altemani; Joao Paulo Valente; Mariana Dutra de Cássia Ferreira.

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Introdução: Há vários trabalhos sobre a histologia dos pólipos nasossinusais, entretanto existem poucos estudos correlacionando a ação do corticosteróides na histologia. **Objetivos:** Analisar quais as alterações histológicas que o corticosteroide tópico pode induzir no pólipo após três meses de seu uso. **Materiais e Métodos:** Foram estudados 53 pacientes com polipose nasossinusal virgens de tratamento (com CE tópico ou sistêmico). As amostras dos pólipos foram colhidas por biópsia ambulatorial, antes e após o tratamento, e analisadas através de microscopia óptica. **Resultados:** Ainda que sem significância estatística, foi constatada uma tendência a intensificação do edema na biópsia pós corticoterapia. Ao serem avaliadas as alterações nos tipos específicos de células, apenas os eosinófilos tiveram oscilação, com tendência a diminuição, com redução importante dos casos intensos (17 para 9 casos), porém sem significância estatística. ($p = 0,073$). **Discussão:** Ainda que disponível diversos estudos demonstrando aspectos clínicos, a escassez de dados acerca das alterações histológicas decorridas do uso dos CE motivou a realização deste estudo. O achado de um leve aumento de edema foi o mais imprevisível, porém diversos fatores podem ter influenciado, tais como: subjetividade da análise, heterogeneidade da lâmina, aderência ao tratamento, diferenças genéticas e raciais. **Conclusão:** Apesar de ter impacto clínico definido no tratamento da polipose, pouco se estudou a respeito das alterações histológicas dos CE nos pólipos nasossinusais. Ainda que com limitações, o estudo atual ressalta que os achados podem não ser tão óbvios como esperados, motivando a realização de novos estudos.

DESCRITORES: Corticosteróides; Pólipos Nasais; Histologia; Budesonida

APÊNDICE II – Submissão em Revista



Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) Arethusa Ingrid de Liz Medeiros Dias

Referente ao código de fluxo: 11044
Classificação: Artigo Original

Informamos que recebemos o manuscrito "Aspectos histopatológicos da polipose nasossinusal pré e pós corticoterapia tópica", que será enviado para apreciação dos Revisores para possível publicação/participação na(o) Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número do código de fluxo apresentado acima.

O(s) autor(es) declara(m) que o presente trabalho é original, sendo que o seu conteúdo não foi nem está sendo considerado para publicação em outro periódico, brasileiro ou do Exterior, seja no formato impresso ou eletrônico.

Obrigado por submeter seu trabalho a(o) Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

Atenciosamente,

Profa. Dra. Wilma Anselmo-Lima
Editora

Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial
Avenida Indianópolis, 1287 - Planalto Paulista
CEP 04063-002 - São Paulo/SP - Brasil
Tel.: +55 (11) 5053-7500 - Email: revista@aborlccf.org.br