

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ACHADOS TOMOGRÁFICOS DE DOENÇA
NASOSSINUSAL EM CRIANÇAS E EM
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MICHELLE MANZINI

Porto Alegre, Brasil

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ACHADOS TOMOGRÁFICOS DE DOENÇA
NASOSSINUSAL EM CRIANÇAS E EM
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

MICHELLE MANZINI

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO JOSÉ CAUDURO MAROSTICA

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. OTÁVIO BEJZMAN PILTCHER

A apresentação desta tese (dissertação) é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, Brasil

2016

CIP - Catalogação na Publicação

Manzini, Michelle

Achados tomográficos de doença nasossinusal em crianças e em adolescentes com fibrose cística / Michelle Manzini. -- 2016.

82 f.

Orientador: Paulo José Cauduro Marostica.

Coorientador: Otávio Bejzman Piltcher.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Pneumologia. 2. Otorrinolaringologia. I. Marostica, Paulo José Cauduro, orient. II. Piltcher, Otávio Bejzman, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

20/ dezembro/ 2016

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof^aDr^a Lavinia Schuler Faccini
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof^aDr^a Michelle Lavinsky Wolff
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A todos os pacientes que participaram do estudo e a seus familiares, pela ajuda, permitindo assim a aquisição do conhecimento necessário para a tentativa de aperfeiçoar seus atendimentos. À minha família, pelo incentivo e pelo apoio hoje e sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Paulo José Cauduro Marostica*, por ter permitido que eu fosse sua orientanda e que fizesse parte do grupo de pesquisa. Por me ensinar, com entusiasmo, por me orientar com incentivo, por estar sempre presente nessa trajetória. Agradeço pela paciência e pelo aprendizado como profissional e como pessoa.

Ao *Prof. Dr. Otávio Bejzman Piltcher*, pela ajuda na condução do planejamento, em relação aos conhecimentos de Rinossinusologia, pelo olhar técnico e experiente sobre o assunto, pelos ensinamentos. Por ter se disponibilizado, com paciência e interesse para que este projeto se tornasse possível.

Ao *Dr. Carlo Sasso Faccin e ao Dr. Léo Sekine*, pelos conhecimentos imprescindíveis, pela sempre disponibilidade e pela paciência. Sua ajuda foi fundamental para a conclusão desse projeto e para a obtenção dos resultados.

À *Dra. Paula de Souza Dias Lopes*, pela ajuda e pela disposição que teve comigo desde o início, que permitiu que esse projeto fosse exposto internacionalmente. Pelo ânimo que sempre demonstrou em ver esse trabalho sendo desenvolvido e concluído.

À *Dra. Letícia Rocha*, pela ajuda e pela disponibilidade.

Ao grupo de pesquisa ao qual integro, pela ajuda, pelo coleguismo, pelo incentivo e pela disponibilidade em todos os momentos.

À *Dra. Cláudia Schweiger e à Dra. Denise Manica*, por acreditarem em mim, por me incentivarem a continuar na área de pesquisa, por estarem, continuamente, me ensinando a ser uma profissional e uma pessoa melhor.

Aos profissionais dos Serviços de Pneumologia e de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por oferecerem a estrutura para o desenvolvimento e para a conclusão desse trabalho.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pelos ensinamentos e pela oportunidade da realização desse Mestrado.

Aos meus colegas do Mestrado, pelo companheirismo, pelo incentivo e pela amizade que perdura.

Ao meu pai (*in memoriam*) e à minha mãe, que sempre se preocuparam com a minha formação e sempre buscaram o melhor para mim, independentemente, das dificuldades que

a vida nos ofereceu. Em especial, à minha mãe, que foi peça fundamental nessa conquista, por ter sido sempre meu exemplo a ser seguido, de luta, de persistência e de resultados alcançados.

Ao meu irmão, pelo suporte incondicional em todos os momentos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: a doença nasossinusal em população pediátrica com fibrose cística (FC) é um tema ainda pouco explorado, sendo incerto o papel da tomografia de seios da face (TCSF) para avaliação e seguimento desses pacientes.

OBJETIVOS: avaliar se existe correlação entre sintomas nasossinusais e genótipo, colonização crônica por *Pseudomonasaeruginosa*, volume expiratório forçado no primeiro Segundo (VEF₁), índice de massa corporal (IMC), Escore de Shwachman-Kulczycki, Escore tomográfico de Bhalla e achados tomográficos nasossinusais em crianças e em adolescentes com FC.

DELINEAMENTO: estudo transversal.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram avaliados 61 pacientes com idades entre dois e 16 anos que mantinham acompanhamento no Centro Pediátrico de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tivessem feito TCSF. O estudo foi retrospectivo, mediante análise de prontuários, sendo obtidos dados do período de 2003 a 2013. As imagens tomográficas de seios paranasais foram pontuadas mediante o escore de LundMackay e descritas. Naqueles pacientes com duas TCSFs, foram feitas avaliações nos dois momentos. Os valores de VEF₁ e de IMC foram convertidos para escore z.

RESULTADOS: Os pacientes com colonização crônica por *Pseudomonasaeruginosa* e aqueles com colapso pulmonar apresentaram maior escore de LundMackay (p= 0,04 e 0,01 respectivamente). Não houve diferença entre o escore de LundMackay entre sintomáticos e assintomáticos do ponto de vista nasossinusal (p= 0,45). Entre os pacientes que apresentavam TCSF em dois momentos, aqueles sem bronquiectasias na TCT (tomografia

computadorizada de tórax), tiveram redução no escore de Lund- Mackay, ao contrário daqueles que as apresentavam ($p=0,03$). Além disso, a variação do escore de Bhalla correlacionou-se positivamente e o escore de Shwachman-Kulczycki, negativamente, com a variação do escore de LundMackay ($r = 0,74$, $p = 0,01$ e $r = -0,85$ $p < 0,01$).

CONCLUSÕES: Demonstramos haver associação entre achados da TCSF, colonização crônica por *Pseudomonasaeruginosa* e escore clínico e achados tomográficos de tórax. São necessários estudos que avaliem o seguimento de maior número de pacientes e o benefício da abordagem terapêuticanasossinusal naqueles que apresentem deterioração pulmonar, apesar de controlados os demais fatores associados ao seu agravamento.

Descritores: endoscopia; fibrose cística; irradiação; sinusite; tomografia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sinonasal disease in pediatric population with cystic fibrosis (CF) is not a much explored theme, being uncertain the role of sinonasal computed tomography (NCT) in evaluation and follow up of such patients.

OBJECTIVES: To evaluate the correlation between sinonasal symptoms and genotype, *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization, Forced Expiratory Volume at 1.0 second (FEV₁), body mass index (BMI), Shwachman-Kulczycki score, Bhalla thoracic tomography score and sinonasal findings in children and adolescents with CF.

DESIGN: cross-sectional study.

MATERIALS AND METHODS: Sixty one patients between two and 16 years old, who were followed up at the Cystic Fibrosis Pediatric Center at Hospital de Clínicas de Porto Alegre and had undergone NCT were included in the study. Data were obtained retrospectively through chart review, from studies obtained from 2003 to 2013. Tomographic paranasal sinus images were described and graded according with Lund-Mackay score. Patients who had two NCT exams had their data evaluated at both moments. FEV₁ and BMI values were converted to z scores.

RESULTS: *Pseudomonas aeruginosa* chronically colonized patients and those with lung collapse on thoracic tomography (TCT) had higher Lund Mackay score (p= 0,04 and 0,01 respectively). There was no difference between Lund Mackay score in sinonasal symptomatic and asymptomatic patients (p= 0,45). Among patients who had a NCT at two moments those without bronchiectasis in TCT had a reduction in Lund- Mackay score, as compared to those who presented them (p=0,03). Besides, Bhalla score change correlated positively and Shwachman-Kulczycki, negatively with Lund- Mackay score variation (r = 0,74, p =0,01 and r= -0,85 p<0,01).

CONCLUSIONS: We demonstrated there is an association between NCT, *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization and TCT findings and clinical Shwachman score. Studies evaluating follow-up of a greater number of patients and benefits of sinonasal therapeutic approaches in those who show pulmonary deterioration, despite of other possible worsening factors, are necessary.

Descriptors: endoscopy; cystic fibrosis; irradiation; sinusitis; tomography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Escore tomográfico de Bhalla

Figura 2. Escore de LundMackay

Figura 3. Escore clínico-tomográfico de Shwachman-Kulczycki

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
BMI	Bodymass index
CFTR	Proteína Reguladora da Condutância Transmembrânica para Fibrose Cística
DLM	Delta Lund-Mackay
DNA	Ácido Desoxi-ribonucleico
FEV ₁	Forced expiratory volume at 1.0 second
GLI	<i>Global LungFunctionInitiative</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
FC	Fibrose Cística
mSv	millisivierts
NCT	Nasosinusalcomputedtomography
TCSF	Tomografia Computadorizada de Seios da Face
TCT	Tomografia computadorizada de Tórax / Thoraciccomputedtomography
VAI	Via aérea inferior
VAS	Via aérea superior
VEF ₁	Volume expiratório forçado no Primeiro Segundo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA.....;	17
2.2 GENÉTICA.....	17
2.3 DIAGNÓSTICO.....	20
2.4 QUADRO PULMONAR E COLONIZAÇÃO CRÔNICA.....	21
2.5 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX NA FC.....	22
2.6 RINOSSINUSITE CRÔNICA.....	27
2.7 PAPEL DA TCSF NA FC.....	30
2.8 TRATAMENTO DA RINOSSINUSITE CRÔNICA NA FC.....	36
2.9 ESCORE DE SHWACHMAN- KULCZYCKI.....	41
3. JUSTIFICATIVA	43
4. OBJETIVOS.....	43
5. HIPÓTESE.....	44
6. METODOLOGIA.....	44
6.1 DELINEAMENTO.....	44
6.2 AMOSTRAGEM.....	44
6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	45
6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	45
6.5 COLETA DE DADOS.....	46
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
7. REFERÊNCIAS.....	50
8. ARTIGO ORIGINAL.....	56
8.1 ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	56

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
ANEXOS.....	76
Anexo 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO.....	76
Anexo 2- TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS	78
Anexo 3 - PROTOCOLO REGISTRO DE DADOS.....	79
Anexo 4 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE ACHADOS TOMOGRÁFICOS NASOSSINUSAIS EM CRIANÇAS E EM ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA.....	80

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é a doença de herança monogênica mais comum em caucasianos. No Brasil, a incidência é de cerca de 1 para 6902 nascidos-vivos (FREITAS *et al.*, 2013; BERKHOUT *et al.*, 2014; RASKIN *et al.*, 2008). Trata-se de doença autossômica recessiva, resultante da mutação de um gene que codifica a proteína reguladora de condutância transmembrânica para FC (CFTR) no transporte epitelial de íons, localizado no cromossomo 7q31. Esse defeito genético causa, em última instância, o espessamento das secreções dos órgãos epiteliais. A mutação mais comum é a delta F508 (FREITAS *et al.*, 2013; BERKHOUT *et al.*, 2014; RASKIN *et al.*, 2008).

Essa doença é multissistêmica, caracterizada por amplo espectro de manifestações e de complicações, resultando de disfunção exócrina glandular generalizada. Nos pulmões e no trato digestivo, as secreções viscosas, ocasionam obstrução dos ductos e dano tecidual.

As complicações clínicas incluem infecções pulmonares supurativas crônicas que progridem para bronquiectasias, insuficiência pancreática que acarreta má-absorção intestinal, *diabetes mellitus*, hepatopatia, disfunção urogenital e infertilidade masculina.

O diagnóstico da doença é feito habitualmente mediante dosagem de sódio e de cloro no suor, associado a quadro clínico compatível.

A morbidade e a mortalidade são altas, contudo, com o tratamento, a sobrevida está aumentando. Assim sendo, há vários centros de tratamento de FC voltados para adultos.

A grande maioria dos pacientes apresenta envolvimento da via aérea superior, que

se manifesta como rinossinusite crônica. A maioria das crianças com FC apresenta alterações na tomografia computadorizada de seios da face (TCSF), não havendo, no entanto, uma clara correlação entre os achados clínicos e tomográficos (FREITAS *et al.*, 2013). O envolvimento nasossinusal pode exacerbar a doença pulmonar (RASMUSSEN *et al.*, 2012).

A rinossinusite crônica pode ser complicada por poliposenasossinusal em seixa 48% dos casos (FREITAS *et al.*, 2013). É mais frequente em adultos do que em crianças. Inicia, geralmente, em torno de oito a dez anos de vida, sendo incomum antes dos cinco anos. Frequentemente, os pólipos são assintomáticos, mas podem causar obstrução nasal, hiposmia e cefaleia.

Outros achados frequentes na TCSF nessa população incluem o espessamento mucoso, a opacificação parcial e a hipoplasia sinusal (KANG *et al.*, 2014).

Os achados tomográficos têm sido descritos através de escores validados, sendo o mais usado, o escore de LundMackay.

Havendo discrepância entre sinais e sintomas e achados de imagem, não está bem estabelecido o papel da TCSF no seguimento clínico dos pacientes com FC (CAVEL *et al.*, 2013; RASMUSSEN *et al.*, 2012; MC MURPHY *et al.*, 2007).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA

A FC é uma doença autossômica recessiva que reduz a sobrevida, afetando cerca de 70 000 pessoas em todo o mundo, em maior número, descendentes de europeus, embora possa acometer pessoas de qualquer etnia (CUTTING *et al.*, 2015).

A prevalência da doença é de 1:2500 em caucasianos em geral, 1:2300 em judeus Ashkenazi, 1: 10900 em ameríndios, 1:15000 em afro-americanos, 1:35000 em asiáticos, 1: 10000 em árabes, segundo Siryani et al (SIRYANI *et al.*, 2015).

A incidência estimada, em Porto Alegre é de 1: 2500 nascidos vivos. Marostica et al estimam a incidência anual de dez novos casos nessa cidade (MAROSTICA *et al.*, 1995).

É a doença autossômica recessiva que, com maior frequência, reduz a sobrevida de pacientes caucasianos em diversos países (MARTINIANO *et al.*, 2014).

2.2 GENÉTICA

O defeito genético é causado por mutação no cromossomo 7 que codifica a CFTR para FC. Essa proteína funciona, inicialmente, como um canal de cloreto, controlando o movimento de sal e de água para dentro e para fora das células epiteliais localizadas em tecido respiratório, nos tratos biliar, intestinal, nos ductos deferentes, nas glândulas sudoríparas e nos ductos pancreáticos. A mutação causa defeito no transporte de água e de íons cloro, deixando as secreções espessas e causando disfunção dos órgãos envolvidos. Dessa maneira, acarreta doença multissistêmica com manifestações

nasossinusais, pulmonares, síndrome de má-absorção e desnutrição (MARTINIANO *et al.*, 2014).

Cerca de 2000 mutações genéticas já foram descobertas (CUTTING *et al.*, 2015), sendo a mais comum a delta F508, deleção de três pares de bases que codificam fenilalanina como o aminoácido de posição 508 na proteína (MARTINIANO *et al.*, 2014).

A classificação de Tsui agrupa as mutações genéticas na CFTR em diferentes classes, baseando-se em mecanismos moleculares de disfunção e consequências funcionais para a proteína envolvida (ZIELENSKI *et al.*, 2000).

Classe I - Síntese proteica deficiente. Devido à sua estrutura grosseira e alterada, a proteína torna-se instável, não havendo, efetivamente, proteína na membrana apical da célula. Portanto, o efeito fenotípico é grave.

Classe II – Processamento e transporte anormal. Ausência de proteína CFTR na membrana apical, associando-se a fenótipos graves de FC. Contudo, algumas mutações dessa classe, como a delta F508, quando corretamente processadas, podem apresentar atividade residual nos canais de cloro, acarretando fenótipo normal ou levemente afetado.

Classe III – Defeito na regulação. Essas mutações afetam a regulação da função da CFTR, evitando que o amino trifosfato (ATP) adera-se e hidrolise o local no nucleotídeo, necessário para que o canal seja ativado. Há proteína CFTR em quantidade normal na membrana apical, contudo aquela não é funcionante.

Classe IV – Defeito na condutância. Afeta as propriedades da CFTR de condutância em canal-único. Há quantidade normal de proteínas, na membrana apical, que possui

função residual. Dessa forma, os alelos são associados a fenótipo com disfunção pancreática mais leve.

Classe V – Síntese ou transporte reduzidos. As mutações incluídas nessa classe geram redução da expressão de canais CFTR funcionantes na membrana apical. O fenótipo associado é mais leve.

Classe VI – Estabilidade reduzida. A CFTR está presente, na membrana apical, é funcional; mas, instável, acarretando fenótipo grave.

Incluir uma combinação de diferentes mutações para FC em um mesmo grupo pode se tornar inadequado, uma vez que múltiplos processos podem ser afetados por apenas uma variante (CUTTING *et al.*, 2015). Os fenótipos I a III e VI tendem a causar doença mais graves, e os IV e V, doença mais branda (ZIELENSKI *et al.*, 2000).

Vários estudos têm abordado o tema de correlação da gravidade da doença e o genótipo, o que já foi confirmado para função pancreática, idade do diagnóstico, estado nutricional e colonização por *Pseudomonas*. A correlação de genótipo/fenótipo para doença nasossinusal é, ainda, inconsistente. Classes I-III e VI têm seios frontais e esfenoidais, significativamente, menores que os dos pacientes de classes IV-V, não havendo diferença para os seios maxilares. Essa informação foi obtida por Berkhout *et al.* (BERKHOUT *et al.*, 2014), o que vai ao encontro com resultados de outros autores (EGGESBO *et al.* 2003, Woodworth *et al.* 2007, Gysin *et al.* 2000 e Kim *et al.* 1997). Abaulamento medial da parede lateral do seio maxilar está associado à pседomucocele maxilar, estando o processo uncinadomedializado (BERKHOUT *et al.*, 2014).

O genótipo do paciente com FC correlaciona-se com a gravidade da doença

pancreática exócrina, mas não está estabelecida a relação tão clara com a concentração de cloro no suor. A relação do genótipo com a função pulmonar é de difícil correlação com algumas exceções (CUTTING *et al.*, 2015).

A rinossinusite parece ser de etiologia multifatorial, relacionadas ao gene do CFTR, (SCHRAVEN *et al.*, 2011). A presença das mutações deltaF508 e G551D favorecem a formação de poliposenasossinusal. Há indícios que a presença de polipose seja mais provável em pacientes com duas mutações graves (BABINSKI e TRAWINDSKA-BARTNICKA, 2008).

2.3 DIAGNÓSTICO

A triagem neonatal para FC deve ser feita e isso está bem estabelecido, uma vez que o atraso no diagnóstico afeta os pacientes e suas famílias. Os pacientes selecionados devem ser, imediatamente, encaminhados para avaliação especializada, preferencialmente, até 60 dias de vida (SMYTH *et al.*, 2014). O teste de triagem no neonato mede o tripsinogênio imunorreativo no sangue, que é uma pró-enzima pancreática que serve como biomarcador de lesão no órgão. Está aumentada na maioria dos neonatos com a doença, devido ao bloqueio intrauterino dos ductos pancreáticos. Após o teste positivo, faz-se análise de mutação de DNA (ácido desoxi-ribonucleico) ou um segundo tripsinogênio imunorreativo para confirmar sua persistência elevada. Aqueles positivos que com persistência elevada do biomarcador devem fazer o teste do suor (MARTINIANO *et al.*, 2014)..

A FC deve ser suspeitada em pacientes com tripsinogênio imunorreativo positivo, ou quando houver quadro clínico sugestivo da doença ou, irmão com a patologia. A

confirmação do diagnóstico será feita mediante a presença de duas mutações conhecidamente associadas a FC, ou teste do suor positivo ou mediante alteração do teste de diferença de potencial nasal. Características clínicas incluem: bronquiectasias, culturas de escarro positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, insuficiência pancreática exócrina, síndrome perdedora de sal, azoospermia obstrutiva (SMYTH *et al.*, 2014). Em relação ao teste do suor, a concentração de cloreto deve apresentar valor acima de 59 mmol/L, sendo este o padrão-ouro (SMYTH *et al.*, 2014).

Nos primeiros seis meses de vida, o valor de cloreto no teste do suor menor que 30 mmol/L torna improvável o diagnóstico de mucoviscidose. Pacientes com valores limítrofes devem repetir o teste do suor, ter avaliação especializada e investigação genética extensa em busca da mutação genética associada à CFTR (SMYTH *et al.*, 2014).

Alguns pacientes com a doença podem ter teste do suor abaixo de 60, mas devem ter sintomas compatíveis com a doença para que o diagnóstico seja cogitado (SIRYANI *et al.*, 2015).

A diferença do potencial epitelial nasal é outro método utilizado para testar a atividade da CFTR medindo a diferença do potencial elétrico através do epitélio respiratório nasal. Essa diferença de potencial elétrico depende do transporte iônico ativo, o qual é anormal em indivíduos com função da CFTR reduzida ou ausente. Coloca-se um pequeno cateter na narina, onde se mede a diferença de potencial elétrico com a pele e testam-se respostas com diferentes drogas (MARTINIANO *et al.*, 2014).

2.4 QUADRO PULMONAR E COLONIZAÇÃO CRÔNICA

O acometimento pulmonar é a principal causa de morbimortalidade em pacientes

com FC, uma vez que ocorrem infecções crônicas e persistentes e exuberante reação inflamatória que danifica a via aérea e o parênquima pulmonar, resultando em bronquiectasias e em morte precoce por insuficiência respiratória (MARTINIANO *et al.*, 2014). A doença pulmonar precoce na FC associa-se com infecção, inflamação e alterações estruturais na via aérea central e periféricamente (CLEAVELAND *et al.*, 2015).

A colonização crônica por *Pseudomonas* é definida como a presença de três culturas de escarro positivas para a bactéria. Cada mostra de escarro deverá ter, entre si, um intervalo mínimo de 30 dias entre cada coleta e as três amostras devem ser adquiridas dentro do período de seis meses (QUINTANA-GALLEGO *et al.*, 2014). Essa colonização predispõe à pneumopatia avançada e baixa sobrevida. A infecção pela bactéria e a idade em que isso ocorreu são influenciadas geneticamente (CUTTING *et al.*, 2015).

A história natural da doença envolve a infecção por bactérias características na primeira infância, entre as quais *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* não encapsulado. Conforme a criança cresce, as bactérias encontradas, mais comumente, seriam *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderiacepacia*, e, sobretudo, *Pseudomonas aeruginosa*, embora essa sequência não possa ser generalizada. Essa última inicia colonizando os pulmões de maneira intermitente, para depois permanecer de maneira permanente, ocasionado infecções repetidas e bronquiectasias. Uma vez instalada nos pulmões, dificilmente, será erradicada. A bactéria possui várias maneiras de permanecer na via aérea inferior, sendo a principal, a formação de biofilmes de exopolissacarídeos, mucina e água, facilitados pelo muco espesso (RASMUSSEN *et al.*, 2012). Assim, infecta os pulmões, dificultando o tratamento com antibióticos e permitindo a permanência dessas bactérias (RASMUSSEN *et al.*, 2012).

Há várias maneiras de a bactéria modificar sua morfologia: reduz produção de fatores virulentos, torna-se imóvel, altera as estruturas de lipossacarídeos. *Pseudomonasaeruginosa* isoladas de pacientes com doença crônica são diferentes daquelas encontradas em outros pacientes ou em pacientes comunitários (RASMUSSEN *et al.*, 2012). A persistência da colonização deve-se à flexibilidade genética, sendo que a taxa de mutação pode chegar a 1000 vezes o comum de outras bactérias (RASMUSSEN *et al.*, 2012).

Se a infecção pulmonar por *Pseudomonasaeruginosa* não for erradicada, torna-se crônica, associando-se à piora da função pulmonar, ao pior estado nutricional, exacerbações pulmonares mais frequentes e ao aumento da mortalidade. O tratamento para erradicação da bactéria deve começar o mais brevemente possível. Nenhum esquema antibiótico avaliado mostrou-se superior a outro. Entre as drogas usadas, estão tobramicina inalatória, ou a com colistina inalatória combinada com ciprofloxacina oral por até três meses. Culturas de controle, após o tratamento devem ser feitas (SMYTH *et al.*, 2014). Há pouca evidência de antibioticoterapia prolongada para outras bactérias (SMYTH *et al.*, 2014).

A fisioterapia respiratória deveria estar disponível para todos os pacientes com FC, a fim de obter depuração das secreções da via aérea. O tratamento das exacerbações pulmonares não se baseia apenas na antibioticoterapia e requer uma equipe multidisciplinar para o manejo do paciente. A farmacocinética dos antibióticos é diferente nos pacientes com mucoviscidose, devendo-se, portanto, ajustar as doses, de acordo com protocolos específicos, normalmente, elevando-se as mesmas. Mesmo com tratamento intensivo, cerca de 25% dos pacientes acabam tendo exacerbações que acarretarão redução da função pulmonar, exigindo antibioticoterapia endovenosa. O tratamento de manutenção com

macrolídeos parece reduzir o número de exacerbações pulmonares, devido ao seu efeito anti-inflamatório (SMYTH *et al.*, 2014).

2.5 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX NA FC

Os sistemas de pontuação de tomografias computadorizadas de tórax mais usados são os de Brasfield e de Winsconsin. O score de Winsconsin foi desenvolvido para avaliar-se com maiores detalhes e é mais sensível ao avaliar a doença pulmonar na FC que o Brasfield (CLEAVELAND *et al.*, 2015). Contudo, um estudo recente demonstrou que ambos são equivalentes em reprodutibilidade e correlações estatísticas equivalentes também (CLEAVELAND *et al.*, 2014). Este estudo comprova que ambos os sistemas são equivalentes, inclusive, em pacientes com FC entre um e cinco anos de idade e com doença leve (CLEAVELAND *et al.*, 2015).

Pacientes com FC são avaliados e acompanhados por profissionais da saúde de diferentes áreas, sendo necessário que haja uma padronização de uma avaliação objetiva, a fim de se perceberem alterações no quadro clínico, com variação mínima entre cada avaliador. Com esse propósito, foram criados escores, entre eles, radiológicos, para que se tenha uma avaliação longitudinal, podendo comparar resultados em diferentes momentos da doença, além de aplicar seu uso à pesquisa clínica.

Sendo a insuficiência respiratória a principal causa de morte nesse grupo, recomenda-se avaliação pulmonar específica, havendo sido desenvolvidos para isso escores baseados em tomografias de tórax.

A tomografia computadorizada de tórax (TCT) é o método ideal para avaliar disfunção pulmonar em fibrocísticos, uma vez que permite a avaliação do parênquima pulmonar. Contudo, como exame isolado, não é suficiente para alcançar esse objetivo, devendo-se utilizar também de testes de função pulmonar (PEREIRA *et al*, 2014)

Escore de Bhalla (BHALLA *et al.*, 1991) é o escore para padronização de lesão pulmonar mais utilizado para TCT de alta resolução em FC. Permite a comparação de achados radiológicos em diferentes estágios da doença de maneira objetiva, a fim de quantificar avaliação pulmonar estrutural. Há grande concordância entre observadores ao avaliar gravidade de bronquiectasias e gravidade de espessamento da parede brônquica (ALBI *et al*, 2012). Além disso, um estudo demonstrou que o escore de Bhalla apresenta boa correlação com a função pulmonar e pode auxiliar na avaliação de alterações estruturais do pulmão em pacientes (PEREIRA *et al*, 2014).

O escore de Bhalla (Figura 1) pontua, para cada categoria de zero a três, sendo nove categorias. Duas categorias – número de segmentos com enfisema e colapso/consolidação, pontuam até dois – somando um total de 25 pontos.

Parâmetros na TCAR	Escore			
	0	1	2	3
Gravidade das bronquiectasias	Ausente	Lúmen discretamente maior que o vaso adjacente	Lúmen 2 a 3 vezes maior que o vaso adjacente	Lúmen 3 vezes maior que o vaso adjacente
Espessamento das paredes brônquicas	Ausente	Espessamento da parede da via aérea igual ao vaso adjacente	Espessamento da parede da via aérea menor ou igual a duas vezes o vaso adjacente	Espessamento da parede da via aérea duas vezes maior que o vaso adjacente
Extensão das bronquiectasias (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Extensão da formação de tampões mucosos (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Saculações/abscessos (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Gerações de divisões brônquicas envolvidas (bronquiectasias/tampões mucosos)	Ausente	Até 4ª geração	Até 5ª geração	Até 6ª geração e distal
Número de bolhas	Ausente	Unilateral	Bilateral (não > 4)	> 4
Enfisema (SBP)	Ausente	1-5	> 5	
Colapso/consolidação	Ausente	Subsegmentar	Segmentar/lobar	
Padrão de atenuação em mosaico ^b	Ausente	1-5	> 5	
Aprisionamento de ar ^b	Ausente	1-5	> 5	
Nódulo acinar ^b	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	
Espessamento de septos intralobulares ^b	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (> 1 lobo)
Infiltrado em vidro fosco ^b	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (> 1 lobo)

SBP: segmentos broncopulmonares. Folesco *et al*, 2012;

Figura 1: Escore de Bhalla

Vinte por cento das crianças pré-escolares apresentam bronquiectasias evidentes, logo após o diagnóstico de FC. A gravidade e a prevalência crescem conforme ao aumento da idade, sendo evidente essa evolução à TCT de alta resolução achado em 80% dos pacientes em idade escolar (RAMSEY e RANGANATHAN, 2014). A principal alteração radiológica é o aprisionamento de ar, presente em 80% dos casos. Sua etiologia é multifatorial, devido ao estreitamento por reação inflamatória – potencialmente reversível – obstrução de via aérea por impactação de muco – potencialmente reversível – ou bronquiolectasias, as quais são irreversíveis. As características precoces da FC, incluindo o

aprisionamento aéreo, são de distribuição heterogênea e podem também ser avaliados por testes de função pulmonar (RAMSEY e RANGANATHAN, 2014).

2.6 RINOSSINUSITE CRÔNICA

A rinosinusite crônica, irrestrita à FC, é definida como presença de sintomas por mais de 12 semanas, acompanhada de achados radiográficos ou endoscópicos (MAGIT, 2014). Os critérios mais utilizados para o diagnóstico foram publicados no *Europeanpaperonrhinossinusitis* (ILLING e WOODWORTH, 2014). Deve haver inflamação dos seios paranasais, com dois ou mais dos seguintes sintomas, por mais de 12 semanas: bloqueio da drenagem nasal, obstrução, congestão, rinorreia, dor ou pressão facial, hiposmia. Esses sintomas devem acompanhar, pelo menos, um dos seguintes achados: polipose nasal, secreção purulenta, edema ou obstrução mucosa, alterações mucosas.

A rinosinusite crônica é uma complicação comum em pacientes com FC, capaz de reduzir a qualidade de vida, além de favorecer a infecção pulmonar (CUTTING *et al.*, 2015; ZIELENSKI *et al.*, 2000). Em um estudo, pacientes não fibrocísticos com rinosinusite crônica foram testados para variantes do gene CFTR e observou-se haver excesso de portadores desse gene, relacionados a essas alterações, quando comparados a controles normais (CUTTING *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2000).

A prevalência de rinosinusite crônica na FC pode chegar a 94%, contudo a grande maioria desses pacientes não apresenta sintomas apesar de exames de imagem mostrarem comprometimento dos seios da face (JOHANSEN *et al.*, 2012). As mutações no CFTR

parecem ter associação independente com maior prevalência de doença nasossinusal. Trinta e seis por cento dos portadores possuem rinossinusite crônica, quando comparados com 13-14% da população em geral (ROBERTSON et al., 2008).

A poliposenasossinusal está presente em sete a 48% da população com mucoviscidose em geral e em seis a 44% das crianças, sendo rara em crianças sem a patologia (DO et al., 2014; ROBERTSON et al., 2008). O desequilíbrio de eletrólitos faz com que a secreção mucosa nesses pacientes seja 30 a 60 vezes mais viscosa que de pessoas sem a patologia. Secreções viscosas e espessas bloqueiam os óstios sinusais, acarretando hipóxia, edema de mucosa, dificultando a ação mucociliar. A inflamação e o remodelamento promovem a formação de pólipos nasais, presentes em 86% dos pacientes fibrocísticos e cuja prevalência aumenta com a idade segundo Illing et al (ILLING e WOODWORTH, 2014).

O entendimento atual da patogênese da FC em relação aos pólipos nasais demonstra que a doença difere entre fibrocísticos e não-fibrocísticos. Acredita-se que a colonização crônica de *Pseudomonasaeruginosa* e de *Staphylococcus aureus*, secundária à depuração mucociliar alterada promova a ativação do sistema imune inato, levando a um infiltrado com predomínio de neutrófilos.

Cinquenta por cento dos pacientes apresentam sintomas nasossinusais quando questionados, contudo apenas dez a 36% terão indicação de tratamento cirúrgico (CHMIELIK et al., 2015). A falta de queixas pode ser secundária à cronicidade do quadro, ou à maior preocupação com sintomas e patologias relacionados a outros órgãos e sistemas (ROBERTSON et al., 2008). Mesmo que haja sintomas, estes não se correlacionam com a

gravidade da doença à endoscopia nasal, nem com a TCSF (ROBERTSON et al., 2008).

A queixa mais comum é obstrução nasal (81,3%), rinorreia ocorre na metade dos casos, a cefaleia diária está presente 51%; anosmia, em 27% (ROBERTSON et al., 2008).

À endoscopia nasal, 88% apresentam hipertrofia de conchas inferiores, a maioria, alteração da parede nasal lateral. Já aos três anos de idade, um terço dos pacientes têm polipose nasossinusal, 15%, inclusive, com abaulamento de parede lateral. Vinte e cinco por cento dos pacientes de uma série com idade média de 17 anos apresentam calcificação do processo unciforme (ROBERTSON et al., 2008).

Devido à estase do muco, provocada pela mutação no gene CFTR, os pólipos dos fibrocísticos são de predomínio neutrofílico, enquanto que os pacientes sem a patologia, mas com polipose nasossinusal, apresentam predomínio eosinofílico. Esse predomínio de polimorfonucleares pode comprovar a persistência da infecção nasossinusal nesses pacientes. Além deste, outros fatores envolvidos seriam alteração do pH, redução do transporte do tiocianato (com atividade anti-oxidante e anti-microbiana) na via aérea, baixa tensão de oxigênio no muco viscoso, favorecendo hipóxia e formação de biofilmes (CHMIELIK *et al.*, 2015).

Não há relação clara entre polipose nasossinusal nestes pacientes e a presença de mutações, não havendo, portanto, uma explicação bem definida para sua etiologia (SCHRAVEN *et al.*, 2011).

As infecções nasossinusais são comuns em cerca de 15% da população saudável de etnias americana e europeia. Contudo, pacientes com FC são mais suscetíveis a essas infecções e a doença crônica dos seios da face, devido ao aumento da viscosidade do muco

e da redução da depuração mucociliar. A maioria dos pacientes fibrocísticos tem bactérias nos seios da face, as quais se acredita serem responsáveis por infecções pulmonares, uma vez que colonizariam a via aérea superior e seriam possíveis reservatórios (RUDKJOBING *et al.*, 2014).

Estudos moleculares sugerem que pacientes com FC submetidos a transplante pulmonar passem a ter seus pulmões recolonizados pela mesma cepa de *Pseudomonasaeruginosa* antes do transplante, sugerindo que os seios da face comportem-se como reservatório com migração até o pulmão pela via aérea superior (JOHANSEN *et al.*, 2012). Comprovou-se mesma flora bacteriana no lavado brônquio-alveolar e no aspirado nasossinusal, mediante genotipagem e fenotipagem desses pacientes. Esses achados sugerem ser os seios da face um reservatório para doença pulmonar, tornando-se imperativo o tratamento nasossinusal para controlar patologia de via aérea inferior (ILLING e WOODWORTH, 2014).

2.7 PAPEL DA TCSF NA FC

A TCSF é o exame de imagem mais indicado para avaliar esses pacientes, uma vez que avalia adequadamente os complexos óstio-meataise diferencia bem osso de partes moles (MAGIT, 2014). Os cortes coronais fornecem uma melhor imagem geral da anatomia regional. Rotineiramente, não se usa contraste para avaliar rinossinusite aguda ou crônica (CORNELIUS *et al.*, 2013).

Existe uma taxa considerável de falsos-positivos, logo se deve levar em consideração a história clínica e o exame físico para firmar o diagnóstico. McMurphy

avaliou 290 TCSF de 134 pacientes com FC e não encontrou diferenças entre o escore de LundMackaypré e pós-operatório (MCMURPHY *et al.*, 2007). Outro artigo demonstra que a TCSF em pacientes com mucoviscidose não reflete a doença nasossinusal (RASMUSSEN *et al.*, 2012). Isso reforça que a indicação cirúrgica, nesses pacientes, deve ser baseada no quadro clínico.

O uso do escore de LundMackayaumenta o valor preditivo do exame. Adultos sem rinosinusite devem ter escore de 0, crianças devem ter escore de até 3, sendo o escore de 5 preditivo para rinosinusite (MAGIT, 2014).

O escore de Lund-Mackay é amplamente usado e validado para a avaliação de rinosinusite crônica. Permite graduar a severidade da doença nasossinusal mediante tomografia computadorizada. Pontuações mais altas estão associadas a doença mais grave. O valor mínimo é de zero, quando não há preenchimento de nenhum seio paranasal, nem obstrução dos complexos óstio-meatais. O valor máximo é de 24, quando todos os seios da face estão presentes e, preenchidos completamente, além de os complexos óstio-meatais estarem obstruídos. O escore de Lund-Mackay foi validado (CARTER *et al.*, 2014). O escore não foi delineado com o objetivo de ter um ponto de corte que indique cirurgia, mas para que sua pontuação seja comparada aos achados do exame físico e aos sintomas do paciente, para então, tomar-se uma conduta terapêutica (CARTER *et al.*, 2014).

Avaliação tomográfica de Lund-Mackay
Seios paranasais
Maxilar (0, 1, 2)
Etmoidal anterior (0, 1, 2)
Etmoidal posterior (0, 1, 2)
Esfenoidal (0, 1, 2)
Frontal (0, 1, 2)
Complexo ostiomeatal (0, 2)*

Total

0 - Sem anormalidades
1 - Opacificação parcial
2 - Opacificação total

Freitas *et al*, 2013

Figura 2. Escore de Lund-Mackay

Um estudo analisou 153 prontuários de crianças com FC. Cem pacientes não tinham TCSF. Em 12, eram indisponíveis. Quarenta e um prontuários puderam ser incluídos no estudo, que concluiu não ser possível determinar um limiar, que fosse compatível com indicação cirúrgica. Além disso, os mesmos resultados foram observados, quando o paciente teve indicação de cirurgia revisional (DO *et al.*, 2015).

Recomenda-se que não seja feita a TCSF em pacientes com suspeita de rinossinusite aguda sem complicações, uma vez que seu diagnóstico é clínico. Caso o paciente seja candidato a cirurgia, a tomografia deverá ser feita nos casos de rinossinusite aguda ou

crônica, a fim de se avaliar a anatomia pré-operatória. A tomografia se torna exame complementar em pacientes com suspeita de complicações advindas da rinossinusite, ou com suspeita de massa nasal ou nasossinusal (CORNELIUS *et al*, 2013).

O crescimento do uso da tomografia computadorizada nasossinusal traz preocupação em relação à radiação excessiva, ao custo elevado e ao aumento de risco de neoplasias causadas pela radiação (BATRA *et al.*, 2015).

Pacientes pediátricos estão sob maior risco de desenvolver efeitos adversos pela radiação a esses exames, uma vez que possuem maior expectativa de vida, dado que os efeitos colaterais podem demorar anos para se desenvolver, como neoplasias, por exemplo (CORNELIUS *et al*, 2013).

Existe um amplo intervalo de dose de radiação, que varia conforme o órgão avaliado pela tomografia. Devido a isso, o nível relativo de radiação deve ser planejado para cada procedimento. Ele é baseado na dose efetiva, que é a quantidade de radiação por dose usada para estimar o risco total de radiação na população geral associado ao exame de imagem. Dessa forma, o nível relativo de radiação segura para crianças sempre será menor que para adultos (CORNELIUS *et al*, 2013). Não existe nenhum protocolo padronizado para a realização de tomografias em paciente com FC. A indicação do exame deve considerar a pobre relação entre a clínica do paciente e o exame de imagem, além dos efeitos adversos provocados pela radiação (MCMURPHY *et al.*, 2007).

Apesar de o raio X ser muito útil na prática médica, ele é um agente carcinogênico (JANBABANEZHAD- TOORI *et al.*, 2015). A tomografia computadorizada é um exame de imagem que proporciona alta dose de irradiação, cerca de dez a cem vezes o que seria

emitido por uma radiografia (METTLER, *et al.*, 2008). Isso torna mais provável a chance de o paciente desenvolver um câncer, quando comparado à radiografia, uma vez que emite 10 a 100 mGy. Neste estudo, a tomografia nasossinusal teve média de radiação de 11,19 mGy com desvio padrão de 7,68. A de tórax 7,94 de média com desvio padrão de 3,12 (JANBABANEZHAD- TOORI *et al.*, 2015).

Durante três anos de um estudo, observou-se que os pacientes que foram submetidos, pelo menos, a uma TCSEF, o receberam uma dose cumulativa de radiação de 2,4 millisiverts (mSv). O que causa preocupação é a prevalência exagerada de diagnósticos de rinossinusite crônica na população geral e, com isso, o possível uso abusivo do exame. Até o momento, há pouca informação na literatura que orienta seu uso correto e com parcimônia (BATRA *et al.*, 2015). Nesse artigo, a dose de irradiação por exame foi entre 0,5 mSv e 1,0 Msv (BATRA *et al.*, 2015).

A apresentação dos sintomas nasossinusais dos pacientes com FC é escassa, a grande maioria pode permanecer assintomática apesar de grande opacificação de seios paranasais em exames de imagem (FRANCHE *et al.*, 2007).

Alterações nasossinusais anatômicas são comuns em pacientes com FC. Vários fatores contribuem para hipoplasia de seios da face, incluindo distúrbios do crescimento associadas a infecções crônicas ou alterações em desenvolvimento relacionadas com o defeito genético. A erosão da parede lateral nasal, supostamente, ocorre por osteíte ou por pressão exercida pelos pólipos e por muco espesso, da parede lateral do seio, o que forma a “pseudomucocele”. Essas alterações, na população pediátrica, devem levantar a suspeita de FC (KANG *et al.*, 2015).

Alterações tomográficas da patologia nasossinusal de pacientes com mucoviscidose possuem características próprias: hipoplasia dos seios esfenoidal e frontal, desmineralização do processo uncinado, abaulamento medial da parede lateral do nariz. Os seios maxilares, normalmente, apresentam menor tamanho. Os seios etmoidais posteriores crescem mais rapidamente que os etmoidais anteriores, o que inverte a relação do labirinto etmoidal. Foi proposto que os achados de agenesia do seio frontal e velamento acima de 75% do complexo maxilo-etmoidal seriam patognomônicos de FC (KANG et al., 2015).

Normalmente, os seios frontais iniciam seu desenvolvimento, por volta dos cinco anos de idade. Radiologicamente, podem ser vistos entre seis e oito anos. Em paciente com FC, desenvolvem-se mais tarde ou não o fazem, tendendo a ocorrer entre dez e onze anos de idade. Há estudos que demonstram não haver correlação entre os sintomas desses pacientes e a TCSF, uma vez que a anatomia sinusal alterada dificulta a graduação do escore de Lund-Mackay e inclusive a correlação com os sintomas (MCMURPHY et al, 2007).

A agenesia do seio frontal ocorre em 63% dos casos. Hipoplasia dos seios frontal e esfenoidal é aparente a partir dos cinco anos de idade.

Nishioka descreveu alterações tomográficas em pacientes com FC que estariam ausentes em pacientes sem a doença: agenesia do seio frontal, abaulamento da parede lateral, e opacificação extensa do complexo maxilo-etmoidal. A tomografia mostra a opacificação, mas não diferencia espessamento mucoso de pus. A inflamação crônica dos seios paranasais, como sinusite e polipose, acarreta osteíte localizada (JADHAV *et al.*, 2014).

A TCSF é o exame padrão-ouro para avaliação nasossinusal. Não tem papel claro para definir se o tratamento será clínico ou cirúrgico. A ressonância magnética pode diferenciar melhor muco de polipose, contudo não mostra adequadamente alterações em estruturas ósseas (KANG et al., 2015).

Um estudo brasileiro incluiu 20 pacientes com FC submetidos à endoscopia nasal e TCSF, demonstrou ausência de correlação significativa entre endoscopia e imagem de TCSF utilizando o escore de Lund-Mackay, modificado. Contudo, houve correlação entre colonização bacteriana crônica e achados endoscópicos nasais (FREITAS *et al.*, 2013).

2.8 TRATAMENTO DA RINOSSINUSITE CRÔNICA NA FC

O tratamento clínico é a primeira opção terapêutica a ser considerada em paciente com FC que apresente rinossinusite. Entre as opções incluem-se a lavagem nasal, descongestionantes nasais, uso de corticoide nasal ou sistêmico, DNase recombinante, antibioticoterapia e antagonistas de receptores de leucotrienos (KANG et al., 2015), sobre os quais discutiremos a seguir.

A lavagem nasal pode ser feita com solução salina fisiológica (0,9%), ou hipertônica (3%), esta com vantagem de remover melhor crostas e secreções mais espessas, podendo, contudo, causar leve estase ciliar (KANG et al., 2015). Em uma metanálise, foi demonstrado que pacientes não FC com rinossinusite crônica possuem melhor qualidade de vida quando utilizam lavagem nasal, comparado aos que não a usam.

Os descongestionantes tópicos, como oximetazolina, reduzem o tamanho das conchas inferiores, mas não agem sobre a unidade óstio-meatal, e causam congestão rebote

com uma semana de uso (KANG et al., 2015), logo não devem ser usados.

Apesar de o tratamento com corticoesteróide tópico nasal ser a terapia de escolha no manejo da rinosinusite crônica em pacientes sem fibrose cística, as informações, na literatura médica, sobre esse assunto é limitada. Essa medicação parece ter benefício na poliposenasossinusal, embora esses pólipos sejam de predomínio neutrofílico (CHMIELIK *et al.*, 2015). Contudo, um ensaio clínico randomizado, utilizou betametasona spray nasal na dose de 100 microgramas em pacientes com mucoviscidose e concluiu haver redução significativa do tamanho dos pólipos nasais após seis semanas de tratamento (KANG et al., 2015).

Há pouca evidência do uso oral de corticoide em pacientes com FC, sobretudo naqueles sem poliposenasossinusal. Um estudo demonstrou que o corticoesteróide via oral pode reduzir a progressão da pneumopatia e as hospitalizações por exacerbação pulmonar, contudo não há efeito sobre sintomas nasossinusais. Na FC, seu uso deve ser ponderado, sendo utilizado apenas nas agudizações da rinosinusite crônica (KANG et al., 2015).

A DNase recombinante reduz a viscosidade das secreções das vias aéreas de pacientes com FC. Um estudo clínico randomizado controlado, utilizou a DNase recombinante nasal por oito semanas, e mostrou melhora nos sintomas nasais, na endoscopia nasal e na tomografia de seios paranasais, no entanto, seu uso não está padronizado (KANG et al., 2015).

O uso de antibióticos via oral é utilizado na fase aguda da rinosinusite em pacientes com FC, durante três a seis semanas. O período de uso não está estabelecido, porém o uso de antibióticos é recomendando nesses pacientes, devido à disfunção ciliar da mucosa nasal

presente nessa patologia. A escolha do tratamento é empírica, mas deve ter-se o cuidado de cobrir *Pseudomonasaeruginosa*. O uso, a longo prazo, da azitromicina reduz a reação inflamatória (KANG et al., 2015).

Os leucotrienos são mediadores de resposta inflamatória presente no trato respiratório. Não há estudos nessa população utilizando anti-leucotrienos em tratamento de rinossinusite crônica (KANG et al., 2015).

Casos de poliposenasossinusalleve em FC respondem bem ao tratamento com corticoide tópico, mas casos de polipose maciça requerem tratamento cirúrgico. A cirurgia alivia a doença nasossinusal, mas não é curativa (SCHATZ, 2006), uma vez que se trata de alteração presente na mucosa de revestimento dos seios paranasais.

A cirurgia endoscópica funcional dos seios da face consiste em: uncifectomia (retirada do processo unciforme), etmoidectomia anterior, antrostomia maxilar – ampliada, devido ao fato de se estar tratando pacientes com FC (AANAES et al., 2013).

Para aprimorar o acesso, preconiza-se a maxilarectomia modificada – mega-antrostomia maxilar – procedimento que remove a parede maxilar medial, mas mantém a concha inferior e o ducto nasolacrimal. Estudos demonstram que essa técnica aumenta a qualidade de vida, reduz a necessidade de hospitalizações, de antibioticoterapia endovenosa, controla melhor a função pulmonar. Um estudo demonstrou que cirurgia mais extensa em pacientes com FC aumenta o intervalo livre de sintomas quando comparado com cirurgias mais conservadoras (ROBERTSON et al., 2008).

Alguns centros advogam a cirurgia em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, uma vez que os seios da face seriam reservatórios bacterianos, que

poderiam impedir o controle adequado da função pulmonar (ILLING e WOODWORTH, 2014).

Criou-se a hipótese de que a cirurgia endoscópica funcional dos seios da face reduziria a colonização bacteriana pulmonar em pacientes com FC, além de postergar a instalação de pneumopatia crônica (AANAES *et al.*, 2013).

Sugere-se que a cirurgia endoscópica nasossinusal deveria ser indicada em pacientes com fibrose cística e rinosinusite crônica refratária, ou seja, quando houver obstrução nasal persistente apesar de tratamento medicamentoso, houver presença de obstrução anatômica vista à endoscopia ou à TCSF – abaulamento medial da parede lateral -, houver correlação entre sintomas sinusais e exacerbações pulmonares recorrentes, ou quando houver sintomas sinusais que reduzem a qualidade de vida. Poderá ser indicada em pacientes candidatos a transplante pulmonar como medida preventiva (SCHATZ, 2006).

No entanto, Virgin *et al* revisa três estudos que não demonstraram melhora na função pulmonar de pacientes com FC antes e após cirurgia endoscópica nasossinusal, sugerindo que não se justificaria cirurgia extensa para tratamento da rinosinusite crônica quando não são candidatos a transplante pulmonar (VIRGIN *et al.*, 2015).

Outro artigo demonstra que a cirurgia endoscópica nasossinusal melhora a qualidade de vida em crianças com rinosinusite crônica com ou sem FC, contudo, o essa melhora ocorre entre um a três meses de pós-operatório, sem conhecer-se a duração desse benefício (TAYLOR *et al.*, 2014).

A *Pseudomonasaeruginosa* faz biofilmes nas cavidades nasossinusais. A cirurgia endoscópica nasossinusal funcional poderia reduzir a colonização pulmonar, ao decrescer

as colônias bacterianas nos seios da face, quando associadas a irrigação com colistina, antibióticos de uso endovenoso de forma inalada (JOHANSEN *et al.*, 2012).

Um estudo demonstrou que cirurgia mais extensa em pacientes com FC aumenta o intervalo livre de sintomas quando comparado com cirurgias mais conservadoras. (ROBERTSON *et al.*, 2008).

Pacientes com FC, comumente, apresentam patologia nasossinusal extensa, sendo indicado, com frequência, tratamento cirúrgico múltiplo. Vários estudos demonstraram associação entre o escore de Lund-Mackay e a extensão da doença em pacientes sem FC. Entretanto, a relação entre a imagem da TCSF e a indicação da cirurgia nessa população, com base na literatura, é escassa. Há dados conflitantes entre o papel desse exame de imagem nesses pacientes, uma vez que na maioria dos estudos, não há concordância com os sintomas relatados.

A lavagem sinusal com antibiótico combinada com a cirurgia endoscópica parece reduzir a necessidade de re-operação (ROBERTSON *et al.*, 2008).

Não há tratamentos clínico e cirúrgico padronizados para a via aérea superior nestes pacientes, devido à falta de alto nível de evidência, (ILLING e WOODWORTH, 2014), devendo o caso de cada paciente ser individualizado.

Apesar da utilização de vários métodos terapêuticos, inclusive cirúrgicos, os sintomas nasossinusais tendem a permanecer nesses pacientes, bem como a presença de poliposenasossinusal, a qual, na maioria dos casos, poderá ser recorrente (BABINSKI e TRAWINDSKA-BARTNICKA, 2008).

Dessa maneira, não parece haver benefício estabelecido em relação à cirurgia endoscópica nasossinusal a fim de se prevenir deterioração pulmonar.

2.9 ESCORE DE SHWACHMAN- KULCZYCKI

O escore clínico-radiológico de Shwachman- Kulczycki é útil para monitorizar a gravidade da FC, uma vez que reflete de maneira confiável a deterioração da função pulmonar e as alterações de imagem vistas, tanto na radiografia, como na TCT. Devido ao fato de haver sido criado em uma época quando os exames de imagem não eram tão disponíveis como o são hoje, acaba sendo mais adequado para doença grave e menos confiável para doença leve. Foi criado para ser aplicado na população pediátrica (STOLLAR *et al.*, 2011).

Graduação	Pontos	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra. Brinca, joga bola. Vai à escola regularmente, etc.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.	Peso e altura entre percentis 15-20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispneia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse frequente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3+.	Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia.
Grave (≤40)	5	Ortopnéia.	Tosse intensa.	Desnutrição intensa.	Extensas alterações.
	5	Confinado ao leito.	Períodos de taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4+.	Distensão abdominal. Prolapso retal.	Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.

FC: frequência cardíaca; e FR: frequência respiratória.

Freire *et al*, 2008.

Figura 3. Escore de Shwachman-Kulczycki

Há correlação significativa entre o escore e o resultado do teste de caminhada de seis minutos e as tomografias de tórax, utilizando-se os escores de Bhalla e de Brasfield (STOLLAR *et al.*, 2011).

Outro estudo corrobora a utilização dessa ferramenta na avaliação dos pacientes com mucoviscidose, mostrando que o escore de Shwachman parece ser um parâmetro confiável para definir o seguimento, do ponto de vista pulmonar, quando exames de avaliação da função pulmonar não estão disponíveis (FREITAS *et al.*, 2008).

3. JUSTIFICATIVA

Há escassez de informação na literatura médica mundial sobre achados de TCSF em pacientes pediátricos com FC, especialmente no que diz respeito à correlação entre os achados tomográficos e clínicos e à evolução desses achados.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a TCSF é frequentemente realizada na avaliação dos pacientes com FC, o que constitui substrato importante de pesquisa para tentar elucidar a utilidade desse exame na avaliação desses pacientes.

A TCSF é um exame que gera irradiação ao paciente, além de necessitar de anestesia geral, em crianças menores, para possibilitar a realização do exame.

Este projeto pretende avaliar, também, a relação risco-benefício do exame.

4. OBJETIVOS

Objetivo primário

Correlacionar os achados da tomografia com aqueles da endoscopia nasal, da espirometria, do índice de massa corporal, do escore de Shwachman-Kulczycki e da colonização crônica por *Pseudomonasaeruginosa*.

Objetivos secundários

Descrever achados tomográficos presentes em pacientes pediátricos portadores de FC, com diagnóstico confirmado.

Determinar se a realização de tomografia computadorizada de seios da face, nesses pacientes, muda a conduta terapêutica nasossinusal.

Avaliar a evolução da doença nasossinusal em pacientes pediátricos portadores de FC, mediante análise de TCSF realizada em diferentes momentos.

5. HIPÓTESE

A TCSF auxilia no seguimento de pacientes com FC, pois identifica aspectos relevantes da doença nasossinusal, não evidenciados clinicamente, correlaciona-se com comprometimento sistêmico da patologia, identifica a evolução da doença e modifica a conduta clínica.

6. METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal

6.2 AMOSTRAGEM

O tamanho amostral foi estimado em 38 pacientes, levando-se em consideração um

coeficiente de correlação mínimo de 0,50, como clinicamente significativo para uma alfa de 0,05 e um poder de 90%. Para isso, consideramos correlação entre VEF₁ e escore de Lund-Mackay.

O estudo consiste em analisar, retrospectivamente, prontuários de pacientes com diagnóstico de FC, que realizaram tomografias de seios da face até os 16 anos de idade, com exames feitos entre os anos de 2000 a 2013. Visa correlacionar achados clínicos e tomográficos dessa população.

6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo, pacientes com diagnóstico confirmado de FC, avaliados nos ambulatórios da Unidade de Pneumologia Pediátrica e do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 2000 a 2013, e que realizaram TCSF nesse hospital, até a idade de 16 anos. O diagnóstico de fibrose cística, no ambulatório de pneumologia pediátrica, é realizado seguindo os critérios da CysticFibrosisFoundation (FARRELL *et al.*, 2008), utilizando-se dos testes previamente descritos na revisão de literatura.

Foram incluídos 61 pacientes.

6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes com diagnóstico duvidoso de FC, aqueles que não se conseguiram obter imagens de tomografia de seios da face de pelo menos um exame realizado durante o período de estudo, seja por perda de seguimento, por impossibilidade de

contato para solicitar o exame impresso ou por falta de vontade do paciente ou de seu familiar em fornecer o exame e em participar do estudo. Foram excluídos 76 pacientes.

6.5 COLETA DE DADOS

Foram fornecidos termos de consentimento informado aos pacientes, quando maiores de 18 anos, ou aos seus responsáveis, quando os pacientes eram menores de idade, para que fossem assinados, demonstrando concordância em participar do estudo (ANEXO 1). O paciente, juntamente com seu responsável, era orientado sobre o estudo e sua participação nele antes de o termo ser lido e assinado.

Foi assinado, pelos pesquisadores, um termo de compromisso de uso de dados (ANEXO 2) para, então ser feita a análise dos prontuários.

Os pacientes tiveram seus prontuários revisados e foram registrados dados como: idade, sexo, sintomas nasossinusais, descrição da endoscopia nasal e pontuação, achados tomográficos e escore de Lund-Mackay, resultados das culturas de secreções respiratórias, genótipos, achados de espirometria e índice de massa corporal ao momento da realização das tomografias. Os dados foram registrados em um protocolo de registro (ANEXO 3).

Foi usado o escore validado de Meltzer(MELTZER *et al.*, 2006) para estadiamento endoscópico da doença nasossinusal e a escala tomográfica de Lund-Mackay(LUND e MACKAY, 1993) também validada, para estadiamento dos achados da tomografia computadorizada de seios da face, sendo sua pontuação final registrada em protocolo (ANEXO 3).

As tomografias de seios da face foram avaliadas em suas incidências coronais para que fossem descritos achados comuns em pacientes com FC, sendo preenchido o Protocolo de Avaliação de Achados Tomográficos Nasossinusais em Crianças e em Adolescentes com Fibrose Cística (ANEXO 4). Após a obtenção dos achados mais comuns, esses foram analisados com os sintomas relatados pelos pacientes, a fim de identificar-se se havia relação entre essas variáveis.

A análise das imagens tomográficas e o cálculo do escore foram realizados por médicos otorrinolaringologistas, bem como a descrição dos achados nasossinusais feitos, mediante visualização das incidências coronais. Aqueles pacientes que tiverem feito mais de uma TCSF tiveram os achados avaliados em dois os exames - o mais antigo e o mais recente disponíveis-, visando-se comparar achados. Algumas imagens estão disponíveis no sistema de prontuário eletrônico. As que não estavam, foram solicitadas aos pacientes, mediante termo de consentimento livre e esclarecido.

As tomografias de tórax analisadas foram selecionadas da mesma época da realização das tomografias de seios da face em cada paciente, havendo, no máximo seis meses de intervalo entre a realização de cada um. Os exames disponíveis foram analisados por médico radiologista com vasta experiência em imagens de tórax, o qual preencheu a pontuação do Escore de Bhalla para cada tomografia torácica.

Quando não havia exame de imagem de tórax disponível, usou-se o escore de Shwachman-Kulczycki, previamente registrado no ANEXO 3, para determinar o comprometimento pulmonar no paciente em questão.

O escore de Shwachman foi utilizado para análise clínica dos sintomas de FC.

Foi considerado como modificação de conduta a partir da obtenção da tomografia, o fato de o exame, isoladamente, sem associação com quadro clínico, ou endoscopia nasal, ter indicado uso de terapia medicamentosa (corticóide tópico nasal, corticoide sistêmico, antibioticoterapia) ou de cirurgia.

O índice de massa corporal foi calculado a partir do registro de peso e estatura no momento da realização da TCSF e foi normalizado através do escore z.

O valor de VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo) foi obtido da espirometria mais próxima – até três meses - da data de realização da TCSF e foi normalizado para escore z, de acordo com software disponibilizado pelo GLI (Global LungFunctionInitiative).

A colonização crônica para *Pseudomonasaeruginosa* foi determinada, mediante registro de exame bacteriológico de secreção de orofaringe. As amostras registradas eram do mesmo ano da realização da tomografia de seios paranasais e considerou-se colonização crônica quando havia a presença dessa bactéria em pelo menos três exames, coletados com , no mínimo, um mês de intervalo, sendo todos os exames coletados em um período de seis meses.

A determinação do genótipo foi feita mediante busca de registro de exames realizados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou enviados para laboratório de análise genético externo em alguns casos isolados. Os genótipos foram classificados como: duas mutações leves, duas mutações graves, uma mutação leve e uma mutação grave ou mutações desconhecidas – quando não se conseguiu determinar nenhum dos alelos, ou quando ou alelo era conhecido; mas o outro,

indeterminado.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas por suas prevalências. As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão ou por mediana e intervalo interquartilico 25-75%. A significância dos testes que envolveram variáveis categóricas foi analisada com o teste do qui-quadrado ou com o teste exato de Fisher. Foram usados o teste t para comparar duas médias com distribuição normal, os teste de Wilcoxon para medianas pareadas e de Mann-Whitney e o teste de Kruskall-Wallis, para dois ou mais de dois grupos respectivamente quando a distribuição era assimétrica. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para a análise das correlações. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com $p < 0,05$.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AANAES, Kasper; JOHANSEN, Helle K.; SKOV, Marianne. BUCHVALD, Frederik F; *et al.* Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients — can chronic lung infections be postponed? **Rhinology**. v. 51, n.3, p. 222-230. set. 2013.

ALBI, GUSTAVO; RAYÓN-ALEDO, JOSÉ CARLOS.; CABALLERO, PEDRO; ROSADO, PETRA; *et al.* In: Congreso Nacional SERAM, 2010, La Coruña. Disponível em http://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&doi=10.1594/ecr2012/C-0301. Acessado em 01/03/2016.

BABINSKI, Dariusz; TRAWINSK-BARTNICKA, Maria. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: Not a simple story. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**. V. 72, n.5, p.619-624. mai. 2008

BATRA, Pete S.; SETZEN, Michael; LI, Yan; HAN, Joseph K. Computed tomography imaging practice patterns in adult chronic rhinosinusitis: survey of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery and American Rhinologic Society membership. **Int Forum Allergy Rhinol**. v. 5, n.6, p. 506-512. jun. 2015.

BERKHOUT, MAAIKE C.; VAN ROODEN, CORNELIS J.; RIJNTJES, EVERT; FOKKENS, WYSTKE JOHANNA.; *et al.* Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? **J Cyst Fibros**. v. 13, n. 4, p. 442-448. 2013.

BHALLA, Meenakshi; TURCIOS, Nelson; APONTE, Victor; JENKINS, Margaret; *et al.* Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. **Radiology**. v. 179, n.3, p. 783-788. jun. 1991.

CAVEL, Oren; QUINTAL, Marie-Claude; MARCOTTE, Jacques-Eduard; GAREL, Laurent; *et al.* Restricting indications for sinonasal computed tomography in children with cystic fibrosis. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg**. v. 139, n.1, p. 54-58. jan. 2013

CARTER, John M.; JOHNSON, Bradley T.; PATEL, Amit; PALACIOS, Enrique; *et al.* Lund-Mackay Staging System in Cystic Fibrosis: A Prognostic Factor for Revision Surgery? **Ochsner J**. v. 14, n.2, p. 184-187. verão. 2014

CHMIELIK, Lechoslaw P.; RACZWOSKA-LABUDA, Karolina; ZAWADZKA-GLOS,

Lidia. Macroscopic findings during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis in children. . **Int J PediatrOtorhinolaryngol.**v. 79, n.9, p.1561-1565. set. 2015

CLEAVELAND, Robert H.; STAMOULIS, Catherine; SAWICKI, Gregory; KELLIHER Emma; *et al.* Brasfield and Wisconsin scoring systems have equal value in outcome assessment of cystic fibrosis lung disease. **PediatrRadiol.** v. 44, n; p.529–534. mai. 2014

CLEAVELAND, Robert H.; SAWICKI, Gregory S.; STAMOULIS, Catherine. Similar performance of Brasfield and Wisconsin scoring systems in young children with cystic fibrosis. **PediatrRadiol.** v. 45, n. 11, p. 1624-1628.. 2015

CORNELIUS, Rebecca S.; MARTIN, Jamie; WIPOLD II, Franz J.; AIKEN, Ashley H. ACR Appropriateness Criteria Sinonasal Disease. **J Am CollRadiol.** v. 10, n. 4, p. 241-246. abr. 2013.

CUTTING, Garry R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. **Nat Rev Genet.**v. 16, n.1, p. 45-56. jan. 2015.

DO, Bao A.J.; LANDS, Larry C.; SAINT-MARTIN, Christine; MASCARELLA, Marco A.; *et al.* Effect of the F508del genotype on outcomes of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. **Int J PediatrOtorhinolaryngol.**v.78, n.7, p.133-137. jul. 2014

DO, Bao A.J.; LANDS, Larry C.; MASCARELLA, Marco A.; FANOUS, Amanda;*et al.* Lund–Mackay and modified Lund–Mackay score for sinus surgery in children with cystic fibrosis. **Int J PediatrOtorhinolaryngol.**v. 79, n.8, p.1341-1345. jul. 2015

EGGESBO, Heidi Beade.; SOVIK, Signe.; DOLVIK, S.; EIKLID, Kristin; *et al.* Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. **EurRadiol.** v. 13, n.6, p.1451-1460. jun.2013.

FARRELL, Philip H.; ROSENSTEIN, Beryl Joel; WHITE, Terry B; ACCURSO, Frank J.; *et al.* Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. **J Pediatr.** v. 153, n.2, p. S4-S14. ago. 2008.

FOLESCU, Tania Wrobel; MARQUES, Elizabeth de Andrade; BOECHAT, Marcia Cristina Bastos; *et al.* Escore tomográfico em pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonasaeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. **J BrasPneumol.** v. 38, n.1, p. 41-49. 2012

FIRMIDA, Mônica C.; LOPES, Agnaldo J. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. **Rev Hosp Univ Pedro Ern.** v. 10, n.4, p. 12-22. out./nov.2011

FRANCHE, Guilherme L.S.; SILVA, Fernando A.; SALEH, Cátia S. Bacteriologia do aspirado do meato médio em pacientes com fibrose cística. **Rev Bras Otorrinolaringol.** v.73, n.4, p.494-499. jul/ago.2007

FREIRE, Ivanice D.; SILVA, Fernando A.A.; ARAÚJO, Manuela Ângelo. Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman-Kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística. **J Bras Pneumol.** v.34,n.5,p. 280-287. mai. 2008

FREITAS, Marcos R.; VASCONCELOS, Déborah N.; FREITAS, Ângela E.H. A.; MAIA-FILHO, José H. *et al.* Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis . **Braz J Otorhinolaryngol.** V.79, n.4, p.480-486. jul./ago. 2013.

ILLING, Elisa A.; WOODWORTH, Bradford A. Management of the upper airway in cystic fibrosis. **Curr Opin Pulm Med.**v.20, n.6 , p. 623-631. nov.2014

JADHAV, Aniket B.; LURIE, Alan G.; TADINADA, Aditya. Chronic osteiticrhinosinusitis as a manifestation of cystic fibrosis: A case report. **Imaging Sci Dent.** v.44,n.3, p.243-247. set. 2014

JANBABANEZHAD- TOORI, A; SHABESTANI-MONFARED, Ali; DEEVBAND, Mohammad Reza.; ABDI, Reza;*et al.* Dose Assessment in Computed Tomography Examination and Establishment of Local Diagnostic Reference Levels in Mazandaran, Iran . **J Biomed Phys Eng.** v.5, n.4, p177-184. dec.2015.

JOHANSEN, Helle K.; AANAES, Kasper; PRESSLER, Tania; NIELSEN, Kim G.; *et al.* Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients accompanied by a reduced PMN response. **J Cyst Fibros.** v.11, n.6, p. 525-531.dec.2012

KANG Suzie H.; PILTCHER, Otávio B.; DALCIN, Paulo T.R. Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: a literature review of observational studies. **Int Forum Allergy Rhinol.** v. 4, n.3, p. 223-31. mar. 2014

KANG Suzie H.; PILTCHER, Otávio B.; DALCIN, Paulo T.R.; MIGLIAVACCA, Raffaella. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. **J Bras Pneumol.** v.41, n.1, p.65-76.jan/fev.2015

LUND, Valerie Joan.; MACKAY, Ian S. Staging in rhinosinusitis. **Rhinology**. v.31, n.4, p.183-184. dez.1993

MAGIT, Anthony. Pediatric Rhinosinusitis. **OtolaryngolClin N Am**. v.47, n.5, p.733-746. out. 2014

MAROSTICA, Paulo J.C.; SANTOS, Jaqueline A.; SOUZA, Wilma A.S.; RASKIN, Salmo *et al.* Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. **Rev AMRIGS**. v. 39. , n3. , p. 205-207. jul./ago./set. 1995.

MARTINIANO, Stacey L.; HOPPE, Jordana E.; SAGEL, Scott D.; ZEMANICK, Edith T. Advances in the Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis. **AdvPediatr**. v.61, n. 1, p. 225-243. aug. 2014

MC MURPHY, Andrea B.; MORRISS, Craig; ROBERTS, Dianna B.; FRIEDMAN, Ellen M. The usefulness of computed tomography scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis. **Am J Rhinol**. v. 21, n. 6, p. 706-710. nov/dec. 2007.

METTLER, FredA.Jr.; HUDA Walter; YOSHIZUMI, Terry T.; MAHESH Mahadevappa; Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine. **Radiology**. v.248,n.1, p. 254-263. jul.2008

MELTZER, Eli O.; HAMILOS, Daniel L.; HADLEY James A.; LANZA, Donald C. *et al.* Rhinosinusitis initiative. Rhinosinusitis developing guidance for clinical trials. **Otolaryngol Head and Neck Surg**. v. 135, n.5 (supl), p. S31-S80. 2006.

PEREIRA, Flávia F. L.; IBIAPINA, Cássio C.; ALVIM, Cristina G.; CAMARGOS, Paulo A. M.; *et al.* Correlation between Bhalla score and spirometry in children and adolescents with Cystic Fibrosis.**RevAssocMed Bras**.v. 60,n. 3, p.216-221. mai. 2014

QUINTANA-GALLEGO, Esther; LOPESZ-CAMPOS, José L.; CALERO, Carmen, DAPENA, Francisco J. Colistina frente a tobramicinanebulizadas em eltratamiento de lacobionización crónica por Pseudomonas em pacientes com fibrosisquística. **Med Cli**.v.142, n.2, p.59-63. jan. 2014

RAMSEY, Kathrin A.; RANGANATHAN, Sarath. Interpretation of lung function in

infants and young children with cystic fibrosis. **Respirology**. v.19, n.6, p. 792-799. aug.2014.

RASKIN, Salmo; PEREIRA-FERRARI, Lilian; REIS, Francisco C.; ABREU, Fernando; *et al.* Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **J Cyst Fibros**. v. 7, n.1, p. 15-22.jan.2008

RASMUSSEN, Jacob; AANAES, Kasper; NORLING, Rikke; NIELSEN, Kim G.; *et al.* CT of the paranasal sinuses is not a valid indication for sinus surgery in CF patients. **J Cyst Fibros**. v. 11, n.2, p.93-99. mar. 2012.

ROBERTSON, John M.; FRIEDMAN Ellen M.; RUBIN, Bruce K. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. **PaediatrRespir Rev**.v.9,n.3, p. 213-219. set. 2008

RUDKJOBING, Vibeke B.; AANAES, Kasper; WOLFF, Tine Y.; BUCHWALD, Christian v.; JOHANSEN, Helle K.; *et al.* An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods. **J Cyst Fibros**. v. 13, n.6, p.645-652. dec. 2014.

SCHATZ, Anat. Management of recurrent sinus disease in childrenwith cystic fibrosis: A combined approach. **Otolaryngol Head Neck Surg**. v. 135, n.2, p. 248-252. ago. 2006

SCHRAVEN, Sebastian P.; WEHRMANN M.; WAGNER, W.; BLUMENSTOCK, G; *et al.* Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**. v. 10,n. 3 , p. 181-186. mai. 2011

SMYTH, Alan R.; BELL, Scott C.; BOJCIN, Snezana; BRYIN, Mandy; *et al.* European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. **J CystFibros**. V. 13, Suppl 1 , p. S23-S42. mai. 2014.

STOLLAR, Fabíola; AADE, Fabíola V.; CUNHA, Maristela T.; LEONE, Cláudio; *et al.* Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. **Clinics**.v.66, n.6, p. 979-983. 2011.

SIRYANI, Issa; JAMA, Mohamed, RUMMAN, Nisreen; MARZOUQDA, Hiyam *et al.* Distribution of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutations in a Cohort of Patients Residing in Palestine. **PLOS-ONE**. v.10, n.7, p.1-9. jul. 2015

TAYLOR, Robert T.; MILLER, Justin D.; ROSE, Austin S.; DRAKE, Aelia F.; *et al.* Comprehensive quality of life outcomes for pediatric patients undergoing endoscopic sinus surgery . *Rhinology*.v.52,n.4, p. 327-333. dec. 2014

VIRGIN, Frank W; HUANG, Lin; ROBERSON, David W; SAWICKI, Gregory S. Inter-Hospital Variation in the Frequency of SinusSurgery in Children With Cystic Fibrosis. ***PediatrPulmonol.*** v.50,n.3 , p.231–235. mar. 2015

WANG, Xinjing.; MOYLAN, Birgitta.; LEOPOLD, Donald Arthur.; KIM Jean.; *et al.* Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population.***JAMA.*** v.284, n.14, p.1814-1819. out. 2000.

8. ARTIGO ORIGINAL

8.1 ARTIGO EM PORTUGUÊS

TÍTULO

Tomografia computadorizada dos seios paranasais em crianças e em adolescentes com fibrose cística: sabemos quando indicar?

TÍTULO ABREVIADO

Tomografia computadorizada dos seios paranasais em crianças e em adolescentes com fibrose cística

Michelle Manzini¹, Cláudia Schweiger², Denise Manica^{1,2}, Letícia Rocha Machado³, Paula de Souza Dias Lopes¹, Leo Sekine⁴, Carlo Sasso Faccin⁵, Otávio Bejzman Piltcher², Paulo José Cauduro Marostica^{1,3}.

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

² Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

³ Unidade de Pneumologia Infantil do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

⁴ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵ Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

Introdução: avaliar a correlação entre sintomas nasossinusais e genótipo, colonização crônica por *Pseudomonasaeruginosa*, volume expiratório forçado no primeiro Segundo (VEF₁), índice de massa corporal (IMC), Escore de Shwachman-Kulczycki, Escore tomográfico de Bhalla e achados tomográficos nasossinusais em crianças e em adolescentes com fibrose cística.

Métodos: Foram avaliados 61 pacientes com idades entre dois e 16 anos que mantinham acompanhamento no Centro Pediátrico de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo foi retrospectivo, mediante análise de prontuários, sendo obtidos dados do período de 2003 a 2013. Os achados tomográficos de seios paranasais foram pontuados mediante o escore de LundMackay e descritos. Naqueles pacientes com duas tomografias computadorizadas de seios da face (TCSF), foram feitas avaliações nos dois momentos. Os valores de VEF₁e de IMC foram convertidos para escore z.

Resultados: Os pacientes com colonização crônica por *Pseudomonasaeruginosa* e aqueles com colapso pulmonar apresentaram maior escore de LundMackay(p 0,04 e 0,01 respectivamente). Não houve associação entre o valor do escore de LundMackay e a presença de sintomas nasossinusais (p= 0,45). Entre os pacientes que apresentavam TCSF em dois momentos, aqueles sem bronquiectasias na tomografia de tórax, tiveram redução no escore de Lund- Mackay, ao contrário daqueles que as apresentavam. (p=0,03). Além disso, a variação do escore de Bhalla correlacionou-se positivamente e o escore de Shwachman-Kulczycki, negativamente, com a variação do escore de LundMackay (r = 0,74, p =0,01 e r= -0,85 p<0,01).

Conclusões: Demonstramos haver associação entre achados da TCSF, presença de colonização crônica por *Pseudomonasaeruginosa* e escore clínico de Shwachman e achados tomográficos de tórax. São necessários estudos que avaliem o seguimento de maior número de pacientes e o benefício da abordagem terapêutica nasossinusal naqueles pacientes que apresentem deterioração pulmonar, apesar de controlados os demais fatores associados ao seu agravamento.

DESCRITORES: endoscopia; fibrose cística; irradiação; sinusite; tomografia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The scope of this study is to evaluate the correlation between sinonasal symptoms and genotype, *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization, Forced Expiratory Volume at 1.0 second (FEV₁), body mass index (BMI), Shwachman-Kulczycki score, and thoracic

MATERIALS AND METHODS: Sixty one patients between two and 16 years old, who were followed up at the Cystic Fibrosis Pediatric Center at Hospital de Clínicas de Porto Alegre and had undergone sinonasal computed tomography (NCT) were included in the study. Data were obtained retrospectively through chart review, from studies obtained from 2003 to 2013. Tomographic paranasal sinus findings were described and graded by Lund Mackay score. Patients who had two NCT exams had their data evaluated at both moments. FEV₁ and BMI values were converted to z scores.

RESULTS: *Pseudomonas aeruginosa* chronically colonized patients and those with lung collapse on thoracic tomography (TCT) had higher Lund Mackay score (p= 0,04 and 0,01 respectively). There was no difference of Lund Mackay score results in sinonasal symptomatic and asymptomatic patients (p= 0,45). Among patients who had a NCT at two

moments those without bronchiectasis in TCT had a reduction in Lund- Mackay score, as compared to those who presented them ($p=0,03$). Besides, Bhalla score changes correlated positively and Shwachman-Kulczycki, negatively with Lund- Mackay score variation ($r = 0,74$, $p = 0,01$ and $r = -0,85$ $p < 0,01$).

CONCLUSIONS: We demonstrated there is an association between NCT, chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization, TCT findings and clinical Shwachman score. Studies evaluating follow-up of a greater number of patients and benefits of nasosinusaltherapeutical approaches in those patients who show pulmonary deterioration, despite of other possible worsening factors, are necessary.

DESCRIPTORS: endoscopy; cystic fibrosis; irradiation; sinusitis; tomography.

INTRODUÇÃO

O defeito genético envolvido na fibrose cística (FC) causa alteração no transporte epitelial de íons e em última instância, o espessamento das secreções dos órgãos epiteliais.

A grande maioria dos pacientes apresenta envolvimento da via aérea superior. Não há, no entanto, uma clara correlação entre os achados tomográficos (TCSF) e endoscópicos com a sintomatologia dos pacientes. Alguns autores postulam que o envolvimento nasossinusal, atuando como reservatório bacteriano, poderia agravar a doença pulmonar^{1,2,3}, justificando a elevada atenção que se dá a esse aspecto. Além disso, mesmo que um percentual significativo dos pacientes (48%) apresente concomitantemente polipose nasossinusal,⁴ nem todos apresentam clínica compatível com esse diagnóstico (obstrução

nasal, hiposmia e cefaléia). Assim, há nítida discrepância entre sinais e sintomas e achados de imagem. Mesmo que não esteja claro por essas razões o papel da TCSF no seguimento clínico dos pacientes com FC^{5,6,7} essa segue sendo um exame solicitado de rotina em alguns centros.

Em vista dissoeste estudo visou determinar o papel da TCSF em crianças e em adolescentes com FC descrevendo os achados tomográficos encontrados e correlacionando-os com aqueles da espirometria, do índice de massa corporal, do escore de Shwachman-Kulczycki e da presença de colonização crônica por *Pseudomonasaeruginosa*, assim como responder se a realização de TCSF, nesses pacientes, mudou a conduta terapêutica nasossinusal.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, incluindo pacientes em seguimento no Ambulatório de Fibrose Cística do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O diagnóstico de fibrose cística foi realizado seguindo os critérios da *CysticFibrosis Foundation*⁸.

Os pacientes maiores de 18 anos no momento da inclusão no estudo, ou os responsáveis legais dos demais assinaram o termo de consentimento informado, concordando em participar do estudo. Foi assinado também, pelos pesquisadores, um termo de compromisso de uso de dados para, então ser feita a análise dos prontuários, no caso de o paciente ou seu familiar não serem mais acessíveis.

Foram analisados prontuários de pacientes que realizaram TCSF de dois a 16 anos

de idade, realizadas entre os anos de 2000 a 2013. Foram registrados dados como idade, sexo, sintomas nasossinusais, insuficiência pancreática, resultados das culturas de secreções respiratórias, genótipo, achados de espirometria, índice de massa corporal ao momento da realização das tomografias, escore de Meltzer⁹ para estadiamento da doença nasossinusal.

Foram avaliadas as tomografias de tórax (TCT) e pontuadas pelo escore de Bhalla por radiologista com *expertise* em exames de tórax e cego aos dados clínicos e achados da TCSF. AS TCT avaliadas foram realizadas na mesma época das TCSF, havendo no máximo dois meses de intervalo entre a realização dos dois exames. Para avaliação pulmonar, também foi usada a escala clínica-radiológica de Shwachman-Kulczycki¹⁰.

As TCSFs foram analisadas por otorrinolaringologista com experiência em rinologia e pontuadas pela escala tomográfica de Lund-Mackay¹¹, validada para rinossinusite crônica. As TCSFs foram ainda avaliadas em suas incidências coronais para que fosse registrada a presença de achados comuns em pacientes com FC (hipoplasia de seio maxilar, esfenoidal ou frontal, agenesia de seio frontal, abaulamento medial de parede lateral nasal, velamento do complexo maxilo-etmoidal acima de 75%, preenchimento de fossa nasal), sendo preenchido um instrumento criado para esse registro. Após a obtenção dos achados mais comuns, esses foram comparados com os sintomas relatados pelos pacientes, a fim de identificar-se se havia relação entre essas variáveis.

Aqueles pacientes que tivessem feito mais de uma TCSF em momentos diferentes e essa estivesse disponível para análise, tiveram os achados avaliados nos dois exames, visando-se observar a evolução dos mesmos. Para essa análise, foi criada uma variável denominada de Delta anual do Lund-Mackay (DLM), que avaliava a diferença entre as duas pontuações do escore dividida pelo número de anos transcorridos. Nesses casos, os resultados da primeira TCSF foram usados para a correlação com as demais variáveis

estudadas.

Considerou-se que houve modificação de conduta a partir da obtenção da TCSF quando esta, independentemente do quadro clínico ou da endoscopia nasal, levou o otorrinolaringologista a prescrever terapia medicamentosa (corticoide tópico nasal, corticoide sistêmico, antibioticoterapia) ou indicar tratamento cirúrgico.

O índice de massa corporal foi calculado a partir do registro de peso e estatura no momento da realização da TCSF e foi normalizado através do escore z segundo valores de referência da Organização Mundial da Saúde¹².

O valor de VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo) foi obtido da espirometria mais próxima – até três meses - da data de realização da TCSF e foi normalizado para escore z, de acordo com software disponibilizado pelo *Global Lung Function Initiative* (GLI)¹³.

A colonização para *Pseudomonasaeruginosa* foi determinada, de acordo com os registros de exame bacteriológico de secreção respiratória. As amostras registradas eram do mesmo ano da realização da TCSF e considerou-se colonização crônica quando havia a presença dessa bactéria em pelo menos três exames, coletados com, no mínimo, um mês de intervalo, tendo todos os exames sido coletados dentro de um período de seis meses¹⁴.

A determinação do genótipo foi feita mediante busca de registro de exames realizados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou enviados para laboratório de análise genético externo em alguns casos isolados. Os genótipos foram classificados como: duas mutações leves, duas mutações graves, uma mutação leve e uma mutação grave ou mutações desconhecidas – quando não se conseguiu determinar nenhum dos alelos, ou quando um alelo era conhecido, mas o outro, indeterminado. Foram pesquisadas as mutações delta F508, G542X, N1303K, G542,

Q347P, Q1309X, G542, R334W, 2789+5G>A, G85E, 2183AA>G, 3120+1G>A, R553X, 1812-1GA, 579+G>A, 1654C>T e W1282X. Para clareza na apresentação dos dados, os sintomas nasossinusais foram classificados em ausentes (sem queixas), sintomas obstrutivos (roncos, obstrução nasal, hiposmia, anosmia), sintomas irritativos (espirros, coriza, tosse não-produtiva, prurido nasal), dor facial ou cefaleia, secreção nasal purulenta e febre.

Os achados endoscópicos descritos também foram classificados, para facilitar a análise estatística, em ausência de alterações, alterações não relacionadas à rinossinusite bacteriana aguda ou crônica (aumento de conchas inferiores, coriza, palidez mucosa, desvio septal, aumento de concha média), presença de polipos nasossinusais, rinorreia purulenta.

O tamanho amostral foi estimado em 38 pacientes, levando-se em consideração um coeficiente de correlação mínimo de 0,50 entre VEF_1 e escore de Lund-Mackay como clinicamente significativo para uma alfa de 0,05 e um poder de 90%.

As variáveis categóricas foram apresentadas por suas prevalências. As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão ou por mediana e intervalo interquartil 25-75%. A significância dos testes que envolveram variáveis categóricas foi analisada com o teste do qui-quadrado ou com o teste exato de Fisher. Foram usados o teste t para comparar duas médias com distribuição normal, o teste de Wilcoxon para medianas pareadas e de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis, para dois ou mais de dois grupos respectivamente quando a distribuição era assimétrica. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para a análise das correlações. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com $p < 0,05$.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob número 735.202.

RESULTADOS

Cento e trinta e oito pacientes preenchiam os critérios de inclusão. Sessenta e dois tinham as imagens de suas TCSF disponíveis. Um paciente foi excluído por ter imagem de TCSF disponível somente após a realização de cirurgia endoscópica nasossinusal. Finalmente, 61 pacientes foram incluídos na análise. Trinta e cinco pacientes (57,38%) possuíam três ou mais TCSF.

A idade média dos pacientes foi $9,16 \pm 3,37$ anos (2 a 16 anos).

Trinta pacientes pertenciam ao sexo masculino. Um paciente tinha duas mutações leves (1,6%), dois pacientes, uma mutação leve e outra grave (3,3%) e 31 pacientes, duas mutações graves (50,8%). Vinte e sete pacientes não possuíam mutações gênicas identificáveis (44,3%).

O valor médio do VEF_1 foi de $-1,77 \pm 0,27$ litros. A mediana do IMC foi de 17 (15-19). O escore de Bhalla teve mediana de 5 (1-10) e o escore de Shwachman-Kulczycki, de 85 (80-91).

Dezesseis pacientes (26,23%) estavam cronicamente colonizados por *Pseudomonasaeruginosa*.

Cinquenta e um (83,60%) dos pacientes possuíam insuficiência pancreática.

Os dados clínicos e demográficos encontram-se resumidos na tabela 1.

Vinte e cinco pacientes (41,0%) eram assintomáticos sob o ponto de vista nasossinusal, 11 (18%) apresentavam sintomas nasais obstrutivos, oito (13,1%), sintomas nasais irritativos, dois (3,3%) relatavam dor facial ou cefaleia e um (1,6%) queixava-se de rinorreia purulenta e febre. Em 14 pacientes (23,0%) havia registro sobre sintomas.

Apenas, poucos, 20 pacientes possuíam registro de endoscopia nasal. Dois pacientes

(3,28%) não apresentaram alterações endoscópicas relacionadas à rinossinusite crônica, treze (21,31%) possuíam polipose, dois (3,28%), rinorreia purulenta e três (4,92%) tinha endoscopia nasal sem alterações.

A escala de Meltzer não foi usada, pois a grande maioria dos pacientes não tinha o escore de Meltzer registrado no prontuário.

Na TCSF, havia abaulamento medial da parede lateral em 41(67,2%) pacientes, agenesia do seios frontais em 24 (39,3%), hipoplasia de seio frontal em 23 (37,7%), de seio esfenoidal em 22 (36,0%) e de seio maxilar em 4 (6,7%), velamento do complexo maxilometmoidal em 33 (54,1%) e preenchimento de fossas nasais por polipose em 14 (23,0%). Os achados nasossinusais não se associaram à presença de sintomas. O instrumento que registrou esses achados não apresentou correlação com sintomas, nem com achados endoscópicos, nem com escore de Bhalla, nem com colonização por *Pseudomonas*, nem com função pulmonar.

A média do de LundMackay foi $13,74 \pm 6,87$. Os pacientes com colonização crônica por *Pseudomonas* apresentaram maior escore de LundMackay (18,50 vs 14,00) ($p=0,04$). Os pacientes que apresentavam colapso subsegmentar na TCT tinham escore de LundMackay na TCSF de 17,50 (14,00-20,75) enquanto que os que não o apresentavam, tinham mediana de 14 (7,50-19,00) ($p=0,01$). Quando analisado com o escore de Shwachman-Kulczycki, o escore de LundMackay apresentou tendência a correlação negativa ($r = -0,24$ e $p=0,09$). Não houve diferença entre o valor do escore de LundMackay e a presença de sintomas nasossinusais ($p= 0,45$). A associação entre achados clínico-radiológicos e o escore de Lund-Mackay aparece na tabela 2.

A análise dos onze pacientes em que se teve acesso a TCSF sem dois momentos distintos, observou-se idade média de $7,82 \pm 2,71$ anos na primeira avaliação e de $11 \pm 2,59$

anos na segunda. Em média, decorreram-se $3,28 \pm 1,56$ anos entre a primeira TCSF e a segunda. O delta Lund-Mackay foi de $0,74 \pm 1,80$, não havendo diferença estatisticamente significativa entre as avaliações dos exames de dois momentos ($13,09 \pm 6,78$ vs $15,92 \pm 4,98$, $p = 0,82$). Igualmente não houve diferença significativa entre os pacientes colonizados ou não colonizados por *Pseudomonasaeruginosa* quanto à variação do escore de LundMackay ($p = 0,82$). Os pacientes que não apresentavam bronquiectasias na TCT tiveram, em média uma regressão no escore de LundMackay de $-1,25$, enquanto aqueles com bronquiectasias mais graves baseando-se no escore de Bhalla, tiveram um aumento de $2,39$ no mesmoescore. ($p = 0,03$). A variação do escore de Bhalla no período correlacionou-se com a variação do escore de Lund-Mackay ($r = 0,74$, $p = 0,01$). A variação do escore de Shwachman-Kulczycki correlacionou-se negativamente com a variação do escore de Lund-Mackay no período ($r = -0,85$, $p < 0,01$). Não houve correlação significativa entre delta Lund-MacKay e VEF_1 .

O Escore z do IMC teve tendência à correlação negativa com a variação do escore de LundMackay ($r = -0,54$ e $p = 0,08$).

Dos 61 casos avaliados, dois casos apresentaram mudança de conduta clínica determinada pelos achados da TCSF. Um dos casos tratava-se de paciente com neutropenia febril, cuja endoscopia nasal não apresentou alterações e a TCSF mostrava imagem sugestiva de sinusite fúngica invasiva, motivo pelo qual se indicou abordagem cirúrgica de urgência. O outro caso foi de paciente que realizou o exame complementar para avaliação de rotina, assintomática, que mostrou velamento total em seio esfenoidal, sugestiva de bola fúngica, também sendo indicada cirurgia endoscópica nasossinusal para diagnóstico, uma vez que se tratava de patologia em seio paranasal isolado.

DISCUSSÃO

Este estudo apresenta a maior série de casos de pacientes menores de 16 anos com diagnóstico de FC que foram submetidos a TCSF como parte de uma rotina de investigação adicional ao seguimento clínico. O estudo foi realizado mediante revisão de prontuários, portanto, não acarretou prejuízo adicional aos pacientes, em relação à irradiação, uma vez que os exames já haviam sido realizados durante a assistência médica. Pelo contrário, originou-se da preocupação diante de tal exposição sem evidências de seu real benefício para esse grupo de pacientes.

Aprevalência de rinossinusite em pacientes com FC é muito elevada, podendo chegar a 94%, considerando-se os achados tomográficos.

Sabe-se que a presença das mutações deltaF508 e G551D estão associadas a formação de poliposenasossinusal. Em nossa população, 14 pacientes (23,0%) apresentaram pólipos nasais, o que está de acordo com uma revisão de literatura que descreve este achado em seis a 44% das crianças com FC². A rinossinusite em pacientes com FC parece ser de etiologia multifatorial, estando mais relacionada a genótipos graves¹⁵. Mesmo 36% dos heterozigotos de uma mutação do gene CFTR e com um alelo normal apresentam rinossinusite crônica, quando comparados com 13-14% da população em geral¹⁶. Poucos pacientes do nosso estudo apresentaram mutações leves, o que não nos permitiu essa comparação entre os grupos.

No presente estudo, a queixa mais comum foi a obstrução nasal em 19,67% em contraste com 81,3% da literatura¹⁷. Queixaram-se de rinorreia 9,8%, muito menos que o encontrado na literatura - cerca de metade dos casos em outras populações¹⁷. Cefaleia e hiposmia aparecem em cerca de 51% dos pacientes e em 27 % respectivamente, quando

revisadas outras referências¹⁶, em contraste aos 3,28% dos nossos casos comesses sintomas. Tanto o delineamento retrospectivo como o fato de se tratar de uma população infanto-juvenil podem explicar tal discrepância^{4,17}. A grande maioria desses pacientes não relata sintomas, o que os torna diferentes daqueles com rinossinusite crônica sem fibrose cística. Possivelmente, a cronicidade do quadro, ou a maior morbidade de outros órgãos e sistemas explique esses achados¹⁴.

Possivelmente a disponibilidade da TCSF nas avaliações otorrinolaringológicas associado à idade dos pacientes justifique o pequeno número de endoscopias nasais realizadas e descritas nos prontuários.

Do ponto de vista fisiopatogênico é fácil compreender que pacientes com FC são mais suscetíveis a infecções nasossinusais e a doença crônica dos seios da face, devido ao aumento da viscosidade do muco e da redução da depuração mucociliar. A maioria dos pacientes têm bactérias nos seios da face, possivelmente as mesmas associadas a infecções pulmonares. Acredita-se, apesar de não haver evidências definitivas, que a via aérea superior (VAS) possa servir como um sítio colonizador e de disseminação para a via aérea inferior (VAI)². Sustentando tal perspectiva estudos moleculares sugerem que pacientes com FC que foram submetidos a transplante pulmonar passam a ter seus pulmões recolonizados pelas mesmas cepas de *Pseudomonasaeruginosa* antes do transplante¹. No nosso estudo, a colonização pulmonar crônica por essa bactéria associou-se a pior escore de Lund-Mackay. Em estudo realizado na Dinamarca, houve redução da colonização crônica pela bactéria em pacientes com FC e rinossinusite crônica que foram submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal¹⁸, apontando a associação entre achados nasossinusais e pulmonares.

Essa discussão específica das VAS como foco de contaminação para as VAI é muito importante e justifica que alguns centros advoguem a cirurgia em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos^{2,18}, pois mecanicamente associada a terapias e lavagens tópicas se buscaria reduzir a colonização e formação de biofilmes nos seios da face e colonização pulmonar¹. Ainda nesse sentido a literatura não conseguiu mostrar benefícios em termos de função pulmonar pela intervenção nos seios paranasais^{19,20, 21,22}

Ainda relacionando a via aérea superior com achados pulmonares, foi constatado um aumento do escore de Lund-Mackay nos pacientes com bronquiectasias graves, diferentemente daqueles que não as apresentavam. No mesmo sentido, foi observada correlação forte entre a variação do escore de Bhalla total e do escore de Lund-Macay, sugerindo uma associação entre a deterioração pulmonar e a doença nasossinusal, irrespectivamente da sintomatologia da viaaérea superior.

Não foi avaliado no presente estudo o papel da TCSF na definição anatômica para fins cirúrgicos assim como sua importância no diagnóstico e classificação de diferentes doenças nasossinusais. Não fica difícil imaginar a dificuldade de valorizar esse exame como rotina entre pacientes fibrocísticos, já que mais de 90% têm alterações crônicas nessa região, ainda mais sem critérios de classificação específicos para essa patologia⁶. Nosso estudo corrobora essa impressão , uma vez que não houve correlação entre sintomas, achados endoscópicos nasossinusais e achados de TCSF. Isso aponta na direção que a TCSF provavelmente não seja critério isolado para adoção de condutas terapêuticas.

Alterações nasossinusais anatômicas são comuns em pacientes com FC. Em nosso estudo, houve 39,3% no seio frontal, 36% no seios esfenoidal, e 6,7% no seio maxilar. Fatores tais como distúrbios do crescimento associadas a infecções crônicas ou alterações em desenvolvimento relacionadas com o defeito genético contribuem para esses

achados. A erosão da parede lateral nasal, supostamente, ocorre por osteíte ou por pressão exercida pelos pólipos e por muco espesso, da parede lateral do seio, o que forma a “pseudomucocele”, presentes em alguns dos nossos casos. Essas alterações, na população pediátrica, devem levantar a suspeita de FC²³.

O paciente com neutropenia febril, cuja TCSF modificou a conduta clínica apresentou comportamento diferente daquele esperado pela história natural da doença. A patologia que originou a neutropenia febril comporta-se, neste caso, como fator de confusão para a análise de mudança de conduta.

O estudo é retrospectivo, a análise de mais de um momento de tomografia foi restrita a (18,03%) dos casos, mas mesmo assim sua análise demonstrou se tratar de um banco de dados muito rico. Sua análise nos desenhou uma realidade onde a tomografia, não só pelos óbvios motivos de exposição a radiação em populações pediátricas, mas pela limitação de seus achados como critério de decisões terapêuticas, não **deve ser incluída** como parte da rotina entre esses pacientes.

Demonstramos, no entanto, haver associação entre achados da TCSF e de TCT e quadros clínico e nutricional, principalmente quando se leva em consideração a variação do escore de Lund-MacKay em dois momentos e a evolução dos sintomas clínicos.

Ainda são necessários estudos que avaliem o benefício da abordagem clínica ou cirúrgica nasossinusal naqueles pacientes que apresentem deterioração pulmonar, apesar de controlados os demais fatores associados ao agravamento da doença pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, Nielsen KG, Fisker J, Skov M *et al.* Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros.* 2012;11:525-31
- 2 – Illing EA, Woodworth BA. Management of the upper airway in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20:623-31
- 3 – Rudkjøbing VB, Aanaes K, Wolff TY, Buchwals C, Johansen HK, Thomsen TR. An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods. *J Cyst Fibros.* 2014;13:645-52
- 4 – Freitas MR, Vasconcelos DN, Freitas AEHA, Maia-Filho JH, Silva CC. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:480-6
- 5- Cavello O, Quintal MC, Marcotte JE, Garel L, Froehlich P. Restricting indications for sinonasal computed tomography in children with cystic fibrosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139:54-8
- 6 – Rasmussen J, Aanaes K, Norling R, Nielsen KG, Johansen HK, Buchwald C. CT of the paranasal sinuses is not a valid indication for sinus surgery in CF patients. *J Cyst Fibros.* 2012;11:93-9
- 7 – Mc Murphy AB, Norriss C, Roberts DB, Friedman EM. The usefulness of computed tomography scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 2007;21:706-10
- 8 – Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR *et al.* Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic

Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr.* 2008; 153:S4-14.

9 -Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas Ra et al. Rhinosinusitis initiative. Rhinosinusitis developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2006;135:S31-80

10 - Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred fivepatients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1958;96:6-15.

11- Lund V J, Mackay I S. Staging in rhinossinusitis. *Rhinology.* 1993;31:183-4

12-[http://www.who.int/growthref/bmifa_boys_5_19years_z.pdf?ua=1,](http://www.who.int/growthref/bmifa_boys_5_19years_z.pdf?ua=1)

[http://www.who.int/childgrowth/standards/bfa_girls_z_exp.txt,](http://www.who.int/childgrowth/standards/bfa_girls_z_exp.txt)

[http://www.who.int/childgrowth/standards/bfa_boys_z_exp.txt,](http://www.who.int/childgrowth/standards/bfa_boys_z_exp.txt)

[http://www.who.int/growthref/bmifa_girls_5_19years_z.pdf?ua=1.](http://www.who.int/growthref/bmifa_girls_5_19years_z.pdf?ua=1) Acessado em 15/10/16.

13 - [http://www.lungfunction.org/tools/85-equations-and-tools/equations/94-gli-2012-desktop-software.html.](http://www.lungfunction.org/tools/85-equations-and-tools/equations/94-gli-2012-desktop-software.html)Acessado em 8/5/14.

14 –Quintana-GallegoE, Lopez-Campos JL,CaleroC, Dapena FJ. Colistina frente a tobramicinanebulizadas em eltratamiento de lacolonización crónica por Pseudomonas em pacientes com fibrosisquística. *Med Cli.* 2014;142:59-63

15 - Babinski, D, Trawinsk-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: Not a simple story. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2008;72:619-24

16– Chmielik LP, Raczwska-Labuda K, Zawadzka-Glos L. Macroscopic findings during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis in children. . *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2015;79:1561-5

17 –Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis.

PaediatrRespir Rev. 2008;9:213-9

18 - Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N, Pressler T, Skov M, Nielsen KG et al. *Rhinology*. 2016. Ahead of print.

19 – Virgin FW, Huang L, Roberson, DW, Sawicki GS. Inter-Hospital Variation in the Frequency of SinusSurgery in Children With Cystic Fibrosis. *PediatrPulmonol*. 2015; 50:231-5

20 - Madonna D, Isaacson G, Rosenfeld RM, Panitch H. Effect of sinussurgery on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1997;107:328–331.

21- Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J PediatrOtorhinolaryngol* 2001;61:113–9

22 - Osborn AJ, Leung R, Ratjen F, James AL. Effect of endoscopic sinus surgery on pulmonary function and microbial pathogens in a pediatric population with cystic fibrosis. *ArchOtolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:542–7.

23 – Kang SH, Piltcher OB, Dalcin PTR, Migliavacca R. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis:update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2015;41:65-

76

Tabela 1 - Características clínico-demográficas do grupo estudado

Sexo (feminino/masculino)	30 (49,18%) / 31 (50,82%)
Idade na TCSF (anos)	9,16±3,37
VEF₁ (escore z)	-1,77±0,27
IMC (kg/m²)	17 (15-19)
Escore de Bhalla	5 (1-10)
Escore de Shwachman-Kulczycky	85(80-91)
Escore de LundMackay	13,74±6,87
Colonização crônica <i>Pseudomonas</i> positiva/negativa	16 (26,23%)/45 (73,77%)
Insuficiência pancreática: sim/não	51(83,61)/10 (16,40%)
Mutações: uma leve/ leve e grave/duas graves	1(1,64%)/2(3,30%)/31 (50,82%)

Tabela 2 – Associação do escore de Lund-Mackay com variáveis clínico-radiológicas.

Variável	p
Sintomas	0,45
Genótipo	0,66
1/2 mutações desconhecidas	14,00
1leve/1 gravemutações	13,00
2mutações graves	16,00
Colonização <i>Pseudomonas</i>	0,04
Sim	18,50
Não	14,00
Colpas pulmonar	<0,01
Não	14,00
Subsegmentar	17,50
Bhalla	r = 0,07
Shwachman-Kulczycki	r = -0,24

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Demonstrou-se, no presente estudo, haver associação entre achados da TCSF e desfechos pulmonares, principalmente quando se leva em consideração a variação do escore de Lund-Mackay em dois momentos e a evolução dos sintomas clínicos.

Este estudo demonstrou que não há correlação entre a imagem da TCSF realizada de rotina e a sintomatologia apresentada pelo paciente, e que a TCSF tampouco auxiliou na tomada de conduta clínica em relação à patologia nasossinusais em pacientes com FC.

Ainda são necessários estudos que avaliem o benefício da abordagem clínica ou cirúrgica nasossinusais naqueles pacientes que apresentem deterioração pulmonar, quando já controlados os demais fatores associados ao agravamento da doença pulmonar. Além disso, demonstrou-se associação entre o escore de Lund-Mackay e a colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, sugerindo que a TCSF possa ser um marco de evolução da FC.

A exata indicação da realização de TCSF em pacientes com FC permanece indefinida. Estudos prospectivos podem responder essa questão. No entanto, a questão da exposição à radiação em crianças deve ser considerada no planejamento desses estudos. Sugerimos que o exame seja melhor avaliado em pacientes com FC quando haja sintomas nasossinusais ou pulmonares que não estão respondendo de maneira esperada ao tratamento clínico. Nesse contexto, a endoscopia nasal poderia ser realizada de rotina nesses pacientes, pois poderia melhor indicar a conduta clínica, sem agregar riscos de exposição à radiação e anestésicos, e, talvez, pudesse ajudar na tomada de decisão de solicitar exame tomográfico.

ANEXOS

Anexo 1. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Informado e Esclarecido

Projeto: Achados tomográficos de doença nasossinusal em crianças e em adolescentes com fibrose cística

Estamos convidando _____ a participar do estudo acima descrito, que será realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Na condição de pai/mãe ou representante legal do paciente, solicitamos a sua autorização.

Esta pesquisa é um estudo que está sendo realizado neste hospital sobre alterações presentes nos exames de tomografia computadorizada de seios da face de pacientes portadores de fibrose cística. Há poucos estudos sobre as variações achadas nas tomografias de seios da face desses pacientes, além da relação com os sintomas que eles apresentam no nariz. Assim, estamos tentando analisar os exames e as histórias clínicas de cada paciente com a doença, para determinar sua evolução e tentar, com isso, melhor entender a importância da realização desse exame.

O estudo consiste em analisar dados do prontuário dos pacientes selecionados e de seus exames. É possível que sejam solicitados exames anteriores e você os tenha que trazer de casa.

Não há risco ou desvantagem para aquele paciente que não deseje emprestar seus exames. O benefício oferecido estende-se para os pacientes com fibrose cística, em geral, porque o estudo pode trazer melhorias no acompanhamento da doença e, inclusive, no tratamento. A identidade do paciente não será revelada. Os resultados do estudo serão divulgados como o resultado do grupo estudado e não individualmente.

A decisão de participar do estudo é voluntária, você deve decidir se aceita participar ou não. Caso seja optado por não participar do estudo, não haverá nenhum prejuízo ao acompanhamento e ao tratamento do paciente. Se desejar participar do estudo, você não terá nenhuma despesa adicional por isso.

Eu _____ (pai/mãe ou representante legal) do paciente, recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e autorizo a participação da mesma(o) na pesquisa. Em caso de dúvida, você poderá entrar em contato com os pesquisadores através dos telefones (51) 33598249 – Dra. Michelle Manzini – Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dr Paulo José Cauduro Marostica, telefone (51) 33598256 –

Serviço de Pneumologia Pediátrica – Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em caso de dúvida, também poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (51) 3359 7640, das 8 às 17 horas, de segunda a sexta-feira ou no 2º andar do HCPA, sala 2227.

Este Termo será assinado em duas vias, sendo uma via do participante e outra dos pesquisadores.

Nome do paciente e prontuário

Nome do Responsável

Assinatura do Responsável

Nome do pesquisador que aplicou o termo

Assinatura do pesquisador que aplicou o termo.

Data e local: _____

Anexo2. TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS**Termo de Compromisso para Utilização de Dados****Título do Projeto**

Achados tomográficos de doença nasossinusal em crianças e em adolescentes com fibrose cística	Cadastro no GPPG
--	-------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, _29_ de ___maio___ de 2014.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Paulo José CauduroMarostica	
Michelle Manzini	
Otávio BejzmanPiltcher	
Cláudia Schweiger	
Denise Manica	
Paula de Souza Dias Lopes	
Letícia Rocha Machado	

Anexo4. PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE ACHADOS TOMOGRÁFICOS NASOSSINUSAIS EM CRIANÇAS E EM ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE ACHADOS TOMOGRÁFICOS NASOSSINUSAIS EM CRIANÇAS E EM ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

NOME DO PACIENTE: _____
PRONTUÁRIO

TOMOGRAFIA 1

DIREITO

ABAULAMENTO MEDIAL DA PAREDE LATERAL SIM NÃO

HIPOPLASIA DE SEIO: FRONTAL SIM NÃO

ESFENOIDAL SIM NÃO

MAXILAR SIM NÃO

AGENESIA DE SEIO FRONTAL SIM NÃO

VELAMENTO DO COMPLEXO MAXILO-ETMOIDAL ACIMA DE 75% SIM
NÃO

ESQUERDO

ABAULAMENTO MEDIAL DA PAREDE LATERAL SIM NÃO

HIPOPLASIA DE SEIO: FRONTAL SIM NÃO

ESFENOIDAL SIM NÃO

MAXILAR SIM NÃO

AGENESIA DE SEIO FRONTAL SIM NÃO

VELAMENTO DO COMPLEXO MAXILO-ETMOIDAL ACIMA DE 75% SIM
NÃO

TOMOGRAFIA 2

DIREITO

ABAULAMENTO MEDIAL DA PAREDE LATERAL SIM NÃO

HIPOPLASIA DE SEIO: FRONTAL SIM NÃO

ESFENOIDAL SIM NÃO

MAXILAR SIM NÃO

AGENESIA DE SEIO FRONTAL SIM NÃO

VELAMENTO DO COMPLEXO MAXILO-ETMOIDAL ACIMA DE 75% SIM

NÃO

PREENCHIMENTO DE FOSSA NASAL SIM NÃO

ESQUERDO

ABAULAMENTO MEDIAL DA PAREDE LATERAL SIM NÃO

HIPOPLASIA DE SEIO: FRONTAL SIM NÃO

ESFENOIDAL SIM NÃO

MAXILAR SIM NÃO

AGENESIA DE SEIO FRONTAL SIM NÃO

VELAMENTO DO COMPLEXO MAXILO-ETMOIDAL ACIMA DE 75% SIM

NÃO