

Polipose nasal na infância

Nasal polyposis in childhood

Beatrice Neves • Carla André • Luis Antunes

RESUMO

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança, do sexo masculino, com 7 anos de idade, que recorreu ao Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta, com queixas de obstrução nasal e rinorreia com cerca de 6 anos de evolução. Após estudo diagnóstico, verificaram tratar-se de polipose nasosinusal associada a uma das mutações genéticas da Fibrose Quística. Devido à raridade e dificuldade no diagnóstico desta patologia, na infância, os autores apresentam o caso e comentam alguns aspectos importantes desta entidade clínica.

Palavras-chave: infância, polipose nasosinusal, fibrose quística, diagnóstico

ABSTRACT

The authors report a case of a 7 years-old boy, who attended the ENT Department of Garcia de Orta Hospital, complaining of nasal obstruction and rhinorrhea. After physical examination and complementary exams, nasal and sinus polyposis associated to a gene mutation related to Cystic Fibrosis was diagnosed. Due to the rarity of this disease in children and to the difficulty to make a diagnosis, the authors report this case and review some important aspects of polyposis in childhood. Key- words: childhood, nasal polyposis, cystic fibrosis, diagnosis

INTRODUÇÃO

A obstrução nasal é uma das queixas mais comuns nas consultas de otorrinolaringologia pediátrica. Perante este sintoma devemos inicialmente pensar nas etiologias mais frequentes como as infecções, os processos alérgicos e a hipertrofia de tecido linfóide, no entanto, sem esquecer a polipose nasosinusal (PNS).

A Polipose Nasosinusal é uma hiperplasia edematosa multifocal da mucosa nasal, de causa inflamatória. É uma doença rara na infância, com incidência de cerca de 0,1% em crianças sem patologia de base. Quando consideramos crianças com determinadas patologias, como Discinesia Ciliar Primária, Fibrose Quística ou Intolerância ao Ácido Acetil Salicílico (AAS), a PNS é mais frequente.¹

O nosso objectivo com este artigo é rever alguns aspectos importantes desta patologia na infância e apresentar um caso clínico seguido no nosso serviço.

CASO CLÍNICO

MM, 7 anos, sexo masculino, raça caucasiana.

Iniciou aos 18 meses de idade queixas de obstrução nasal, rinorreia anterior mucopurulenta, mais frequente nos meses de Inverno, com melhoria importante durante o Verão. Referia ainda amigdalites frequentes, com cerca de 4 episódios por ano.

Desde o início da sintomatologia anteriormente referida, foi medicado com antihistamínicos, corticóides tópicos nasais e antibacterianos com melhoria significativa

BEATRICE NEVES

Interna do Internato Complementar de ORL do Hospital Garcia de Orta

CARLA ANDRÉ

Assistente Hospitalar do Serviço de ORL do Hospital Garcia de Orta

LUIS ANTUNES

Director do Serviço de ORL do Hospital Garcia de Orta

CORRESPONDÊNCIA:

Beatrice Maria Jordão Neves de Souza
Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2801-951 Almada
T. 21 272 72 95

Mail: beatricemjn@hotmail.com

das queixas nasais. Negava hipoacusia apesar de ter tido alguns episódios de otite. Referia episódios de infecções respiratórias baixas não complicadas, cerca de 3 por ano.

Evoluiu com agravamento progressivo da obstrução nasal, com roncopia, diminuição da qualidade do sono com períodos de apneia. Na sequência destas queixas, aos 4 anos de idade foi submetido a adenoidectomia. Manteve as queixas após a intervenção cirúrgica, com má qualidade de vida que a mãe atribuía a obstrução nasal crónica. Sem outras queixas, nomeadamente, diarreia ou vómitos; sem alteração do crescimento e desenvolvimento.

Dos 4 aos 7 anos recorreu a diversos especialistas: otorrinolaringologistas, alergologistas e pediatras. Realizou testes de sensibilidade cutânea e dosagem sérica de IgE específica para alergenios inalados e alimentares os quais foram todos negativos. Submetido a diversos tratamentos medicamentosos, que incluíram antibióticos, antihistaminicos, corticóides (sistémicos e/ou tópicos), sem qualquer melhoria.

Aos 7 anos de idade recorreu ao Serviço de ORL de Hospital Garcia de Orta com a sintomatologia anteriormente referida.

Realizámos rinoscopia endoscópica com endoscópio flexível pediátrico, tendo-se observado em ambos os meatos médio, “algumas massas” com as seguintes características: superfície lisa, regular, coloração homogénea, branco-acinzentada, consistência elástica, edematosa, não sangrativa. Estas lesões eram macroscopicamente sugestivas de polipos nasais. Além das lesões anteriormente descritas o doente apresentava secreção nasal espessa, de coloração esbranquiçada, abundante. Não observámos hipertrofia de tecido linfóide da rinofaringe. (figura1)



Figura 1

A restante observação ORL, realizada com luz frontal, verificava-se membranas timpânicas baças, hiperemia e edema de mucosa nasal, amígdalas normotróficas e palato ogival.

Solicitámos audiometria tonal e timpanograma que revelaram limiares tonais sem alterações e curva tipo C bilateral.

Solicitado Teste do Suor que foi positivo em três amostras diferentes e com a utilização de dois métodos distintos. Pelo método conductimétrico obtivemos dosagem de cloreto de sódio igual a 127mmol/L (valores positivos superiores a 90mmol/L). Pelo método da potenciometria directa obtivemos dosagem de cloreto igual a 124mmol/L e de sódio igual a 114mmol/L (valores positivos superiores a 60mmol/L).

Hemograma e bioquímica sem alterações.

Radiografia simples de tórax sem alterações.

Tomografia computadorizada dos seios perinasais revelava alterações compatíveis com polipose nasosinusal difusa, com sinais de osteíte etmoido-nasal. (figura 2)



Figura 2

Foi solicitado ao Instituto Ricardo Jorge estudo genético, que pesquisou várias mutações genéticas no gene CFTR, associadas a Fibrose Quística. No seu conjunto as mutações pesquisadas constituem cerca de 92,7% das mutações genéticas associadas à esta doença na população portuguesa. O nosso doente é heterozigótico para a mutação G542X, tendo um genótipo G542X/N (sendo N um gene normal para a mutação pesquisada).

Antecedentes familiares irrelevantes, nomeadamente sem história de fibrose quística.

Submetido a microcirurgia endoscópica nasal: polipectomia, antrotomia media e etmoidectomia anterior bilaterais em julho de 2009. O resultado da Anatomia Patológica

foi polipos inflamatórios de fossas nasais com algumas glândulas quísticas no corion.

Actualmente encontra-se no terceiro mês pós operatório, sem queixas e sem recidiva.

DISCUSSÃO

Não há na literatura uma etiologia única que explique o aparecimento da polipose nasosinusal. Parece haver diversas causas que, em indivíduos geneticamente predispostos, desencadeiam um processo inflamatório crónico, que culmina com o aparecimento da PNS.¹

Durante muitos anos a alergia, IgE dependente, foi considerada a causa da PNS. Actualmente esta teoria foi praticamente abandonada. Na população geral, a incidência de rinite alérgica é de 10% nas crianças e de 10 a 20% nos adolescentes e adultos.² Braunn et al encontraram uma percentagem de doentes alérgicos igual a 2,8% em doentes com PNS.³ Triglia et al encontraram uma percentagem de 10% de alérgicos em crianças com PNS sem outras patologias associadas.⁴ Estudos mostram que a PNS é mais frequente em doentes com asma não alérgica em relação aos doentes com asma alérgica.¹

Polipose nasosinusal isolada é uma patologia rara em crianças, mas quando associadas outras doenças, torna-se mais comum.¹

Na literatura, a PNS tem sido relatada com uma incidência de 5 a 40% em crianças com Fibrose Quística (FQ).^{1,5} Também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética, de transmissão autossómica recessiva, mais comum na população caucasiana, com incidência de 1:2000 nados vivos nesta população. Há um defeito no gene que codifica a proteína reguladora da condução transmembranar (CFTR), o que afecta o transporte iónico e tem como consequência final a produção de muco até 60 vezes mais espesso.⁶

Clinicamente a FQ apresenta-se como uma exocrinopatia grave, com manifestações respiratórias e gastrointestinais que levam a uma má progressão estatura ponderal. Facto interessante é que as crianças com FQ não apresentam otites recorrentes, como seria esperado em doentes com muco espesso.⁶

Para o diagnóstico de FQ é necessário a presença de, pelo menos dois, dos quatro critérios clínico-laboratoriais: história familiar de FQ, insuficiência pancreática, doença pulmonar obstrutiva crónica e níveis elevados de sódio e cloro no suor (> 60mmol/L).⁶ De acordo com os critérios clínicos, o nosso doente não apresenta FQ.

A literatura aponta mais de 1000 mutações genéticas possíveis na FQ.⁶ O estudo genético a que o nosso doente foi submetido não pesquisou mutações raras

na população portuguesa. Com este estudo cerca de 0,5% dos doentes portugueses com Fibrose Quística não terão nenhuma mutação identificada e 13,5% só terão uma mutação identificada, como no caso clínico por nós apresentado. Aguardamos realização de novos testes para pesquisa de mutações raras na população portuguesa.

A severidade da doença relaciona-se com a sensibilidade do organismo a disfunção do gene CFTR e com a quantidade de proteína funcional, que por sua vez são influenciados pelo tipo de mutação. A FQ atípica representa aproximadamente 2% dos casos e muitas vezes apresenta-se com uma única manifestação clínica. Estão também descritos na literatura condições clínicas onde a mutação no gene CFTR contribui para patogénese da doença mas não é critério essencial para o diagnóstico.⁷

A Discinesia Ciliar Primária (DCP) é uma doença genética caracterizada por defeitos ultraestruturais ciliares, que leva a uma alteração do clearance mucociliar. Apresenta transmissão autossómica recessiva, com prevalência de 1:20.000. Clinicamente caracteriza-se por: infecções das vias aéreas superiores e inferiores recorrentes, associadas a bronquiectasias e PNS, infertilidade e deficit crescimento estatura ponderal. Semelhante à Fibrose Quística, a Discinesia Ciliar Primária também apresenta uma variedade de génotipos e fenótipos. O fenótipo mais frequente é a Síndrome de Kartagener: bronquiectasias, *situs inversus*, sinusite crónica, esta presente em 50% dos casos de DCP. O diagnóstico definitivo é feito através da microscopia electrónica da mucosa do tracto respiratório inferior.⁸

PNS é encontrada em cerca de 36% dos doentes com Intolerância ao Ácido Acetil Salicílico (AAS) ou Síndrome de Widal.¹ Esta síndrome é rara na infância, sendo o grupo etário mais atingido entre os 20 e 40 anos. Apresenta-se clinicamente com asma brônquica de difícil controlo e PNS exuberante, desencadeadas pela ingestão de AAS. A teoria mais aceite para explicar o mecanismo fisiopatológico desta doença, considera a presença do AAS como um factor de desequilíbrio no metabolismo do ácido araquidónico, levando a uma produção excessiva de leucotrienos e a uma resposta inflamatória descontrolada com broncoespasmo e edema de mucosa nasal. Esta resposta inflamatória também pode ser desencadeada pela ingestão de outros anti-inflamatórios não esteróides, além do AAS. O diagnóstico é clínico, sendo que os testes de provocação estão indicados apenas em alguns casos selecionados.⁹

A Rinosinusite Fúngica Eosinofílica (RFE) é uma sinusite crónica de causa fúngica. Compromete principalmente adolescentes e adultos jovens, imunocompetentes.

Neste tipo particular de sinusite, a presença de PNS é o principal critério para o seu diagnóstico.¹⁰ Goldstein observou no seu estudo, incidência de 66% de PNS em doentes com RFE.¹¹ Os outros critérios são: história de atopia, confirmada por testes cutâneos e/ou serologia, sinais característicos na tomografia computadorizada dos seios perinasais, presença de muco eosinofílico sem invasão fúngica tecidual (mucina alérgica) e identificação de hifas fúngicas no material removido durante o procedimento cirúrgico. Devemos considerar este diagnóstico sempre que houver rinosinusite refractária aos diversos tipos de antibiótico.¹⁰ No caso clínico acima descrito, não procedemos à pesquisa de fungos, pois o doente não cumpria todos os critérios diagnósticos para RFE. De acordo com Braun et al, os fungos detectados no muco nasal (que também existem em indivíduos saudáveis), são os responsáveis pela migração de eosinófilos através da mucosa para o muco, na tentativa de destruí-los, desencadeando uma resposta inflamatória desenfreada que resulta na formação de polipos.¹² O mecanismo fisiopatológico parece ser uma reacção de hipersensibilidade tipo 1 e 2 ao antigénio fúngico, levando ao aparecimento da PNS.¹⁰

Richetti et al sugerem que a PNS seja resultado de uma hipereactividade da mucosa do complexo osteomeatal aos antigénios fúngicos normalmente existentes na mucosa nasal. Demonstraram a diminuição da recorrência dos pólipos após a cirurgia com uso de anfotericina tópica nasal.¹³

Histologicamente, os polipos caracterizam-se por infiltrado de células inflamatórias: mastócitos, eosinófilos, linfócitos, neutrófilos. Mas são os eosinófilos que parecem ter o papel mais importante na resposta inflamatória na maior parte dos casos, pois são os principais produtores de mediadores inflamatórios, como leucotrienos.¹⁴ Na maioria dos pólipos, os eosinófilos correspondem a mais de 60% da população do infiltrado celular.¹⁵ Excepção são os polipos na Fibrose Quística, onde o infiltrado predominante é neutrofilo.⁶ Observa-se também proliferação epitelial e hipertrofia tecidual nos polipos. Estudos demonstraram o aumento do factor de crescimento IGF-1 nos pólipos, o que pode contribuir para proliferação epitelial anormal.¹⁴

Os sintomas predominantes associados à PNS na criança são: obstrução nasal crónica, rinorreia, respiração bucal, tosse, roncopatia, apneia, infecções respiratórias altas recorrentes e hiposmia. Estes sintomas têm como consequência uma diminuição importante na qualidade de vida das crianças.^{4, 16}

Em relação ao exame objectivo, gostaríamos de salientar a importância da realização da endoscopia

nasosinusal, pois o ponto de partida para formação dos polipos é o complexo osteomeatal.¹⁶ Estudos revelam que em 45 a 70% dos casos os pólipos são tão pequenos que somente podem ser visualizados através da endoscopia nasal.⁵ No caso clínico anteriormente apresentado, os polipos não eram visíveis à rinoscopia anterior, realizada com auxílio de espéculo nasal e iluminação directa.

A radiografia simples dos seios perinasais não é um bom exame de imagem para diagnóstico de PNS por ser um exame pouco sensível e pouco específico, principalmente para lesões localizadas no etmóide. Não deve ser realizado em crianças menores que 12 meses, pois nesta faixa etária a mucosa dos seios perinasais é redundante, o que dá uma falsa impressão, de espessamento de mucosa.¹⁶

A tomografia computadorizada é o exame de imagem de eleição por apresentar alta sensibilidade/especificidade. Importante para diagnóstico diferencial com lesões tumorais, complicações orbitárias e programação cirúrgica. Apresenta como inconvenientes a necessidade de sedação nas crianças mais jovens e de implicar a exposição a grande quantidade de radiação. Nos casos onde existe suspeita de complicação intracraniana ou infecções fúngicas deve ser efectuada ressonância magnética.¹⁶

O tratamento de eleição é a corticoterapia tópica e/ou sistémica. O tratamento tópico leva à redução do tamanho dos polipos com melhoria da obstrução nasal e da rinorreia, mas sem efeito sobre a hiposmia. Outra desvantagem do tratamento tópico é não actuar sobre os polipos intrasinusais.^{16,17} Epistaxis é um dos possíveis efeitos colaterais desta terapêutica, que pode ser prevenida através da correcção da técnica de aplicação da medicação (“técnica da mão cruzada”).¹⁶ A corticoterapia sistémica é mais eficaz na diminuição do tamanho dos polipos mas por outro lado apresenta mais efeitos colaterais. Geralmente utiliza-se um curso de 2 a 3 semanas, com doses decrescentes.¹⁸

Antibacterianos devem ser utilizados nos episódios de infecção secundária. Estudos recentes sugerem que o uso de macrólidos, em baixa dosagem e por longos períodos, diminuem a virulência da flora bacteriana normal e apresentam efeito antiinflamatório, levando a redução do tamanho dos pólipos e diminuição local de IL-8, com consequente melhoria da qualidade de vida.¹⁸⁻²⁰

Antihistamínicos podem estar indicados em pacientes com PNS e rinite alérgica para diminuir sintomas como rinorreia, crises esternutatórias e prurido.¹⁸

Os antileucotrienos podem ser úteis em PNS associada a intolerância ao AAS, mas ainda faltam estudos

controlados que confirmem a eficácia deste fármaco.¹⁸ Na PNS associada a intolerância ao AAS, refractária ao tratamento com corticóides, a dessensibilização pode ser útil. Estudos apontam redução do número de exacerbações infecciosas e do número de crises de asma por ano, melhoria do olfacto e diminuição da necessidade do uso de corticóides. Desvantagens são os efeitos adversos gastrointestinais que podem ocorrer com esta terapêutica.¹⁸

Outra possibilidade de tratamento é a furosemida tópica para diminuição e controle do edema na PNS. O seu uso parece diminuir a recorrência dos polipos nos doentes operados.¹⁷

Krofljic et al, em seu estudo, comparou os efeitos do corticoesteróide tópico com a furosemida tópica, como tratamento pré operatório e observou diminuição significativa do edema no grupo medicado com furosemida, facilitando a realização da cirurgia.²¹

Possibilidades futuras para tratamento da PNS são os antagonistas das interleucinas, IgE antagonistas, imunossuppressores e inibidores de metaloproteinase. Há necessidade de estudos controlados e randomizados que verifiquem a eficácia destas terapêuticas.¹⁸

Devemos optar pelo tratamento cirúrgico apenas nos casos de falência do tratamento médico, excepto no caso particular da Rinosinusite Fúngica Eosinofílica, onde o tratamento passa sempre pelo procedimento cirúrgico associado a corticoterapia tópica e/ou sistémica.²² A técnica utilizada é a *mini-fess* (funcional endoscopic sinus surgery). Na criança pode ser realizada etmoidectomia anterior com remoção da apófise unciforme e meatotomia média. A cirurgia não tem finalidade curativa, apenas funcional: melhoria da obstrução nasal e do arejamento dos seios perinasais. Existem pontos importantes a serem considerados na cirurgia endoscópica sinusal na infância: cirurgia o mais conservadora possível para preservar referências anatómicas para cirurgias futuras; devido à proximidade anatómica das estruturas na criança, ter atenção para não lesar o ducto nasolacrimal e estar atento para o facto de que na criança os seios perinasais são cavidades pequenas, com paredes ósseas muito finas.¹⁶ Triglia e Nicollas avaliaram retrospectivamente a eficácia da cirurgia endoscópica nasosinusal na PNS em pacientes pediátricos. Referem que os resultados foram encorajadores: após um seguimento de mais de 3 anos, observaram somente 12% de recorrência da sintomatologia referida na avaliação pré operatória.⁴ Apesar do pouco tempo de pós operatório, o nosso doente está assintomático.

Existem ainda questões a serem respondidas a cerca da PNS. Porque é que, em alguns indivíduos, a presença

de fungos na cavidade nasal leva a uma resposta inflamatória tão exuberante e em última instância ao aparecimento da PNS? Porque é que a exposição ao AAS induz PNS em alguns pacientes e noutros não? Provavelmente a resposta a estas e outras perguntas com relação à fisiopatologia da PNS está no estudo da genética. Richer et al encontraram redução marcada no nível de expressão de diversos genes responsáveis pela manutenção e reparação da barreira epitelial nos polipos nasais.²³ Becker et al encontraram uma maior expressão do gene para interleucina 2 nos doentes com PNS associada à Intolerância ao AAS. Portadores dos antígenos de histocompatibilidade A11, B49, DR15, DR13 apresentam uma maior probabilidade de desenvolver PNS não relacionada a Intolerância ao AAS, enquanto que os portadores do antígeno DR17 apresentam maior probabilidade de desenvolver PNS associada à Intolerância ao AAS.²⁴ Figueiredo et al demonstrou que existe um desequilíbrio na expressão dos genes inflamatórios TGF 1 e IL5, sendo maior na mucosa normal quando comparada ao pólipos, o que sugere um papel protector destas citocinas no desenvolvimento do pólipo.²⁵ Wang et al demonstraram um perfil de expressão de genes inflamatórios nos polipos, diferente da mucosa normal.²⁶

CONCLUSÕES

A Polipose Nasosinusal na Infância é uma doença crónica, com grande repercussão na qualidade de vida da criança. Constitui um desafio para os médicos por ser altamente recidivante e requerer um longo período de seguimento.

É fundamental despistar sempre a Polipose Nasosinusal nas crianças com queixas de obstrução nasal crónica, sendo muito importante a endoscopia nasosinusal para chegar a este diagnóstico.

Nas crianças com Polipose Nasosinusal devemos sempre pensar em FQ.

Devido à diversidade de mutações genéticas associadas a Fibrose Quística em alguns doentes este diagnóstico pode ser difícil.

Há falta de estudos placebo-controle para estabelecer a eficácia de novas terapêuticas para tratamento da Polipose Nasosinusal, além da corticoterapia.

Existem muitas controvérsias em relação à etiologia e fisiopatologia da Polipose Nasosinusal. Acreditamos que as respostas para estas questões estão na determinação de um perfil genético para polipose nasosinusal.

REFERÊNCIAS

1. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* 1996 Sep-Oct; 17(5): 231-6.
2. Wayoff M, Moneret- Vautrin DA. Le syndrome d'hyperré-activité nasale (rhinitis allergiques et vasomotrices). In *Encycl Méd Chir, Paris, Oto-rhino-laryngologie, Techniques*; 1988, 20-350- A-10.
3. Braun JJ, Haas F, Conraux C. Polyposis of the nasal sinuses. Epidemiology and clinical aspects of 350 cases. Treatment and results with a follow-up over 5 years on 93 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1992; 109(4): 189-99.
4. Triglia JM, Nicollas R. Nasal and sinus polyposis in children. *Laryngoscope.* 1997 Jul; 107(7): 963-6.
5. Weber SAT, Ferrari GF. Incidência e evolução da polipose nasal em crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008 Jan-Feb; 74 (1):16-20
6. Carvalho CP et al. Manifestações Otorrinolaringológicas na Fibrose Cística: Revisão da Literatura. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2008; 12(4): 552-8.
7. Paranjape SM, Zeitlin PL. Atypical Cystic Fibrosis and CFTR- Related Diseases. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2008; 35: 116- 123
8. Santos JWA et al. Discinesia ciliar primária. *J Pneumol.* 2001 Sep- Oct; 27 (5): 262-68.
9. Seabra B, Duarte R, Sá RC. Asma, polipose nasal e intolerância à aspirina- Uma tríade a recordar. *Revista Port Pneumol.* 2006 Nov- Dec; 12(6): 709-14
10. Monteiro CR et al. Sinusite fúngica alérgica. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002 Oct; 68 (5). http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992002000500021&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Goldstein MF, Dunsy EH, Dvorin DJ. Allergic fungal sinusitis: a review with four illustrated cases. *Am J Rhinol.* 1994; 8: 13-18
12. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. Eosinophilic fungal rhinosinusitis: a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003; 113 (2): 264-9.
13. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli, et al. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 2002 Apr; 116 (4): 261-3
14. Peynègre R, Coste A. Polyposé Nasosinusienne. In *Encycl Méd Chir, Paris, Oto-rhino-laryngologie, Techniques*; 1994: 20-395-A-10
15. Pawankar R. Nasal polyposis: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb; 3 (1): 1-6
16. Ejzemberg B, Sih T, Haetinger R. Diagnóstico e abordagem terapêutica da sinusite na criança. III Manual da IAPO. 2003; 144-67. <http://www.iapo.org.br/manuals/04-3.pdf>
17. Mygind N, Lildholdt T. Nasal polyps treatment: medical management. *Allergy Asthma Proc.* 1996 Sep- Oct; 17 (5): 275-82
18. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, et al. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs.* 2005; 65 (11): 1537-52
19. Nonaka M, Pawankar R, Tomiyama S, et al. A Macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol.* 1999 Jul- Aug; 13 (4): 267- 72
20. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121: 83-92
21. Krofoc B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006 Aug; 263 (8): 767-71
22. Kupferberg SB, Bent JP. Allergic fungal sinusitis in the pediatric population. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1996 Dec; 122(12): 1381-4
23. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB, et al. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol.* 2008 May- Jun; 22(3): 228-34
24. Becker JC. Perfil de citocinas e tipificação HLA em pacientes com polipose nasossinusal tolerantes e intolerantes a aspirina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003 May- Jun; 69 (3): 296-302.
25. Figueiredo CR, Santos RP, Silva ID, et al. Microarray cDNA to identify inflammatory genes in nasal polyposis. *Am J Rhinol.* 2007 Mar- Apr; 21 (2): 231-5.
26. Wang X, Dong Z, Zhu DD, et al. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006 Jun; 115 (6): 450-6