

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Suzie Hyeona Kang**

**Características do Acometimento Nasossinusal em Pacientes**  
**Adultos com Fibrose Cística**

**Porto Alegre**  
**2015**

**Suzie Hyeona Kang**

**Características do Acometimento Nasossinusal em Pacientes  
Adultos com Fibrose Cística**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin  
Coorientador: Prof. Dr. Otávio Bejzman Piltcher

Porto Alegre

2015

### CIP - Catalogação na Publicação

Kang, Suzie Hyeona

Características do acometimento nasossinusal em  
pacientes adultos com fibrose cística / Suzie Hyeona  
Kang. -- 2015.  
205 f.

Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.  
Coorientador: Otávio Bejzman Piltcher.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-  
RS, 2015.

1. Fibrose cística. 2. Sinusite. 3. Seios  
paranasais. 4. Doenças nasais. 5. Qualidade de vida.  
I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth, orient. II.  
Piltcher, Otávio Bejzman, coorient. III. Título.

## Dedicatória

Dedico o presente trabalho ao meu filho **Henrique Kang Ritter**, o mais valioso presente que Deus me concedeu até hoje.

## Agradecimentos

A **Deus**, pela dádiva da vida, pelas bênçãos e por Seu amor incondicional.

Ao **Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin**, exemplo de médico e professor dedicado, pelos ensinamentos na pesquisa clínica desde a minha formação acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Otávio Bejzman Piltcher**, pelos ensinamentos na residência médica e pela disponibilidade em coorientar o presente projeto.

Às colegas **Camila Degen Meotti e Raphaella de Oliveira Migliavacca**, pela valiosa amizade e cooperação no estudo.

Ao meu marido **Maurício Teichmann Ritter**, pelo amor, incentivo e suporte nos últimos 11 anos de convivência.

Aos meus pais **Keith Sang Mo e Seong Eun**, pela dedicação em oferecer a melhor educação aos filhos, não obstante às dificuldades que a vida impôs.

Ao meu irmão **Thomas Hyeono Kang**, pela amizade e pelo laço fraterno que nos une.

Aos familiares, amigos, professores e profissionais que encontrei no caminho da vida, e que, de alguma maneira, contribuíram para galgar meus passos na minha formação pessoal e educacional.

Aos colegas da **Equipe de Pacientes Adultos com Fibrose Cística**, pelo companheirismo e por tornar mais divertido e agradável o ambiente de trabalho e de estudo.

Aos **pacientes com Fibrose Cística**, pela participação no estudo e pelo exemplo de perseverança, força e amor à vida.

Ao **Serviço de Pneumologia e ao Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)**, pela oportunidade em realizar esta pesquisa.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)**, berço da minha vida universitária, por me proporcionar toda aprendizagem e formação profissional.

## RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética irreversível, mas os avanços no tratamento têm aumentado a expectativa de vida dos pacientes. O acometimento das vias aéreas superiores, principalmente por alterações dos seios paranasais aos exames de imagem, é prevalente nestes pacientes, embora muitos apresentem poucos sintomas. Poucos trabalhos abordam as características e o manejo das doenças nasossinusais em pacientes adultos com FC. O acometimento nasossinusal, além de ter provável influência nas exacerbações pulmonares, pode afetar negativamente a qualidade de vida. **Objetivos:** (1) Identificar as características e o grau de acometimento das vias aéreas superiores; (2) Estabelecer associações com as manifestações clínicas e determinar preditores na pontuação do questionário SNOT-22. **Métodos:** A metodologia adotada para a presente tese consistiu na elaboração de três artigos: (1) Artigo original de revisão sistemática sobre achados tomográficos de seios paranasais em pacientes com FC; (2) Artigo de revisão narrativa sobre diagnóstico e tratamento da rinosinusite crônica (RSC) em pacientes com FC; e (3) Artigo original de estudo transversal e prospectivo sobre manifestações nasossinusais e avaliação da qualidade de vida pelo questionário SNOT-22 em pacientes adultos com FC. A revisão da literatura fundamentou-se na busca por artigos com as evidências mais recentes sobre o assunto nos bancos de dados *Medline*, *Embase*, *Web of Science*, *Lilacs*, *Scielo* e *Cochrane*. O estudo transversal consistiu na avaliação de pacientes adultos com FC clinicamente estáveis, sendo submetidos a avaliação clínica, exames de função pulmonar, endoscopia nasal e tomografia computadorizada de seios da face. Todos os pacientes responderam o questionário SNOT-22. **Resultados:** A literatura relata que os achados tomográficos mais comuns nos pacientes com FC são a opacificação dos seios paranasais, a presença de hipoplasia ou aplasia dos seios frontal e esfenoidal, o subdesenvolvimento pansinusal e a medialização da parede nasal lateral. Quando sintomática, a RSC com pólipos nasais pode afetar a qualidade de vida e desencadear as exacerbações pulmonares, já que os seios paranasais podem ser colonizados por bactérias patogênicas, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa*. Esta bactéria tem papel crucial na morbidade e mortalidade após o transplante pulmonar em pacientes com FC. Embora o

tratamento clínico das vias aéreas superiores seja indicado no manejo inicial, a indicação é muitas vezes extrapolada de estudos sobre RSC na população geral. No estudo original da tese, uma idade média maior, idade de diagnóstico mais tardio, sintomas de rinite crônica e critérios clínicos para rinossinusite foram mais observados em pacientes com pontuação maior no SNOT-22. Na análise de regressão múltipla, houve associação positiva da idade e presença de *P. aeruginosa* no escarro com a pontuação no SNOT-22. Em concordância com a literatura, o estudo também revelou uma alta prevalência de alterações tomográficas, sendo a aplasia/hipoplasia do seio esfenoidal o achado mais frequente. **Conclusão:** Apesar das inúmeras alterações tomográficas, os pacientes relatam pouca intensidade dos sintomas nasossinusais. A idade e a presença da *P. aeruginosa* foram fatores associados a maior pontuação no SNOT-22. Mais estudos são necessários para compreender melhor o acometimento das vias aéreas superiores e melhorar o manejo da RSC na FC, a fim de preservar a função pulmonar, mas evitando a indicação de procedimentos invasivos e a exposição radiológica desnecessária.

**Palavras-chave:** fibrose cística, rinossinusite crônica, sinusite, seios paranasais, vias aéreas superiores, qualidade de vida, SNOT-22.



## ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an irreversible genetic disease, but advances in treatment have increased the life expectancy of patients. Involvement of upper airways, especially by pathological changes in sinus imaging, is prevalent in these patients, although few exhibit symptoms. There are few studies about characteristics and management of sinonasal diseases in adult CF patients. Sinonasal involvement may initiate pulmonary exacerbations and negatively affect quality of life. **Objectives:** To identify characteristics and degree of involvement of upper airways, establishing associations with clinical manifestations and determine predictors in SNOT-22 questionnaire score. **Methods:** The methodology adopted for this thesis included the elaboration of three articles: (1) original systematic review article about paranasal sinuses CT findings in CF patients; (2) narrative review article about diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (CRS) in CF patients; and (3) original article about cross-sectional prospective study of sinonasal manifestations and assessment of quality of life by SNOT-22 questionnaire in adult CF patients. The literature review was based on search of articles with the latest evidence on the subject in databases Medline, Embase, Web of Science, Lilacs, Scielo and Cochrane. The cross-sectional study consisted in evaluation of adult CF patients clinically stable. They underwent clinical evaluation, pulmonary function tests, nasal endoscopy and paranasal sinuses CT scan. All patients answered SNOT-22 questionnaire. **Results:** Literature reports that the most common CT findings in CF patients are paranasal sinuses opacification, presence of sphenoid and frontal sinuses hypoplasia or aplasia, pansinusal underdevelopment and medial bulging of lateral nasal wall. When symptomatic, CRS with nasal polyps can affect quality of life and trigger pulmonary exacerbations. It is explained since paranasal sinuses may be colonized by pathogenic bacteria, especially *Pseudomonas aeruginosa*. This bacterium plays a crucial role in morbidity and mortality after lung transplantation in CF patients. Clinical treatment of upper airways is indicated as first management, but this indication is often extrapolated from studies on CRS in general population. In the original study, a high average age, age of later diagnosis, symptoms of chronic rhinitis and clinical criteria for rhinosinusitis were more frequently observed in patients with high SNOT-22 scores. In multiple regression analysis, there was a positive association between age and the

presence of *P. aeruginosa* in sputum with the SNOT-22 score. According to literature, this study also revealed a high prevalence of tomographic alterations. Sphenoid sinus aplasia or hypoplasia was the most common finding. **Conclusion:** Despite CT findings, patients report little intensity of sinonasal symptoms. Age and presence of *P. aeruginosa* were associated with higher SNOT-22 scores. The most important is to preserve lung function, but avoiding unnecessary invasive procedures and radiation exposure. More studies are needed to better understand the involvement of upper airways and improve management of CRS in CF.

**Key Words:** cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, sinusitis, paranasal sinuses, upper airways, quality of life, SNOT-22.

## RESUMO PARA LEIGOS

A fibrose cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética autossômica (não ligada ao cromossomo X) recessiva (que são necessários mutações nos 2 cromossomos do par afetado para haver manifestação), causada por um distúrbio nas secreções das glândulas exócrinas (glândulas produtoras de muco). Há um maior acúmulo de muco, conduzindo ao aumento do número de bactérias e fungos, principalmente na via respiratória, causando perda da função pulmonar de modo gradativo. Os seios da face são afetados pela doença, sendo que a maioria dos pacientes apresenta alterações nos exames radiológicos. A rinossinusite, apesar de possivelmente contribuir para as infecções respiratórias e piorar a qualidade de vida, é uma doença que carece de estudos na área da FC e há poucos dados para definir uma conduta padronizada na sua investigação e no seu tratamento. Apesar dos avanços nos tratamentos dos sintomas e das infecções, ainda não há cura definitiva para a FC, e a maioria dos portadores morrem ainda jovens, geralmente por insuficiência respiratória. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar o acometimento das vias aéreas superiores, principalmente dos seios da face, em pacientes adultos com FC. **Métodos:** A metodologia da tese consistiu numa revisão de literatura, incluindo a redação de dois artigos abordando os achados das tomografias computadorizadas de seios da face na FC, o diagnóstico e o tratamento da rinossinusite crônica (RSC) em pacientes com FC, e um artigo original sobre as manifestações da RSC e avaliação da qualidade de vida pelo questionário SNOT-22 em pacientes adultos com FC. **Resultados:** A literatura relata que as alterações em exames de imagem são muito comuns nos pacientes com FC, incluindo um subdesenvolvimento dos seios da face, principalmente dos seios esfenoidal e frontal. Quando o quadro causa sintomas, a RSC pode afetar a qualidade de vida, contribuindo para as infecções respiratórias. Os seios da face podem ser colonizados por bactérias causadoras de doenças, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa*. Esta bactéria pode estar relacionada a complicações e mortalidade após o transplante pulmonar. No estudo original da tese, foram estudados 91 pacientes com FC com idade maior do que 16 anos. O estudo constatou uma idade média maior, idade de diagnóstico mais tardio, sintomas de rinite crônica e quadro clínico para rinossinusite mais prevalentes em pacientes com

uma maior pontuação no SNOT-22. Houve associação positiva da idade e da presença da bactéria *P. aeruginosa* no escarro com a pontuação no SNOT-22. De acordo com a literatura, o estudo também revelou uma alta prevalência de anormalidades tomográficas, sendo a alteração do seio esfenoidal o achado mais frequente. **Conclusão:** Apesar das alterações tomográficas, os pacientes relatam pouca intensidade de sintomas de rinosinusite. A idade e a presença da *P. aeruginosa* foram fatores associados a maior pontuação no SNOT-22. Mais estudos são necessários para compreender melhor as vias aéreas superiores e melhorar o manejo da RSC na FC, a fim de preservar a função pulmonar, mas evitando a indicação de procedimentos e exames radiológicos desnecessários.

## LISTA DE FIGURAS

### **Figuras da revisão da literatura**

**Figura 1** – Escala visual analógica ..... 41

### **Figura do artigo “Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: a literature review of observational studies”**

**Figure 1** – Flow chart outlining the literature search and study selection ..... 94

### **Figuras do artigo “Rinossinusite crônica e polipose nasossinusal na fibrose cística: atualização sobre diagnóstico e tratamento”**

**Figura 1** – Polipose nasal em paciente adolescente com fibrose cística, homozigoto para a mutação delta F508 ..... 128

**Figura 2** – Pseudomucocele em criança de 6 anos, portadora de fibrose cística ..... 129

**Figura 3** – Polipose nasal generalizada e hipoplasia de seio frontal em paciente adulto com fibrose cística, já submetido a cirurgia nasal, sem sintomas nasossinusais ..... 130

**Figura 4** – Medialização da parede nasal lateral com desvio septal obstrutivo em paciente adulto com fibrose cística, causando sintomas de obstrução nasal bilateral ..... 131

**Figura 5** – Corte axial de TC de seios da face, evidenciando hipoplasia de seio esfenoidal em paciente de 25 anos com fibrose cística ..... 132

**Figura 6** – Corte sagital de TC de seios da face, evidenciando aplasia de seio frontal em paciente de 40 anos com fibrose cística ..... 133

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas da revisão da literatura

<b>Tabela 1</b> - Critérios diagnósticos de fibrose cística.....	27
<b>Tabela 2</b> - Achados fenotípicos consistentes com o diagnóstico de fibrose cística..	28
<b>Tabela 3</b> - Classificação das rinosinusites .....	37
<b>Tabela 4</b> - Pontuação da avaliação tomográfica de Lund-Mackay .....	40
<b>Tabela 5</b> - Pontuação da avaliação endoscópica de Lund-Kennedy .....	42
<b>Tabela 6</b> - Estadiamento de rinosinusite de Metson/Gliklich .....	43

### Tabelas do artigo “Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: a literature review of observational studies”

<b>Table 1</b> – Characteristics of studies included in the review .....	95
<b>Table 2</b> – Title and conclusion of studies included in the review .....	96
<b>Table 3</b> – Sinonasal CT imaging findings in CF .....	97

### Tabelas do artigo “Rinosinusite crônica e polipose nasossinusal na fibrose cística: atualização sobre diagnóstico e tratamento”

<b>Tabela 1</b> – Níveis de evidências e graus de recomendação dos estudos a respeito do tratamento da rinosinusite crônica em pacientes com e sem fibrose cística ...	135
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### Tabelas do artigo original em língua portuguesa

<b>Tabela 1</b> - Características gerais dos pacientes com fibrose cística .....	159
<b>Tabela 2</b> - Características clínicas e funcionais .....	160
<b>Tabela 3</b> - Avaliação otorrinolaringológica .....	161
<b>Tabela 4</b> - Achados tomográficos dos seios paranasais .....	162
<b>Tabela 5</b> - Análise de regressão linear simples e múltipla para o SNOT-22 .....	163

### Tabelas do artigo original em língua inglesa

<b>Table 1</b> – General characteristics of cystic fibrosis patients .....	185
<b>Table 2</b> – Clinical and functional characteristics .....	186
<b>Table 3</b> - ENT evaluation .....	187

<b>Table 4</b> – Paranasal sinuses CT findings .....	188
<b>Table 5</b> - Simple and multiple linear regression analysis for SNOT-22 .....	189

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AAO-HNS</b>	<i>American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery</i>
<b>AMPc</b>	adenosino-monofosfato cíclico
<b>ANOVA</b>	<i>analysis of variance</i>
<b>CENS</b>	cirurgia endoscópica nasossinusal funcional
<b>CFQ</b>	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire</i>
<b>CFTR</b>	<i>cystic fibrosis conductance transmembrane regulator</i>
<b>DPN</b>	diferença de potencial nasal
<b>DPOC</b>	doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>EVA</b>	escala visual analógica
<b>EPOS</b>	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
<b>FC</b>	fibrose cística
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>QV</b>	qualidade de vida
<b>RS</b>	Rio Grande do Sul
<b>RSC</b>	rinossinusite crônica
<b>RSOM-31</b>	<i>Rhino-Sinusitis Outcome Measure-31</i>
<b>SK</b>	escore clínico de Shwachman-Kulczycki
<b>SNOT-16</b>	<i>Sino-Nasal Outcome Test-16</i>
<b>SNOT-20</b>	<i>Sino-Nasal Outcome Test-20</i>
<b>SNOT-22</b>	<i>Sino-Nasal Outcome Test-22</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TC</b>	tomografia computadorizada
<b>TC6M</b>	teste de caminhada de seis minutos
<b>VEF<sub>1</sub></b>	volume expiratório forçado no primeiro segundo



## LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	porcentagem
$<$	menor que
$\leq$	menor ou igual que
$>$	maior que
$\geq$	maior ou igual que
$=$	igual a
$\pm$	mais ou menos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	21
2.1 FIBROSE CÍSTICA .....	21
<b>2.1.1 Aspectos epidemiológicos</b> .....	21
<b>2.1.2 Fisiopatologia</b> .....	21
<b>2.1.3 Manifestações clínicas</b> .....	22
2.1.3.1 Manifestações pulmonares.....	22
2.1.3.2 Manifestações gastrointestinais e nutricionais .....	24
2.1.3.3 Distúrbios endócrinos e aspectos reprodutivos .....	24
2.1.3.4 Manifestações otorrinolaringológicas .....	25
<b>2.1.4 Diagnóstico</b> .....	26
2.1.4.1 Teste do suor.....	29
2.1.4.2 Análise de mutações .....	29
2.1.4.3 Diferença no potencial nasal .....	30
<b>2.1.5 Avaliação de gravidade clínica da doença</b> .....	30
2.1.5.1 Escores clínicos.....	31
2.1.5.2 Exames funcionais .....	32
2.1.5.3 Escores radiográficos .....	32
2.1.5.4 Escores tomográficos .....	33
<b>2.1.6 Visão geral do tratamento</b> .....	34
<b>2.1.7 Particularidades do paciente adulto</b> .....	35
2.2 RINOSSINUSITE .....	36
<b>2.2.1 Definição</b> .....	36
<b>2.2.2 Rinossinusite crônica (RSC)</b> .....	37
2.2.2.1 Patogênese da RSC.....	37
2.2.2.2 Quadro clínico .....	38
2.2.2.3 Sistemas de estadiamento e classificação.....	39
2.2.2.3.1 <i>Sistema de estadiamento de Lund-Mackay</i> .....	39
2.2.2.3.2 <i>Classificação de Metson/Gliklich</i> .....	43
<b>2.2.3 Doença nasossinusal e fibrose cística</b> .....	44
2.2.3.1 Fisiopatologia .....	44
2.2.3.1.1 <i>Aspectos gerais da patogênese</i> .....	44
2.2.3.1.2 <i>Relação genótipo-fenótipo</i> .....	45
2.2.3.2 Epidemiologia .....	46
2.2.3.3 Apresentação clínica .....	47
2.2.3.4 Microbiologia .....	48
2.2.3.5 Exames de imagem.....	49
2.2.3.6 Doença nasossinusal e transplante pulmonar.....	50
2.3 VIAS AÉREAS SUPERIORES E QUALIDADE DE VIDA .....	52
<b>2.3.1 Aspectos gerais</b> .....	52
<b>2.3.2 RSC e qualidade de vida</b> .....	53
<b>2.3.3 Fibrose cística e qualidade de vida</b> .....	54
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	57
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	59

4.1 OBJETIVO GERAL.....	59
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	59
<b>5 MÉTODOS.....</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>61</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS PUBLICADO EM LÍNGUA INGLESA NO “INTERNATIONAL FORUM OF ALLERGY AND RHINOLOGY” .....</b>	<b>77</b>
<b>ARTIGO DE REVISÃO EM LÍNGUA PORTUGUESA PUBLICADO NO “JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA” .....</b>	<b>98</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL CIENTÍFICO EM LÍNGUA PORTUGUESA .....</b>	<b>137</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL CIENTÍFICO EM LÍNGUA INGLESA.....</b>	<b>164</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>190</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>191</b>
<b>APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>193</b>
<b>APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (MAIORES DE 18 ANOS) .....</b>	<b>200</b>
<b>APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (MENORES DE 18 ANOS) .....</b>	<b>202</b>
<b>ANEXO 1 - ESCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN-KULCZYCKI .....</b>	<b>204</b>
<b>ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SNOT-22 VERSÃO EM LÍNGUA PORTUGUESA .....</b>	<b>205</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença progressiva, hereditária, autossômica recessiva, observada mais comumente em indivíduos de etnia caucasiana. A doença é causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31), levando à síntese defeituosa dos canais de cloreto nas células epiteliais (1). É identificada clinicamente por doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática exócrina e elevada concentração de eletrólitos no suor, sendo esta em decorrência da hiperviscosidade dos líquidos produzidos pelas glândulas mucosas (2).

Trata-se de uma doença irreversível cuja evolução não permitia, até alguns anos atrás, que os pacientes sobrevivessem até a adolescência. Devido aos avanços no diagnóstico e tratamento da FC, a sobrevida dos pacientes vem aumentando gradativamente ao longo dos anos, sendo que a expectativa de vida atual gira em torno dos 40 anos de idade (3).

Com o aumento da expectativa de vida, comorbidades crônicas antes pouco manejadas têm exigido maior foco no seu tratamento, incluindo a doença nasossinusal. É bem estabelecido que pacientes com FC desenvolvem quadro de rinossinusite crônica (RSC) e polipose nasal (4). Devido a cronicidade da doença sinusal, muitos pacientes podem se adaptar aos sintomas, relatando poucas queixas nasais, subestimando a importância do quadro (5).

A relevância de um adequado manejo do quadro nasossinusal se justifica por acreditar-se que o comprometimento nasossinusal possa exacerbar o quadro pulmonar, servindo como um reservatório bacteriano (6).

De modo gradual, estudos têm demonstrado que o quadro de rinossinusite afeta negativamente a qualidade de vida (QV) (7). Em relação específica aos pacientes com FC, principalmente a população adulta, existem poucos dados na literatura sobre o acometimento nasossinusal e sua repercussão na QV (8).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 FIBROSE CÍSTICA

#### 2.1.1 Aspectos epidemiológicos

A fibrose cística (FC) é a doença monogênica mais comum na população caucasiana. A incidência varia de acordo com grupos étnicos – 1:2.500 a 3.200 nascidos vivos em caucasianos, 1:15.000 em afro-americanos e 1:31.000 em asiáticos (9). Estima-se que 1 em cada 20 a 25 caucasianos sejam portadores do gene recessivo da FC (1). Não há predomínio significativo entre os sexos (10).

No Brasil, estima-se que a incidência de FC seja de 1:7.359 nascidos vivos. O estado do Rio Grande do Sul (RS) apresenta a maior estimativa – 1 caso de FC em cada 1.587 nascidos vivos, semelhante a incidência da população caucasiana europeia devido a grande imigração de europeus para essa região. Em outras regiões do país, a incidência diminui para cerca de 1:10.000 nascidos vivos (11).

Nas últimas décadas, a sobrevivência dos pacientes com FC tem aumentado consideravelmente, ultrapassando a idade mediana de 40 anos (12). O número de pacientes com mais de 18 anos chegou a atingir a taxa de 47% dos pacientes com FC (13).

#### 2.1.2 Fisiopatologia

A FC é uma doença genética multissistêmica com padrão de hereditariedade autossômico recessivo. É causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 (1). Esse gene é responsável pela codificação de uma proteína com 1480 aminoácidos denominada reguladora da condutância transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR) (14). Essa proteína é uma bomba de cloro dependente de adenosino-monofosfato cíclico (AMPc), cuja mutação leva a falha no transporte de tal íon (15). Existem mais de 1900 mutações identificadas, sendo a mais comum a

deleção de três pares de bases que codificam a fenilalanina na posição 508, conhecida como delta F508 ou F508del. A mutação CFTR pode ser dividida em cinco categorias: 1) ausência de produção da CFTR; 2) produção da CFTR, porém falha no processamento e transporte intracelular; 3) transporte intracelular normal, porém desregulação na membrana celular; 4) expressão normal da membrana celular, porém alteração na condutância do cloro e 5) síntese diminuída. As classes de 1 a 3 são associadas a doença mais grave (16).

As manifestações da doença ocorrem na presença de dois alelos com mutações no gene da FC, geralmente com envolvimento de vários órgãos. A FC leva a alterações patológicas em órgãos em que a CFTR é expressa, incluindo células epiteliais dos pulmões, seios da face, pâncreas, fígado, sistema reprodutor, glândulas sudoríparas e salivares (14).

### **2.1.3 Manifestações clínicas**

A FC é caracterizada por uma grande variabilidade fenotípica, observando-se diferenças clínicas significativas na gravidade da doença e nas suas complicações entre os pacientes. As principais repercussões clínicas estão relacionadas com o comprometimento pulmonar – considera-se que as manifestações respiratórias são responsáveis por 90% dos casos de morbidade e mortalidade (17). O envolvimento multissistêmico é caracterizado adicionalmente por disfunção pancreática exócrina, doença hepática, problemas na motilidade intestinal e infertilidade masculina (18). O movimento anormal dos íons cloreto resulta em redução da quantidade de água no muco, especialmente dos pulmões, acarretando espessamento das secreções e provocando obstrução brônquica, infecção, ativação da cascata inflamatória e por fim, destruição do parênquima pulmonar (1).

#### **2.1.3.1 Manifestações pulmonares**

A doença pulmonar é a primeira causa de morbimortalidade, caracterizada

por progressivos ciclos de infecção e inflamação, culminando em falência respiratória. Os sintomas encontrados nos pacientes com FC são associados à presença dos tampões mucosos nos brônquios, inflamação e bronquiectasias. Estas alterações costumam surgir nos lobos superiores, podendo progredir para todos os lobos restantes (10).

A colonização e a infecção ocorrem por diferentes bactérias que são frequentemente adquiridas com o aumento da idade. Inicialmente, as infecções são por *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. Mais tarde, com a progressão da doença, a *Pseudomonas aeruginosa* é o patógeno mais comum. Esta bactéria infecta aproximadamente 80% da população, sendo que as cepas mucoides estão associadas com deterioração mais rápida do quadro clínico (19). A bactéria *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) é associada com acelerada deterioração clínica. Por fim, a infecção por *Burkholderia cepacia* resulta um pior prognóstico, estando associada a rápido declínio da função pulmonar e resistência ao tratamento antimicrobiano habitual (20).

O acompanhamento da função pulmonar, avaliado pela espirometria, é realizado pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), como parâmetro prognóstico da doença (10). Quando o  $VEF_1$  está abaixo dos 30%, ocorre uma limitação funcional e internações mais frequentes, momento em que se considera iniciar a avaliação para a realização de transplante pulmonar bilateral (21).

A inflamação bronquiolar e brônquica crônica são responsáveis pelo surgimento das bronquiectasias, sendo essas áreas predispostas a hemoptise. A impactação brônquica do muco espesso pode também causar atelectasia lobar ou segmentar. Além disso, lesões císticas e áreas bolhosas facilitam o surgimento de quadros de pneumotórax (22). As exacerbações pulmonares, que são episódios intermitentes de piora aguda dos sintomas, determinam piora da QV, maior velocidade de declínio da função pulmonar e maior custo para o tratamento (23).

### 2.1.3.2 Manifestações gastrointestinais e nutricionais

As manifestações mais precoces da FC são relacionadas a alterações gastrointestinais e nutricionais (19). O íleo meconial pode ser uma das primeiras manifestações da FC logo após o nascimento (10).

A insuficiência pancreática e a má absorção crônica resultante são os fatores principais na determinação da desnutrição em pacientes com FC, acometendo 85% a 90% destes. A necessidade de suplementação de enzimas pancreáticas é mandatória a fim de se evitar a má absorção crônica, além da recomendação de ingestão de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) (23).

A doença hepática está presente em até 35% dos pacientes com FC e é considerada a segunda causa de morte nesta população (24). Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes desenvolvem cirrose multilobular com hipertensão portal, sendo necessária avaliação anual para rastreamento de hepatopatia (25).

O estado nutricional possui relação com a progressão da doença pulmonar. Vários fatores contribuem para a desnutrição, como infecções respiratórias recorrentes, aumento do gasto energético e ingesta precária. Desta forma, pacientes com FC que mostram melhor estado nutricional possuem melhor sobrevida (26).

### 2.1.3.3 Distúrbios endócrinos e aspectos reprodutivos

A diabetes é a comorbidade mais comum nos pacientes com FC, ocorrendo em 20% dos adolescentes e em até 50% dos adultos. Este quadro se origina na precipitação de proteínas viscosas nos ductos pancreáticos biliares com consequente obstrução ductal e lesão do tecido pancreático, causando insuficiência de insulina. Além disso, os pacientes também apresentam um aumento da resistência periférica à insulina (27).

O surgimento da diabetes é associado ao declínio da função pulmonar, principalmente nas mulheres. É recomendado que os pacientes com FC realizem



rastreamento anual com teste de tolerância oral da glicose a partir dos 10 anos de idade e sejam monitorados para as complicações da diabetes após 5 anos do diagnóstico (28).

Alterações esqueléticas em decorrência de distúrbios na densidade mineral óssea são altas na população com FC, chegando a uma prevalência de 23,5% de osteoporose nos adultos com a doença (29). A baixa densidade mineral óssea tem etiologia multifatorial como fatores genéticos, insuficiência pancreática, desnutrição, corticoterapia crônica, disfunção dos hormônios sexuais, níveis elevados de citocinas, inatividade e má absorção de vitamina D (30).

Aproximadamente 99% dos homens com FC apresentam infertilidade por ausência congênita bilateral dos canais deferentes. A produção de espermatozoides, por outro lado, acontece normalmente permitindo técnica de reprodução assistida com aspiração microepididimária e fertilização in vitro (10). As mulheres com FC não parecem ter diminuição significativa da fertilidade e a gestação pode ter bom desfecho materno-fetal se associada com boa função pulmonar e nutricional (31).

#### 2.1.3.4 Manifestações otorrinolaringológicas

A principal manifestação otorrinolaringológica em pacientes com FC é a doença nasossinusal, geralmente apresentada por um quadro de polipose nasal e rinosinusite (32). Este tópico será melhor abordado mais adiante.

Apesar da presença do muco espesso, doenças otológicas, como a otite média, não são mais prevalentes em crianças com FC se comparadas a população pediátrica geral (33). Geralmente, como há uma alteração no desenvolvimento ósseo dos seios paranasais na FC, seria esperado que houvesse uma diminuição da pneumatização do osso temporal. Entretanto, este fato não ocorre, sendo observado um bom desenvolvimento da parte lateral da base de crânio (34). Este achado ainda não possui explicação determinada, sendo uma hipótese o uso frequente de antibióticos, fato que poderia reduzir um potencial efeito das otites médias nesses

pacientes. Além disso, um estudo considerou que a FC poderia predispor geneticamente uma maior pneumatização das células da mastóide e uma melhor função da tuba auditiva quando comparadas a população geral, o que diminuiria distúrbios do ouvido médio (35).

O uso frequente de aminoglicosídeos na FC é um potencial fator de risco para alteração auditiva. Em um estudo que avaliou a função auditiva em crianças com FC que receberam tratamento intravenoso com aminoglicosídeo, 21% tinham alterações significativas dos limiars nas frequências entre 8 a 20 kHz e menores amplitudes na faixa de 3,2 a 6,3 kHz nas emissões otoacústicas (36). Em estudos prévios, é citada uma prevalência aproximada de 17% de disfunção auditiva, considerando uma anormalidade limiars acima de 20 dB (37). Em relação a vestibulotoxicidade na FC, há poucos relatos na literatura. Em um estudo, que utilizou eletroneistagmografia para avaliar a função vestibular, 30% de 23 pacientes tiveram diagnosticados disfunção labiríntica periférica por este exame. No entanto, não houve relação com exposição cumulativa a tobramicina (38).

#### **2.1.4 Diagnóstico**

A maioria dos pacientes é diagnosticada antes do primeiro ano de vida, porém a idade de início dos sintomas é variável. Além disso, o entendimento da ampla variedade de mutações e fenótipos existentes nos pacientes com FC, bem como os avanços do teste de eletrólitos no suor ajudaram a melhorar a acurácia do diagnóstico da doença (12).

Em aproximadamente 8 a 10% dos pacientes com FC, o diagnóstico da doença é feito na adolescência ou na vida adulta. Muitos destes casos apresentam desde a infância história típica de sintomas respiratórios ou gastrointestinais de intensidades mais leves. Em alguns pacientes, entretanto, os sintomas respiratórios só surgem após a idade de 13 anos (2,3).

A triagem neonatal, conhecida no Brasil como “teste do pezinho”, é um

método de rastreamento da doença e não de diagnóstico. Nos casos positivos, os recém-nascidos são encaminhados para realizar o teste diagnóstico definitivo (12). A partir de junho de 2012, o estado do RS passou a realizar de rotina a pesquisa de FC nos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

O diagnóstico de FC é baseado na presença de uma ou mais características fenotípicas, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo. Além disso, deve haver mais a evidência laboratorial de anormalidade na função da CFTR, documentada por concentrações elevadas de cloro no teste do suor, diferença de potencial nasal (DPN) positivo ou achado de mutações conhecidas causadoras de FC em cada um dos genes da CFTR (19). A **Tabela 1** e a **Tabela 2** mostram os critérios diagnósticos.

**Tabela 1 - Critérios diagnósticos de fibrose cística**

<b>Achados de FC</b>		<b>Evidência laboratorial de disfunção da CFTR</b>
≥ 1 achado fenotípico		Teste do suor positivo
Ou		ou
Triagem neonatal positiva	<b>mais</b>	DPN positiva
Ou		ou
História familiar positiva		2 mutações* na CFTR

FC = fibrose cística, CFTR = regulador da condutância transmembrana da fibrose cística, DPN= diferença de potencial nasal.

\* As mutações na CFTR devem ser conhecidas como causadoras de FC.

Adaptado de Rosenstein and Cutting (39)

**Tabela 2 - Achados fenotípicos para o diagnóstico de fibrose cística**

1. Doença sinusopulmonar crônica manifestada por:
  - a) Colonização/infecção persistente com patógenos típicos de FC, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide e não-mucóide, e *Burkholderia cepacia*.
  - b) Tosse e expectoração crônicas.
  - c) Anormalidades persistentes no exame radiológico do tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação).
  - d) Obstrução das vias aéreas com sibilância e alçaponamento aéreo.
  - e) Pólipos nasais, anormalidades radiográficas ou tomográficas dos seios paranasais.
  - f) Baqueteamento digital.
2. Anormalidades gastrointestinais e nutricionais, incluindo:
  - a) Intestinal: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal e prolapso retal.
  - b) Pancreática: insuficiência pancreática e pancreatite recorrente.
  - c) Hepática: doença hepática crônica manifestada por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular.
  - d) Nutricional: prejuízo de desenvolvimento (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis.
3. Síndromes perdedoras de sal: depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica.
4. Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva (ausência congênita bilateral dos ductos deferentes).

Adaptado de Rosenstein and Cutting (39)

#### 2.1.4.1 Teste do suor

O teste do suor através da iontoforese quantitativa pela pilocarpina é o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de FC (18). Os métodos de coleta são o procedimento de Gibson-Cooke e o sistema de coleta de suor Macroduct. A amostra de suor é analisada para concentração de cloreto e sódio. O teste deve ser realizado pelo menos duas vezes para confirmação do diagnóstico. O ponto de corte é de cloro acima de 60 mEq/l em amostra adequada. Valores entre 40 e 60 mEq/l são considerados limítrofes ou intermediários; e valores inferiores a 40 mEq/l são considerados normais (12).

O teste do suor deve ser sempre interpretado em face do contexto clínico, sendo que um teste normal ou limítrofe não exclui o diagnóstico de FC. Nestes casos, os pacientes necessitam realizar testes adicionais. O cloreto fornece a melhor discriminação diagnóstica e a medida do sódio é útil para controle de qualidade (18).

#### 2.1.4.2 Análise de mutações

A identificação de duas mutações, em cada um dos genes da CFTR, associado a um fenótipo clínico ou história familiar compatível, estabelece o diagnóstico de FC. Entretanto, o achado de uma ou de nenhuma mutação no gene da CFTR não exclui o diagnóstico (12). A existência de genótipos complexos, de fatores modificadores e de mutações atenuadoras exigem que o diagnóstico de FC seja feito com a contribuição dos achados clínicos (40).

A análise de mutações tem alta especificidade, porém baixa sensibilidade para o diagnóstico (39). A baixa sensibilidade da genotipagem decorre da existência de um grande número de mutações conhecidas como causadoras de FC (mais de 1900) e do fato de que os painéis comerciais disponíveis para essa análise só estudam uma minoria dessas mutações (3). Poucos centros de referência podem disponibilizar painéis com maior número de mutações ou realizar o sequenciamento genético para o diagnóstico dos casos mais atípicos (41).

A mutação genética mais comumente encontrada é a delta F508, porém a frequência difere entre as populações, sendo a prevalência de aproximadamente 47% no Brasil (42). Em análise de pacientes brasileiros com FC, a delta F508 e outras quatro mutações (G542X, N1303K, G551D e R553X) representaram 56% dos alelos de FC (43).

#### 2.1.4.3 Diferença no potencial nasal

Testes adicionais são utilizados para auxiliar o diagnóstico em pacientes com sintomas gastrointestinais ou pulmonares menos específicos de FC. O teste de diferença no potencial nasal (DPN) pode ser particularmente útil nos pacientes com teste do suor limítrofe ou inconclusivo (44).

As anormalidades do transporte iônico no epitélio respiratório na FC estão associadas com um padrão alterado na DPN. Especificamente, três características distinguem a FC: a) uma DPN basal mais elevada; b) uma maior inibição da DPN, após a perfusão nasal com amilorida; c) pouca ou nenhuma alteração na DPN, após a perfusão do epitélio nasal com uma solução livre de cloretos em conjunção com isoproterenol (39).

A recomendação é de que o teste de DPN seja realizada pelo menos duas vezes em momentos diferentes. Entretanto, esta técnica só está disponível em centros altamente especializados e requer uma padronização rigorosa (3).

#### 2.1.5 Avaliação de gravidade clínica da doença

A variabilidade clínica da FC, assim como seu reconhecimento como uma entidade importante, levou ao desenvolvimento de uma variedade de sistemas de escores de avaliação de sua gravidade. Existem escores clínicos, funcionais, radiológicos e tomográficos. O surgimento de cada um deles teve relação direta com o entendimento da doença no contexto científico e esteve inserido em um contexto

histórico de compreensão da doença na tentativa de suprir as necessidades de cada época. Estes são usados há décadas para avaliar a extensão da lesão pulmonar, comparar a gravidade clínica dos pacientes, avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas e estimar prognóstico (45).

#### 2.1.5.1 Escores clínicos

Em 1958, o escore clínico de Shwachman-Kulczycki (SK) foi elaborado a partir de um estudo longitudinal com 105 pacientes com FC. O propósito do trabalho era apresentar a experiência com pacientes observados e tratados por um longo período de tempo. Os autores acompanharam os pacientes por cinco anos a partir do diagnóstico e observaram uma grande variação nos estágios da doença, independentemente da precocidade do diagnóstico, evidenciando a necessidade de formulação de um sistema de avaliação clínica para pacientes com FC (46).

Esse sistema de avaliação clínica é um marco científico na FC, sendo amplamente utilizado até os dias atuais. Este escore tem o objetivo de comparar as manifestações clínicas, detectar os efeitos do tratamento e contribuir para a determinação de critérios diagnósticos. Neste intuito, esse sistema considera quatro diferentes características: atividade geral, nutrição, exame físico e achados radiológicos do tórax. Cada uma delas é pontuada em uma escala de 5 a 25 pontos, sendo que um escore final de 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica (45,46). Esse sistema encontra-se descrito no **Anexo 1**.

O escore de SK foi considerado subjetivo por avaliar o paciente na sua globalidade, por desconsiderar os parâmetros de função pulmonar e por não incluir adultos. Por esses motivos, em 1964, foi elaborado o escore de Doershuk, visando maior objetividade e inclusão dos pacientes adolescentes e adultos na avaliação. Contudo, apesar de ser um escore modificado, ainda é considerado subjetivo e pouco utilizado (45).

Em 1987, uma nova adaptação de escores já existentes foi proposta por

Lewiston e foi chamada de escore S-B. Esse novo escore incluiu o escore radiológico de Brasfield como substituto da categoria de avaliação do radiograma do escore de SK. Esse sistema foi criado para aplicação em estudos multicêntricos, e sua reprodutibilidade foi comprovada pela pequena variação no resultado (47).

#### 2.1.5.2 Exames funcionais

As provas de função pulmonar, principalmente o parâmetro  $VEF_1$ , são exames de fundamental importância para monitorar a gravidade e a evolução da doença pulmonar (48). A medida da função pulmonar é um dos critérios mais importantes para avaliar objetivamente a evolução da doença, o impacto de intervenções terapêuticas e a indicação de transplante pulmonar (49). A velocidade de declínio da função pulmonar em função do tempo é um fator de prognóstico mais importante do que qualquer medida isolada, sendo o fator preditivo mais significativo de mortalidade, aliado a sexo e idade. Como citado anteriormente, os pacientes com FC devem ser considerados para transplante pulmonar quando o  $VEF_1$  atinge valor abaixo de 30% em relação ao previsto (50,51).

Outro teste funcional que tem sido amplamente utilizado para avaliação dos pacientes com FC é o teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Ele tem sido proposto como um teste simples e confiável para a avaliação periódica de programas de exercício (52). É um teste de baixo custo, de fácil execução, reprodutível e pode servir como um preditor de mortalidade e morbidade em pacientes com doenças cardiopulmonares. Ele também é útil na avaliação longitudinal, para monitorar a resposta ao tratamento e para orientar a terapia (53,54).

#### 2.1.5.3 Escores radiográficos

Desde o início do uso da radiografia de tórax em pacientes com FC, escores



radiológicos vêm sendo desenvolvidos para aumentar a acurácia e reprodutibilidade do exame clínico no seguimento dos pacientes (55). Em 1979, Brasfield *et al.* elaboraram um escore radiológico, o escore de Brasfield, Esse escore apresentou correlação significativa com testes de função pulmonar e com o escore de SK e, em uma avaliação em curto prazo, com mortalidade e morbidade (56). É o escore mais utilizado na avaliação dos pacientes.

Na década de 90, outros escores foram desenvolvidos com o objetivo de serem mais sensíveis e reprodutíveis. Dentre estes, há o escore de Wisconsin, o qual seria mais sensível à progressão da doença leve (57). Outro sistema proposto seria o escore de Northern, projetado para permitir que uma única pessoa possa avaliar as características radiológicas do comprometimento pulmonar na FC de uma forma mais simples. Esse último escore apresentou boa correlação com os testes de função respiratória e com a avaliação geral do escore de SK (58).

#### 2.1.5.4 Escores tomográficos

Apesar da radiografia simples de tórax ser um método menos oneroso e utilizado rotineiramente na avaliação do paciente com FC, a sua interpretação pode ter um caráter mais impreciso e subjetivo, não sendo capaz de detectar lesões precoces. O advento da tomografia computadorizada (TC) de tórax permitiu uma análise mais detalhada do parênquima pulmonar. Alguns autores têm sugerido que este exame deve ser usado de forma rotineira no seguimento de pacientes com FC e correlacionada com escores clínicos e funcionais (59–61). Em 1991, um trabalho de Bhalla criou e propôs um novo escore tomográfico para FC. Este sistema de pontuação, denominado de escore de Bhalla, permitiu uma avaliação mais objetiva das lesões existentes e uma definição mais acurada da extensão e gravidade das lesões (62).

### 2.1.6 Visão geral do tratamento

A utilização do modelo de abordagem multidisciplinar para tratar a doença se fundamenta na observação de que a formação de centros abrangentes de cuidados em FC está relacionada com o progressivo melhor prognóstico dos pacientes (63). Essa medida é embasada em dois estudos epidemiológicos que mostraram que pacientes com melhor função pulmonar eram advindos de serviços que faziam um seguimento mais frequente de seus pacientes (23). Apesar do grande avanço sobre o conhecimento da FC, o tratamento da doença é baseado no tratamento sintomático e na correção das disfunções orgânicas (1).

A FC é uma doença multissistêmica, mas o envolvimento pulmonar é a causa principal de morbidade e mortalidade (23). Embora o curso da doença seja invariavelmente de deterioração progressiva, a abordagem terapêutica adequada pode retardar a progressão da doença pulmonar (64). O arsenal terapêutico padrão para a doença pulmonar inclui: a) antibioticoterapia oral e inalatória, b) higiene das vias aéreas e fisioterapia, c) agentes mucolíticos, d) broncodilatadores, e) agentes anti-inflamatórios, f) suplementação de vitaminas, g) suporte nutricional e h) suplementação de oxigênio (19,65). O transplante pulmonar é a última opção terapêutica para pacientes em estágio avançado da doença, tendo o potencial de estender e melhorar substancialmente a QV em pacientes selecionados (21).

Os benefícios de um bom estado nutricional estão ligados a uma maior sobrevida e melhor função pulmonar. A intervenção nutricional deve ser precoce, assegurando uma adequada ingestão calórica (23). A meta é manter o índice de massa corporal entre 20-25 kg/m<sup>2</sup>, sendo que um índice menor que 19 kg/m<sup>2</sup> indica desnutrição significativa (19). Os pacientes com FC e fenótipo de insuficiência pancreática exócrina devem receber suplementação de enzimas pancreáticas nas refeições e nos lanches. Estes pacientes estão predispostos à má absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K, sendo a suplementação recomendada (23).

### 2.1.7 Particularidades do paciente adulto

Segundo dados norte-americanos, o número de adultos com FC têm apresentado um aumento progressivo. Em 1990, em torno de 30% dos pacientes tinham mais de 18 anos e, em 2008, cerca de 50% dos pacientes apresentavam uma idade maior de 18 anos (13). Desta maneira, a instituição de centros especializados no tratamento dos pacientes adultos se tornou essencial. Os centros de tratamento da FC devem dispor de uma equipe multidisciplinar com pneumologista, enfermeiro, fisioterapeuta, nutricionista, assistente social e psicólogo. Os objetivos primários da equipe de tratamento incluem: assegurar atendimento otimizado, facilitar o acesso aos recursos terapêuticos e possibilitar melhora na QV e independência de cada paciente (3).

Em geral, os pacientes diagnosticados na vida adulta apresentam doença respiratória crônica, porém de menor gravidade, com menor frequência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e menor frequência de insuficiência pancreática do que os pacientes com FC diagnosticados na infância. O diagnóstico tardio destes pacientes é explicado por uma considerável parcela apresentar teste do suor normal ou limítrofe, além de serem portadores de mutações mais raras (66). Apresentações isoladas de sintomas de quadros clínicos como pancreatite crônica recorrente, RSC e infertilidade são frequentes em pacientes adultos, fenótipo não usual em pacientes pediátricos (3).

A passagem de um paciente da equipe pediátrica para a clínica de adultos é uma situação comum para aqueles que não têm problemas de saúde. Para pacientes com doenças crônicas como a FC, que desenvolveram uma relação próxima e de confiança com uma equipe pediátrica, a transferência pode ser difícil. Uma das opções utilizadas para a transição é o acompanhamento conjunto com a equipe pediátrica por um período (67). A adolescência, especialmente, se caracteriza por uma fase de mudanças importantes, que podem ser afetadas na FC e devem ser discutidas na equipe, como o desenvolvimento físico e sexual; o desenvolvimento de identidade própria, autonomia e independência; as relações interpessoais e o planejamento futuro (22).

## 2.2 RINOSSINUSITE

### 2.2.1 Definição

Rinossinusite é todo processo inflamatório da mucosa do revestimento da cavidade nasal e dos seios paranasais. Esta resposta inflamatória representa uma reação a um agente físico, químico ou biológico (bacteriano, fúngico ou viral), ou também pode ser decorrente de mecanismos alérgicos. O termo rinossinusite é atualmente consensual, já que a rinite e sinusite são frequentemente uma doença em continuidade (68).

De acordo com as Diretrizes da *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS), é considerado portador de rinossinusite o paciente que apresenta 2 ou mais dos seguintes sintomas: a) congestão nasal; b) drenagem de secreção nasal anterior ou posterior; c) pressão ou dor facial, redução ou perda do olfato. O diagnóstico também é firmado pela presença dos seguintes sinais endoscópicos: a) pólipos nasais; b) secreção purulenta em meato médio; c) edema e obstrução mucosa primariamente no meato médio. Na ausência de sintomas e de sinais anteriores, a presença de alterações radiológicas no sistema paranasal compatíveis com rinossinusite também são critérios diagnósticos (69).

Dependendo da duração, a doença pode ser dividida em aguda/intermitente (<12 semanas com completa resolução dos sintomas) e crônica/persistente (>12 semanas de sintomas sem resolução completa) (69). Em relação à gravidade, a rinossinusite pode ser classificada em leve, moderada e grave, de acordo com uma escala visual analógica (EVA), em que a ausência de sintomas é representada pelo 0 (zero) e o quadro mais severo é representado pelo 10. Assim, pode-se classificar a rinossinusite, quanto à severidade, da seguinte forma: leve de 0 a 3 cm; moderada de 3,1 a 7 cm; grave de 7,1 a 10 cm (69,70). A escala está mostrada na **Figura 1**.

Especificamente para a RSC, esta entidade é dividida em quadro sem polipose nasal e quadro com polipose nasal. A polipose nasal afeta cerca de 1-4% da população geral, sendo essa condição heterogênea de causa multifatorial. É definida pela presença de pólipos nos meatos médios ao exame endoscópico (69).

Patologias respiratórias não-alérgicas como rinite e asma, sensibilidade a aspirina e fibrose cística são algumas das doenças associadas a pólipos nasais (71). A classificação das rinosinusites é descrita na **Tabela 3**.

**Tabela 3 - Classificação das rinosinusites**

Rinosinusite aguda/intermitente	Sintomas com até 12 semanas de duração
Rinosinusite crônica/persistente - RSCsPN - RSCcPN	Sintomas com mais de 12 semanas de duração
Rinosinusite aguda recorrente	4 ou mais episódios anuais de RSA
Rinosinusite leve	Escore de 0 a 3 na EVA
Rinosinusite moderada	Escore de 3,1 a 7 na EVA
Rinosinusite grave	Escore de 7,1 a 10 na EVA

RSCsPN = rinosinusite crônica sem polipose nasal, RSCcPN = rinosinusite crônica com polipose nasal, RSA = rinosinusite aguda, EVA = escala visual analógica.

Adaptado de Diretrizes Brasileiras de Rinosinusites (70)

## 2.2.2 Rinosinusite crônica (RSC)

### 2.2.2.1 Patogênese da RSC

O epitélio nasossinusal é revestido por um líquido superficial contendo uma camada de fluido periciliar de baixa viscosidade (sol) em torno dos cílios e uma camada de muco superficial (gel). Esta última camada tem a função de capturar partículas inaladas e desviá-las para o trato digestivo através de um *clearance* mucociliar coordenado, a fim de evitar aspirações. Este *clearance* adequado é considerado parte da defesa inata da via aérea respiratória contra as doenças (72).

A patogênese da RSC permanece controversa, sendo provável a causa do processo inflamatório uma combinação multifatorial que altera a interação agente-hospedeiro de bactérias, fungos, vírus, alérgenos ou toxinas ambientais com a mucosa nasossinusal. Tradicionalmente, considera-se que o processo inflamatório crônico seria um estágio final de uma rinosinusite aguda não resolvida ou de uma reação atópica severa. A polipose nasal e a asma são frequentemente associadas, mas sua relação ainda não é muito bem conhecida. Vários estudos mostram que pacientes com asma grave e rinite alérgica apresentam alterações sinusais em exames tomográficos (69).

Algumas variações anatômicas que facilitam a obstrução do complexo ostiomeatal, como concha bolhosa, desvio septal obstrutivo, processo uncinado lateralizado, são aventadas como fatores de risco para o desenvolvimento da RSC. Entretanto, ainda não há evidência científica da correlação causal das alterações anatômicas e a incidência de RSC (73).

Outras hipóteses incluem uma resposta exacerbada a fungos, a intolerância a aspirina devido a defeitos da via inflamatória dos eicosanoides, os efeitos de dano tecidual por exotoxina do superantígeno estafilocócico, as alterações da barreira imune e a formação de biofilmes (74).

#### 2.2.2.2 Quadro clínico

Clinicamente, os sinais e sintomas de rinosinusites são os mesmos, seja aguda, crônica ou recorrente, diferenciando-se estes diversos quadros clínicos pela forma e tempo de evolução (74).

A rinorreia e a obstrução nasal são sintomas muito frequentes, mas não tão intensos quanto na forma aguda. A rinorreia pode ser aquosa, mucoide ou mucopurulenta. A obstrução nasal geralmente é expressão do edema da mucosa nasal, mas pode ser decorrente de alterações anatômicas nasais e pós-nasais. A dor facial não é um sintoma comum na RSC, mas pode aparecer em reagudizações do

quadro. Cefaleia crônica é um quadro presente em muitos pacientes. A tosse é geralmente seca e pior à noite, quando a drenagem posterior é maior e causa irritação de garganta. Distúrbios do sono, alterações do olfato, dor dentária, irritação laríngea, disfonia e halitose são outros sintomas relatados (69,75).

A endoscopia nasal é recomendada em todos os pacientes com qualquer tipo de queixa nasossinusal. Secreção nasal purulenta no meato médio, no meato superior ou no recesso esfenoidal, na vigência de história clínica, são fortemente indicativos de rinossinusite, dispensando exames de imagem complementar (70).

Em relação aos exames de imagem, a radiografia de seios da face, apesar do baixo custo, tem pouca utilidade para o diagnóstico de rinossinusite. A tomografia computadorizada (TC) é a modalidade de escolha para avaliar os seios paranasais, já que distingue tecido ósseo e tecido mole nitidamente. Este exame tem mais função em corroborar a história e o exame endoscópico, principalmente após falência terapêutica. Devido a exposição à radiação, seu uso deve ser criterioso (69). A ressonância magnética nuclear não apresenta o risco de radiação e consegue definir melhor o aspecto dos tecidos moles, possibilitando diferenciar mucosa de secreções impactadas ou obstrutivas (76).

### 2.2.2.3 Sistemas de estadiamento e classificação

#### 2.2.2.3.1 Sistema de estadiamento de Lund-Mackay

O sistema de estadiamento de Lund-Mackay é um escore baseado na soma numérica dos aspectos tomográficos dos seios da face. Este escore tem sido usado principalmente na quantificação da doença inflamatória nasossinusal antes de intervenções cirúrgicas. Os seios maxilares, frontais, esfenoidais, etmoide anterior, etmoide posterior e complexos ostiomeatais são as regiões avaliadas. Cada região sinusal recebe uma pontuação conforme o seu aspecto: 0 = sem anormalidades; 1 = opacificação parcial; e 2 = opacificação total. O complexo ostiomeatal recebe uma

pontuação mais simplificada: 0 = não-obstruído; e 2 = obstruído. Assim, o escore total varia de 0 a 24, sendo cada lado (direito e esquerdo) considerado separadamente, conforme mostrado na **Tabela 4** (77).

As variações anatômicas (aplasia frontal, concha bolhosa, corneto médio paradoxal, processo uncinado evertido, células de Haller e *agger nasi*) não contribuem para a contagem do escore, apesar de serem citadas. Nos casos de pacientes que já foram submetidos à cirurgia, há um escore cirúrgico derivado deste estadiamento que pode ser utilizado e ser correlacionado com outros parâmetros (77).

**Tabela 4 - Pontuação da avaliação tomográfica de Lund-Mackay**

<b>Seios da Face</b>	<b>Direito</b>	<b>Esquerdo</b>
Maxilar (0, 1, 2)		
Etmoide anterior (0, 1, 2)		
Etmoide posterior (0, 1, 2)		
Esfenoidal (0, 1, 2)		
Frontal (0, 1, 2)		
Complexo ostiomeatal (0, 2) *		
<b>Total</b>		

Nota: 0=sem anormalidades; 1=opacificação parcial; 2=opacificação total.

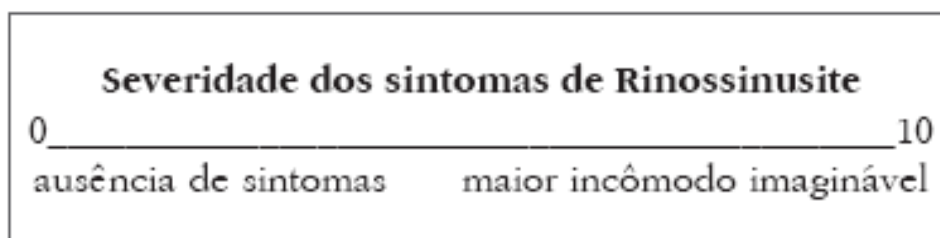
\* 0=sem obstrução; 2=obstruído

Adaptado de Lund *et al.* (77)



Os sintomas subjetivos do paciente são avaliados pela escala visual analógica (EVA), com pontuação de 0 a 10, sendo uma escala crescente em relação à intensidade dos sintomas (**Figura 1**). Os sintomas avaliados são obstrução nasal, cefaleia, dor facial, alteração do olfato, rinorreia, espirros e sintomas gerais (77).

**Figura 1 - Escala visual analógica**



Neste estadiamento, inclui-se o escore de Lund-Kennedy, cuja pontuação é realizada pela visualização endoscópica das fossas nasais. A pontuação é quantificada em relação à presença de pólipos (0 = nenhum; 1 = presente no meato médio; 2 = presente além do meato médio), secreção nasal (0 = nenhum; 1 = hialina; 2 = mucopurulenta) e presença de edema, aderências ou crostas (0 = nenhum; 1 = leve/moderado; 2 = degeneração polipóide), sendo cada item contabilizado em cada fossa nasal, conforme descrito na **Tabela 5** (77).

**Tabela 5 - Pontuação da avaliação endoscópica de Lund-Kennedy**

<b>Características</b>	<b>Fossa nasal direita</b>	<b>Fossa nasal esquerda</b>
Pólipo (0, 1, 2)		
Edema (0, 1, 2)		
Secreção (0, 1, 2)		
<b>Total</b>		

Nota: Pólipos: 0=ausente, 1=restrito ao meato médio, 2=estendendo-se a cavidade nasal. Edema de mucosa: 0=ausente, 1=leve/moderado edema, 2=degeneração polipoide. Secreção: 0=ausente, 1=hialina, 2=espessa e/ou mucopurulenta.

Adaptado de Lund *et al.* (77)

Quando este escore foi publicado, não havia informação sobre a quantificação do “escore normal” e do “escore alterado”. Um estudo com 199 pacientes adultos mostrou que pacientes com escore igual ou menor que 3 apresentavam baixa probabilidade de doença nasossinusal; um escore entre 4 e 5 foi considerado indeterminado; e um escore igual ou maior que 6 estava relacionado a alta probabilidade de doença nasossinusal. Desta maneira, um escore de 0 a 5 pode ser considerado normal em pacientes sem sintomas e sem sinais de RSC (78).

Este sistema foi simplificado para minimizar variações individuais na interpretação dos graus de opacificação sinusal, sem necessitar de treinamento radiológico. A vantagem seria de facilitar uma maior aproximação na concordância das pontuações intra e inter-avaliadores. Vários estudos mostram que o escore de Lund-Kennedy tem muitas limitações, principalmente pobre correlação com sintomas nasossinusais (78,79). Entretanto, uma correlação com extensão da doença nasossinusal já foi observada, podendo servir como marcador objetivo de gravidade da doença (80). Atualmente, é o escore mais utilizado para avaliação e seguimento

pós-cirúrgico em pacientes com RSC. Um estudo recente sugeriu o uso do escore de Lund-Kennedy modificado, excluindo a informação de aderências e crostas nasais na pontuação. Os autores deste estudo chegaram à conclusão que o escore modificado aumentava a confiabilidade e a correlação com os sintomas relatados pelos pacientes, principalmente em casos não-cirúrgicos (81).

#### 2.2.2.3.2 Classificação de Metson/Gliklich

Esta classificação foi instituída no intuito de estabelecer uma padronização no diagnóstico tomográfico e na medida da extensão da doença sinusal inflamatória, sendo utilizada pela *American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* (AAO-HNS). A classificação é dividida em 5 estágios, conforme abaixo mostrado na **Tabela 6**. É considerado doença sinusal quando o paciente é classificado a partir do estágio 1 (82).

**Tabela 6 - Estadiamento de rinosinusite de Metson/Gliklich**

Estágio	Características
0	Normal (espessamento mucoso menor que 2 mm em qualquer seio)
I	Doença ou anormalidade anatômica unilateral
II	Doença bilateral limitada ao seio etmoidal ou maxilar
III	Doença bilateral com envolvimento de pelo menos um seio esfenoidal ou frontal
IV	Pansinusite

Adaptado de Metson *et al.* (82)

## 2.2.3 Doença nasossinusal e fibrose cística

### 2.2.3.1 Fisiopatologia

#### 2.2.3.1.1 Aspectos gerais da patogênese

Na FC, o *clearance* mucociliar é alterado devido a alterações da passagem transepitelial de ânions (cloro e bicarbonato) causadas pela mutação da proteína CFTR. Os pacientes com FC têm um *clearance* mucociliar disfuncional em graus variados, apesar de ter uma ultraestrutura e frequência de batimento ciliar normais. Este distúrbio do transporte dos ânions resulta em aumento da viscosidade das mucinas em 30 a 60 vezes em comparação aos pacientes sem FC (83). O mecanismo da disfunção do *clearance* mucociliar na FC ainda não é bem conhecido. Há evidências crescentes que variadas expressões genéticas e proteicas na FC contribuem para manifestar determinado fenótipo e sua gravidade (72).

A colonização pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, que demonstra uma afinidade particular pela mucosa respiratória, também contribui na alteração do *clearance*. Muitas substâncias são liberadas pela presença das bactérias, como os derivados da homolisina e da fenazina. Elas causariam uma redução do batimento ciliar, e a inflamação crônica causaria uma hiperplasia de células calciformes, metaplasia escamosa e perda das células ciliadas (16). Dessa maneira, secreções espessas obstruem os óstios sinusais e criam condições de hipoxemia que aumentam o edema, causam disfunção do batimento ciliar e, por consequência, crescimento bacteriano ao longo da árvore respiratória (72). A deficiência das vias áreas superiores em exercer seu papel de filtrar, umidificar e aquecer o ar inspirado pode ser um fator agravante na piora da função pulmonar devido às infecções repetidas. (84).

Pacientes com FC apresentam frequentemente alterações anatômicas nasossinusais. Vários fatores contribuem para a hipoplasia sinusal, incluindo distúrbios do crescimento secundário a infecções crônicas graves e inflamação precoce ou alteração no crescimento e embriogênese via uma mutação genética. Uma teoria considera que a doença inflamatória da mucosa levaria a uma redução

da pneumatização sinusal similar ao subdesenvolvimento do osso temporal na otite média crônica (72). Aventa-se que a causa da erosão da parede lateral nasal seja devido a uma osteíte ou pressão exercida pela presença de pólipos ou muco espessado contra a parede medial dos seios, levando a formação da chamada pseudomucocele (85). Quando essas alterações estão presentes em pacientes pediátricos, deve-se ter uma alta suspeita do diagnóstico de FC (86).

A polipose nasal associada com a FC é tipicamente mediada por uma cascata inflamatória neutrofílica Th1 mediada, enquanto que, em pacientes atópicos e com hipersensibilidade a aspirina com polipose nasal, a inflamação é eosinofílica Th2 mediada (72). Os mediadores Th1, como o IL-8 e a mieloperoxidase, são predominantes nos pólipos nasais na FC comparado a presença da proteína catiônica eosinofílica, eotaxina e a IgE nos pacientes com pólipos nasal sem FC (87). Adicionalmente, o peptídeo antimicrobiano (defensina humana beta-2) e o padrão de reconhecimento do receptor Toll-like estão aumentados no pólipos nasal na FC. Outras proteínas da defesa inata, como a proteína surfactante dos tipos A, B e D, também encontram-se com baixa regulação na FC, além do aumento da lipoxina e da cicloxigenase-2 nos pólipos nasais (4,72). Uma hipótese para explicar a formação dos pólipos é de que a liberação de fatores de crescimento pela infecção crônica leva à proliferação de tecido submucoso, edema e prolapso da mucosa, que é visto como polipose nasal. Há ainda hiperplasia de células caliciformes, metaplasia de células escamosas e perda de células ciliadas, aumentando a espessura do muco, o que contribui para o ciclo vicioso (88).

#### *2.2.3.1.2 Relação genótipo-fenótipo*

Consideráveis esforços têm sido realizados para achar uma correlação genótipo-fenótipo na FC. Tal correlação parece existir na função pancreática, idade de diagnóstico e função pulmonar (89). A mutação delta F508, associada com insuficiência pancreática e idade de diagnóstico precoce, é classificado como uma mutação “grave”, enquanto outras mutações como a R117H e A455E são

consideradas mutações “moderadas” (90). A mutação A455E já foi correlacionada com melhor função pulmonar (91).

Alguns autores sugerem que possa haver uma relação entre genótipo-fenótipo e rinosinusite recalcitrante. Um elevado risco de polipose nasal em pacientes homocigotos para delta F508 ou outras mutações graves foi encontrado, apesar de não ter correlação clara com a gravidade da FC (71). Estudos têm relatado a correlação entre polipose nasal que requer cirurgia com dois específicos genótipos: o delta F508/delta F508 e o delta F508/G551D (92,93). O estudo de Jorissen *et al.* mostrou claramente a correlação genótipo-fenótipo (delta F508 homocigoto) com doenças nasossinusais em pacientes com FC (89). O genótipo teria influência no desenvolvimento sinusal já que a homocigose para a mutação delta F508 tem mostrado uma maior prevalência de aplasia ou hipoplasia frontal, maxilar e esfenoidal, quando comparada a outras mutações (85). Uma maior incidência de colonização por *P. aeruginosa* também já foi relatada em pacientes com polipose nasal em estudos prévios (92,94,95).

Estudos genéticos sugerem que a mutação da CFTR possa por si só ser um fator predisponente para a doença nasossinusal, já que uma prevalência aumentada de mutações dessa proteína foi encontrada na população geral com RSC (96). Entretanto, outros estudos que tentaram correlacionar a gravidade da doença com o genótipo têm demonstrado resultados inconsistentes. Alguns trabalhos até relataram uma melhor função pulmonar e estado nutricional em pacientes com FC e polipose nasal (94,97). Isso sugere que dentro de um genótipo há uma variação da condição clínica e o fenótipo do paciente pode ser influenciado por outros efeitos de transcrição e/ou pós-translocacionais que determinam a função da proteína mutante (98).

### 2.2.3.2 Epidemiologia

Apesar da grande variabilidade de apresentação clínica na FC, o envolvimento pulmonar e nasossinusal ocorre em 90 a 100% dos pacientes (99).

Cerca de 80% dos pacientes com FC apresentam obstrução nasal. Anosmia ocorre em 25% e mais de 50% têm queixas como rinorreia e cefaleia (100). A prevalência de polipose nasal em pacientes com FC parece ter uma ocorrência idade-dependente, com um aumento durante a adolescência, variando de 6 a 48% da população examinada (101). A faixa etária de maior incidência de sintomas nasossinusais é em torno de 5 a 14 anos (88).

### 2.2.3.3 Apresentação clínica

Sintomas de RSC, se presentes, incluem rinorreia, obstrução nasal, respiração oral, cefaleia, anosmia e distúrbios do sono. Outros sintomas são dor facial, indisposição, halitose e alterações da voz. Quando associado a polipose nasal, a queixa mais comum é a obstrução nasal; nos casos de RSC sem pólipos nasais, a queixa de cefaleia e dor facial são predominantes (72). Raramente a RSC ou a polipose nasal se apresentam como sintomas iniciais de um paciente com FC, assim como dificilmente é o sintoma único do quadro da doença (71).

Os pacientes com FC e RSC podem adquirir deformidades da face como alargamento da ponte nasal, hipertelorismo e proptose devido a pressão pela expansão crônica dos pólipos nasais. Os pólipos nasais são frequentemente vistos à rinoscopia, sendo múltiplos e bilaterais. Na endoscopia nasal, uma medialização da parede nasal lateral e congestão dos cornetos nasais podem ser evidenciadas na maioria dos pacientes (72,83).

A pseudomucocele é um achado característico na FC, sendo uma complicação da RSC e caracterizada pela formação de coleção de secreções viscosas no interior dos seios paranasais, determinando imagens de hiperdensidade central e hipodensidade periférica na TC (83). Não se trata de uma lesão cística com paredes epiteliais verdadeiras, mas a secreção mucosa é delimitada por uma cápsula de tecido inflamatório que acompanha o formato das paredes dos seios. A presença da pseudomucocele em crianças deve levantar a suspeita do diagnóstico de FC. Sua manifestação se dá através de edema orbital indolor, podendo

apresentar ainda epífora, diplopia e quemose. Apesar de tais sinais e sintomas, o quadro geralmente é assintomático, provavelmente devido ao seu crescimento lento e progressivo (88).

Em geral, as queixas relatadas pelos pacientes com FC são poucas, apesar da alta prevalência de alterações clínicas e radiológicas da área nasossinusal. Este fato pode ser explicado pela natureza congênita da doença, na qual os pacientes não possuem um parâmetro da “normalidade” de um estado saudável (8). É comum os sintomas serem subestimados devido a priorização de manifestações mais graves da doença, como infecções pulmonares e gastrointestinais. Além disso, a adaptação que os pacientes apresentam aos sintomas nasossinusais e a falta de conhecimento do quanto essas manifestações otorrinolaringológicas interferem na QV e na progressão do quadro pulmonar são outros fatores que influenciam na pouca valorização desses sintomas (88).

#### 2.2.3.4 Microbiologia

Várias bactérias são isoladas de culturas de secreções sinusais em pacientes com FC, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, *Sterptococci* e anaeróbios. Estudos mostram que há uma maior frequência de colonização por *Pseudomonas* nas vias aéreas inferiores em pacientes que são portadores de polipose nasal e em adultos (83,95,102).

A literatura também evidenciou uma associação entre culturas nasossinusais e culturas de lavados broncoalveolares, havendo uma concordância de até 83% em relação à presença de *P. aeruginosa* nas vias aéreas superior e inferior (93,103). Outros estudos evidenciaram que os genótipos das bactérias sinusais são geralmente concordantes com os patógenos da via aérea inferior, indicando que os seios da face possam ser um reservatório bacteriano para infecções pulmonares recorrentes (72). Gotejamento pós-nasal tem sido considerado uma das principais



causas de infecções das vias áreas inferiores (104). Entretanto, também existem dados que não mostram relação entre as culturas de escarro e as culturas de aspirado do meato médio (105).

Além das bactérias típicas dos pacientes com FC, fungos são comumente isolados, sendo as espécies de *Candida* as mais prevalentes. A *Candida* é considerada um colonizador em secreções pulmonares, sendo necessários mais estudos para averiguar o potencial patogênico deste fungo na via aérea superior e inferior (106). O grupo dos fungos *Aspergillus spp.* também é encontrado nos aspirados sinusais em mais de 40% dos adultos com FC, significando muitas vezes mais uma colonização do que uma doença invasiva (107). Outros fungos isolados são *Bipolaris species*, *Exserohilum species* e *Penicillium species* (108).

#### 2.2.3.5 Exames de imagem

A TC permite avaliar com grande detalhamento a anatomia óssea e mucosa dos seios paranasais, tendo substituído o papel da radiografia simples na doença nasossinusal. Entretanto, as alterações nasossinusais na TC isoladamente não são úteis como medidas de desfecho para definir tratamento clínico ou cirúrgico nos pacientes com FC, sendo mais usado para planejamento intervencionista (83).

As alterações radiológicas são encontradas muito cedo em pacientes com FC, mesmo nos assintomáticos. Cerca de 90 a 100% dos pacientes maiores de oito meses já demonstram evidência radiológica da doença (109). Existem várias alterações tomográficas comumente encontradas nos pacientes com FC, sendo a tríade descrita por Nishioka *et al.* composta por extensa polipose nasossinusal, agenesia de frontal e abaulamento medial da parede lateral do nariz (110). A homozigose para a mutação delta F508 é considerada um fator de maior probabilidade para apresentar anormalidades nasossinusais (89).

A incidência de agenesia frontal em pacientes sadios é de 5 a 9%, em contraste com 63% dos pacientes com FC (111). A ocorrência de agenesia e/ou

hipoplasia de outros seios paranasais, como maxilares e esfenoidais também são comuns, assim como a ausência de pneumatização de *agger nasi*, células de Haller, concha média, entre outros (112). Dentre várias hipóteses para essas alterações, aventa-se de que estes achados são provavelmente explicados pela infecção e inflamação desses sítios, que ocorre desde os primeiros meses de vida, acarretando alterações de desenvolvimento dessas estruturas (113).

A medialização da parede lateral nasal ocorre devido à polipose extensa e, em alguns casos, chega a tocar o septo nasal. Tais achados ocorrem numa frequência de 60 a 80% dos casos, dependendo dos autores (111,114). Esta alteração está geralmente associada à desmineralização do processo uncinado, causada pela pressão que os pólipos exercem nas estruturas ósseas, além da osteíte e periostite crônicas (115). Outros autores sugerem que esta osteopenia decorre das frequentes exacerbações de sinusites (111). É rara a ocorrência de níveis hidroaéreos nestes pacientes provavelmente devido a extensão da doença e da alta viscosidade do muco que ocupa os seios da face (114).

#### 2.2.3.6 Doença nasossinusal e transplante pulmonar

Após o transplante pulmonar, a maior causa de morbidade e mortalidade é a pneumonia causada pela bactéria *P. aeruginosa*, com provável origem na colonização nasossinusal. Um estudo mostrou uma correlação significativa com colonização bacteriana dos seios paranasais com infecção do enxerto pulmonar pós-cirurgia endoscópica nasossinusal funcional (CENS), principalmente por essa bactéria. Pacientes submetidos a CENS pré-transplante tinham uma menor contagem bacteriana paranasal, correlacionada com culturas bacterianas reduzidas no lavado broncoalveolar, além de menor taxa de hospitalizações durante o seguimento (116,117). Um trabalho antigo mostrou que a instilação diária de tobramicina por cateter via antrostomia maxilar negativava as culturas para *P. aeruginosa* (118). Em outro estudo comparativo semelhante ao anterior, foi demonstrada diminuição da recorrência de doença nasossinusal após CENS e após

lavagem nasal com tobramicina, apesar de não ter havido diferença significativa na colonização por *P. aeruginosa* (93).

A CENS tem sido proposta como uma medida pré-transplante pulmonar de forma rotineira para diminuir a probabilidade de contaminação bacteriana do enxerto pulmonar (116). Entretanto, pacientes com doença pulmonar avançada geralmente são pacientes que têm um alto risco de morbidade perioperatória. Além disso, existem também estudos que mostram não haver benefícios com a cirurgia sinusal pré-transplante devido à rápida recolonização pulmonar. Este fato poderia ser explicado pela persistência de um biofilme sinusal e pela estase mucociliar que perpetuam a presença dos patógenos nasossinusais (119). Devido aos resultados controversos de vários estudos, a realização da CENS de rotina em candidato a transplante pulmonar com quadro sinusal oligossintomático ainda não é uma medida baseada em fortes evidências (120). Mais estudos são necessários para elucidar o impacto da CENS pré-transplante nos desfechos do transplante pulmonar.

## 2.3 VIAS AÉREAS SUPERIORES E QUALIDADE DE VIDA

### 2.3.1 Aspectos gerais

Em 1995, segundo a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), QV representa “a percepção do indivíduo, tanto de sua posição na vida, no contexto cultural e nos sistemas de valores nos quais se insere, como em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Desta forma, para ter boa uma QV é preciso que o indivíduo estabeleça uma boa relação entre os domínios social, psicológico e físico, inserindo suas expectativas no contexto em que vive (121).

O estado de saúde pode ser descrito por limitações físicas, funcionais ou de experiências sociais relatadas pelos pacientes. A descrição de QV, no entanto, é vista como uma experiência única e pessoal, que reflete não apenas o estado de saúde, mas também outros fatores e circunstâncias da vida do paciente. De acordo com esta definição, médicos e outros profissionais da saúde podem descrever o estado de saúde de cada indivíduo, mas apenas o paciente, individualmente, pode descrever sua própria QV (122).

A questão da QV relacionada a saúde é cada vez mais reconhecida como uma ferramenta de avaliação importante do impacto da doença na vida do paciente (123). Os questionários de QV têm sido frequentemente utilizados em ensaios clínicos para determinar o impacto promovido por uma intervenção ou para avaliar os resultados dos serviços de saúde (124). Para mostrar o impacto significativo na QV, tem-se usado questionários genéricos, como o *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) e o WHOQOL da Organização Mundial da Saúde (OMS), e questionários específicos. Os questionários do tipo genérico permitem uma comparação entre diferentes situações e tratamentos, além de poder determinar o impacto de diferentes doenças em grupos de pacientes. Por outro lado, os específicos identificam mais facilmente os sintomas mais importantes, podendo ser utilizados para definir objetivos de tratamento. Além disso, são mais sensíveis a pequenas mudanças após intervenções que os questionários gerais (125).

### 2.3.2 RSC e qualidade de vida

Em geral, a RSC piora o estado de saúde geral dos pacientes, levando a um decréscimo substancial da QV (7). Nos últimos anos, estudos sobre a QV na doença nasossinusal têm sido realizados, havendo relatos de que pacientes com RSC têm mais dor física e maior limitação no aspecto social do que pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva, diabetes e lombalgia (126). Comparando-se pacientes que foram submetidos à cirurgia sinusal com uma amostra da população norte-americana em geral, foram observadas diferenças significativas nos domínios de dor física, estado geral de saúde, vitalidade e aspecto social (127).

Existem poucos estudos que avaliam a QV em pacientes pneumopatas por meio de questionários específicos para sintomas nasossinuais. Alguns estudos avaliaram as vias aéreas superiores de grupos de pacientes com DPOC, asma e bronquiectasias por meio de questionários específicos de QV, evidenciando que estes tinham mais sintomas nasais e significativa pior QV relacionada a RSC (126,128,129).

Dentre os questionários específicos para RSC, recentemente foi validado o *Sino-Nasal Outcome Test-22* (SNOT-22) para a língua portuguesa. O SNOT-22 é uma modificação de um questionário pré-existente, o SNOT-20, que, por sua vez, é uma modificação do questionário RSOM-31 (sigla em inglês de *Rhino-Sinusitis Outcome Measure*, medida de desfechos em rinossinusite), de 31 questões. Baseado no trabalho de validação do RSOM-31, 11 questões foram excluídas por serem consideradas redundantes e contribuírem pouco para o questionário, formando, assim, o SNOT-20. Os escores de cada questão variam entre 0 e 5, sendo que escores maiores significam problemas maiores. Já para se criar o SNOT-22, a classificação de importância foi removida e duas novas questões foram incluídas (obstrução nasal e diminuição do olfato e paladar) devido à preocupação quanto à validade de conteúdo, isto é, a habilidade do instrumento em medir adequadamente todos os aspectos importantes da doença em questão (130). Sendo assim, o SNOT-22 consiste de 22 questões: os itens de 1 a 10 e de 21 a 22

abordam os problemas físicos associados a rinossinusite; os itens 11 a 17 representam as limitações funcionais e os itens 18 a 20 questionam as consequências emocionais (81,130).

O questionário SNOT-22 tem a vantagem de combinar questões específicas de doença nasossinusal com questões de saúde geral, que podem ser avaliadas isoladamente ou em conjunto, tanto no pré como no pós-operatório. Em um estudo comparando 15 questionários nasossinusais, chegou-se à conclusão que o SNOT-22 seria o mais adequado para avaliar pacientes com RSC, inclusive após uma CENS (131).

O SNOT-22 também mostrou-se útil para diferenciar grupos de pacientes com doença nasossinusal de indivíduos sem doença nasal (130,132). Além disso, uma correlação entre a pontuação do escore do SNOT-22 e a pontuação na EVA também já foi relatada. A EVA é uma escala psicométrica representada por uma linha horizontal de 10 cm, ancorada por palavras descritivas nas extremidades, na qual o paciente aponta a posição na linha conforme a sua percepção do seu estado atual. Essa escala já foi avaliada e utilizada para graduar a gravidade do quadro de RSC (75,133).

No estudo que validou o questionário SNOT-22 para a língua portuguesa, definiu-se como limite de normalidade a pontuação 10, semelhante ao valor de 7 pontos considerado pelo trabalho de Hopkins *et al.* (130,134). O trabalho original em inglês do SNOT-22 estimou um valor de 9 pontos como variação não-significativa (134). Na versão brasileira, considera-se que variações de até 14 pontos podem não ser interpretadas como melhora ou piora do quadro (130).

### **2.3.3 Fibrose cística e qualidade de vida**

A importância de mensurar QV em FC foi descrita pela primeira vez em 1986 por um grupo de especialistas que participavam de um *workshop* no *National Heart, Lung and Blood Institute*. Desde então, a QV neste grupo de pacientes passou a ser

avaliada, tendo como modelo a DPOC, pelo fato dessa doença também demandar um tratamento tão complexo quanto o da FC (135). O desenvolvimento de instrumentos de medição da QV específicos para a FC foi embasado no fato de que instrumentos genéricos e instrumentos relacionados à saúde não se mostraram capazes de indicar variações na QV em função da gravidade da doença (136). Para avaliação da QV da saúde global na FC, o *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ) desenvolvido em 1996 é o mais utilizado por ter versões para crianças e adultos (121).

Em relação aos sintomas nasossinusais e a QV, há poucos trabalhos com boas evidências nessa área em pacientes com FC. Entretanto, a importância desse tópico é demonstrada pelo crescente número de artigos que investigam este assunto, principalmente como instrumento de medida em desfechos cirúrgicos (79,134). Em um trabalho com crianças com FC, foi constatada que a gravidade da doença nasossinusal tinha correlação com a gravidade da doença pulmonar pelo questionário *Sino-Nasal Outcome Test-16* (SNOT-16) (137). Outro estudo mostrou que o questionário SNOT-20 era um bom parâmetro para avaliar resposta terapêutica nos sintomas nasais ao medicamento dornase-alfa inalada (138). Recentemente, mostrou-se que uma pontuação do questionário SNOT-22 maior que 11 pontos serviria como preditor para a presença de pólipos nasais em pacientes pediátricos (139). Os estudos têm demonstrado que pacientes com RSC com polipose nasal tendem a ter escores piores nos questionários de QV (126,140). Este achado torna mais importante a avaliação nasossinusal devido ao fato de a polipose nasal ser um quadro mais prevalente na RSC em pacientes com FC (141).

Além de afetar a QV, o quadro de RSC pode influenciar o estado geral de saúde dos pacientes com FC por comprometer o estado nutricional e pulmonar. Como os sentidos do paladar e do olfato estão correlacionados, desordens olfatórias secundárias ao quadro de RSC podem agravar os problemas nutricionais (7). O comprometimento pulmonar vem sendo descrito na literatura como um importante fator para o aparecimento do estresse emocional em indivíduos com FC, pois se associa com maior morbidade e mortalidade, demandando tratamentos ainda mais rigorosos (142). Conforme as crescentes evidências da influência do acometimento

nasossinusal na piora da função pulmonar, a avaliação holística da via aérea superior tem papel importante no manejo do paciente (143).



### 3 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, a melhora na sobrevida e o crescente número de pacientes adolescentes e adultos com FC causaram uma maior incidência de exacerbações e maior prevalência de cronicidade de doenças das vias aéreas superiores. Considera-se que o quadro de RSC tenha influência no status pulmonar, podendo estar relacionada às exacerbações infecciosas e ao declínio da função pulmonar. Este fato se torna mais importante nos candidatos ao transplante pulmonar. Sobre esse assunto, existem estudos em número considerável na faixa etária pediátrica e em adolescentes. A existência de uma população adulta com FC é um fato mais recente, sendo que trabalhos exclusivamente com adultos são menos documentados na literatura.

A abordagem da QV nas doenças em geral tem sido estudada de forma mais frequente, sendo assunto cada vez mais presente nos artigos científicos. Os estudos mostram que doenças respiratórias tem grande repercussão na QV, como nos casos de DPOC e na asma. Em relação a RSC, propostas de novos questionários de avaliação da QV têm sido publicadas. O SNOT-22, a última versão dos questionários de QV na RSC, foi validado recentemente para a língua portuguesa. Desta forma, estudos que abordem a QV nas doenças nasossinusais com o uso do SNOT-22 ainda são escassos. Especificamente nos pacientes adultos com FC, a questão da QV nas doenças das vias aéreas superiores é ainda menos citada nos trabalhos.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) constitui-se em um centro de referência para tratamento da FC no estado do RS e na região Sul do país. Atende aproximadamente 300 pacientes com FC confirmada ou suspeita, sendo que 120 deles estão em acompanhamento pelo programa de adultos (idade maior que 16 anos). Os pacientes são acompanhados por equipes multidisciplinares formadas por médicos, psicólogos, nutricionistas e fisioterapeutas com o intuito de uma abordagem holística da doença.

Portanto, devido ao restrito número de publicações com esta abordagem na faixa etária adulta dos pacientes com FC, tanto nacional como internacionalmente,

este projeto tem o objetivo de realizar um estudo transversal para descrever características otorrinolaringológicas e avaliar a QV em relação aos sintomas do acometimento nasossinusal nos pacientes adultos com FC em acompanhamento no HCPA. Assim, as informações oriundas deste estudo poderiam ser úteis para melhor interpretação dos achados nasossinusais e no manejo clínico destes pacientes.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar as características e o grau de acometimento das vias aéreas superiores, avaliando a QV relacionado à RSC nos pacientes adultos com FC, estabelecendo associações com as manifestações clínicas e comparar os achados entre pacientes conforme a gravidade de sintomas nasossinusais.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar o tipo e grau de acometimento nasossinusal por meio de anamnese, exame físico, endoscopia nasal, tomografia computadorizada de seios da face.
- Quantificar pelo questionário SNOT-22 o grau de qualidade de vida causado pelo quadro de doença nasossinusal.
- Estabelecer associações com variáveis clínicas, funcionais, tomográficas, objetivando identificar fatores relacionados ao quadro de RSC em pacientes adultos com FC.
- Redigir artigo de revisão sobre diagnóstico e manejo terapêutico da RSC na FC.
- Redigir artigo de revisão da literatura acerca de tópico específico de características tomográficas dos seios da face em pacientes com FC.

## 5 MÉTODOS

O presente estudo consiste em três artigos que abordam os temas citados a seguir:

- Artigo original de revisão de literatura de estudos observacionais sobre os achados tomográficos paranasais em pacientes com FC, com foco na faixa etária adulta.
- Artigo de revisão narrativa sobre diagnóstico e tratamento da RSC em pacientes com FC.
- Artigo original investigando as manifestações nasossinusais e avaliação da QV pelo questionário SNOT-22 em pacientes adultos com FC.

A descrição dos métodos utilizados em cada um destes trabalhos será descrita no corpo de cada um dos artigos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681–9.
2. Orenstein DM. Cystic Fibrosis: Medical Care. Wilkins LW&, editor. Philadelphia; 2000.
3. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S – 39S.
4. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in sinonasal mucosa of patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Aug;134(8):825–31.
5. Mak GK, Henig NR. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001 Aug;21(1):51–63.
6. Umetsu DT, Moss RB, King V V, Lewiston NJ. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1077–8.
7. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros*. European Cystic Fibrosis Society; 2009. p. S10–4.
8. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000 Dec;30(6):481–9.
9. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):279–88.
10. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA*. 2007;298(15):1787–93.
11. Reis F, Damasceno N. Fibrose Cística. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(1):76–94.
12. 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(2).
13. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Report 2010. 2012.

14. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels-basic science and clinical disease. *N Engl J Med*. 1997;336(22):1575–86.
15. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1992–2001.
16. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):41–4.
17. Ziegler B, Rovedder PME, Dalcin P de TR, Menna-Barreto SS. Padrões ventilatórios na espirometria em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2009 Sep;35(9):854–9.
18. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med*. 1998;19(3):423–41.
19. Dalcin P de TR, Abreu e Silva F. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):107–17.
20. Lipuma JJ. Update on the *Burkholderia cepacia* complex. *Curr Opin Pulm Med*. 2005 Nov;11(6):528–33.
21. Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):1053–9.
22. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* (80- ). 1992 May 8;256(5058):774–9.
23. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1891–904.
24. Rowland M, Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 Nov;17(6):461–6.
25. Efrati O, Barak A, Modan-Moses D, Augarten A, Vilozni D, Katznelson D, et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Oct;15(10):1073–8.
26. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):319–30.

27. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2697–708.
28. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan 1;35(S1):S11–63.
29. Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Nov;16(6):616–22.
30. Boyle MP. Update on maintaining bone health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Nov;12(6):453–8.
31. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*. 2000 Jul;118(1):85–91.
32. Taylor B, Evans JN, Hope GA. Upper respiratory tract in cystic fibrosis. Ear-nose-throat survey of 50 children. *Arch Dis Child*. 1974;49(2):133–6.
33. Hulka GF. Head and neck manifestations of cystic fibrosis and ciliary dyskinesia. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000 Dec;33(6):1333–41, vii – viii.
34. Seifert CM, Harvey R, Mathews JW, Meyer T a., Ahn C, Woodworth B, et al. Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis. *Rhinology*. 2010 Jun;48(2):233–8.
35. Todd NW, Martin WS. Temporal bone pneumatization in cystic fibrosis patients. *Laryngoscope*. 1988;98(10):1046–9.
36. Al-Malky G, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: A study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol*. 2011 Feb;50(2):112–22.
37. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Sep;45(9):2502–9.
38. Scheenstra RJ, Rijntjes E, Tavy DLJ, Kingma H, Heijerman HGM.

Vestibulotoxicity as a consequence of systemically administered tobramycin in cystic fibrosis patients. *Acta Otolaryngol.* Informa UK Ltd UK; 2009 Jan 8;129(1):4–7.

39. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589–95.
40. Chmiel JF, Drumm ML, Konstan MW, Ferkol TW, Kerckmar CM. Pitfall in the use of genotype analysis as the sole diagnostic criterion for cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1999 Apr;103(4 Pt 1):823–6.
41. Wright JM, Merlo C a, Reynolds JB, Zeitlin PL, Garcia JGN, Guggino WB, et al. Respiratory epithelial gene expression in patients with mild and severe cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Cell Molec Biol.* 2006 Sep;35(3):327–36.
42. Raskin S, Pereira L, Reis F, Rosario NA, Ludwig N, Valentim L, et al. High allelic heterogeneity between Afro-Brazilians and Euro-Brazilians impacts cystic fibrosis genetic testing. *Genet Test.* 2003 Jan;7(3):213–8.
43. Raskin S, Phillips JA, Kaplan G, McClure M, Vnencak-Jones C, Rozov T, et al. Geographic heterogeneity of 4 common worldwide cystic fibrosis non-DF508 mutations in Brazil. *Hum Biol.* 1999 Feb;71(1):111–21.
44. Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, Corey M, Ip WF, Tsui LC, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *J Pediatr.* 1998 Apr;132(4):596–9.
45. Santos CIDS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: estado da arte. *J Bras Pneumol.* 2004 Jun;30(3):286–98.
46. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *J Dis Child.* 1958 Jul;96(1):6–15.
47. Lewiston N, Moss R, Hindi R, Rubinstein S, Sullivan M. Interobserver variance in clinical scoring for cystic fibrosis. *Chest.* 1987 Jun;91(6):878–82.
48. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J Pediatr.* 1994 Feb;124(2):177–92.



49. Schidlow D V. "Maintaining the horizontal line": early intervention and prevention of CF lung disease. *J Cyst Fibros*. 2004 Jun;3(2):63–6.
50. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997 Dec;131(6):809–14.
51. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest*. 1998 May;113(5):1230–4.
52. Li AM, Yin J, Yu CCW, Tsang T, So HK, Wong E, et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J*. 2005 Jun;25(6):1057–60.
53. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):858–63.
54. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003 Aug;48(8):783–5.
55. Matthew DJ, Warner JO, Chrispin AR, Norman AP. The relationship between chest radiographic scores and respiratory function tests in children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 1977 Jan;5(4):198–200.
56. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics*. 1979 Jan;63(1):24–9.
57. Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, et al. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):488–95.
58. Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 1974 Jan;2(2):101–5.
59. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol*. 1999 Oct;29(10):731–5.
60. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2002 Sep;20(3):581–7.

61. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Chan FP, Bloch DA, et al. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):588–93.
62. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991 Jun;179(3):783–8.
63. Ramsey BW. Management of Pulmonary Disease in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1996;335:179–88.
64. Marshall BC, Samuelson WM. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? *Clin Chest Med*. 1998 Sep;19(3):487–504, vi.
65. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):918–51.
66. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004 Oct;126(4):1215–24.
67. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Jan;37(1):4–7.
68. Hoffman SR, Mahoney MC. Chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1995 Sep;105(9 Pt 1):1019–20.
69. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012 Mar;50(S23):1–298.
70. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. 2008.
71. Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, et al. Nasal polyposis and cystic fibrosis (CF): review of the literature. *Rhinology*. 2011;49(3):347–55.
72. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic

- rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allerg*. 2013;27(5):387–95.
73. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? *Am J Rhinol*. 2005 Jan;19(4):334–9.
74. Piroomchai P, Kasemsiri P, Laohasiriwong S, Thanaviratananich S. Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options. *Int J Gen Med*. 2013;6:453–64.
75. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Resp J*. 2008;17(2):79–89.
76. Graham SM, Launspach JL, Welsh MJ, Zabner J. Sequential magnetic resonance imaging analysis of the maxillary sinuses: implications for a model of gene therapy in cystic fibrosis. *J Laryngol Otol*. 1999;113(4):329–35.
77. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3):s35–40.
78. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the “incidental” Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Nov;125(5):483–6.
79. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2005;19(1):91–6.
80. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(4):555–61.
81. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho K-S, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope*. 2014 Oct;124(10):2216–23.
82. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz J a., Kennedy DW, Duncavage J a., Hoffman SR, et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1997;117(4):372–9.

83. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2008 Sep;9(3):213–9.
84. Davidson T, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):354–8.
85. Woodworth B a, Ahn C, Flume P a, Schlosser RJ. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am J Rhinol*. 2007;21(1):122–7.
86. April MM, Tunkel DE, DeCelie-Germana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis. *Am J Rhinol*. 1995;9(5):277–80.
87. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, Gevaert P, De Belder T, Verhasselt B, et al. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clin Exp allergy*. 2005 Apr;35(4):467–72.
88. Carvalho CP, Teixeira DC, Carolina A, Ribeiro G. Manifestações Otorrinolaringológicas da Fibrose Cística: Revisão da Literatura. *Intl Arch Otorhinolaryngol*. 2008;12(4):552–8.
89. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5 Pt 1):1412–6.
90. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1308–13.
91. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A, et al. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med*. 1995;333(2):95–9.
92. Kingdom TT, Lee KC, FitzSimmons SC, Cropp GJ. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Nov;122(11):1209–13.
93. Moss RB, King V V. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 May;121Moss, R(5):566–72.

94. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003 Apr;28(2):125–32.
95. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstrom A-C, Stierna P, Hjelte L. Nasal Polyps in Cystic Fibrosis : Clinical Endoscopic Study With Nasal Lavage Fluid Analysis. *Chest*. 2002 Jan 1;121(1):40–7.
96. Wang X, Moylan B, Leopold D a, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*. 2000 Oct 11;284(14):1814–9.
97. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Apr;268(4):519–24.
98. Ho LP, Samways JM, Porteous DJ, Dorin JR, Carothers A, Greening AP, et al. Correlation between nasal potential difference measurements, genotype and clinical condition in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2018–22.
99. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and Management of Nasal Polyposis in Cystic Fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(2):163–74.
100. Oomen KPQ, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int J Otolaryngol*. 2012 Jan;2012:1–7.
101. Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belgica*. 1997 Jan;51(4):323–37.
102. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in Cystic Fibrosis patients: Comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(9):1365–9.
103. Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(4):673–6.
104. Umetsu DT, Moss RB, King V V, Lewiston NJ. Aggressive Surgical-Management of Sinus Disease in Patients with Cystic-Fibrosis (Cf) Results in Improved Respiratory Status. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(1):275.
105. Franche GL da S, Abreu e Silva F, Saleh C de S. Bacteriologia do aspirado do

meato médio em pacientes com fibrose cística. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(4):494–9.

106. Wise SK, Kingdom TT, McKean L, DeGaudio JM, Venkatraman G. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *Am J Rhinol.* 2005;19(1):47–51.
107. Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, Cooney MK, Redding GJ, Foy H. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1989 Jun;143(6):662–8.
108. Bargon J, Dauletbaev N, Köhler B, Wolf M, Posselt HG, Wagner TO. Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of *Aspergillus* colonization in adult cystic fibrosis patients. *Respir Med.* 1999 Nov;93(11):835–8.
109. Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1997 Apr;22(2):167–71.
110. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodriguez FJ. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):394–9.
111. Krzeski a, Kapiszewska-Dzedzej D, Jakubczyk I, Jedrusik a, Held-Ziółkowska M. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis. *Am J Rhinol.* 2001;15(3):207–10.
112. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *Eur Radiol.* 2003 Jun;13(6):1451–60.
113. Orlandi RR, Wiggins RH. Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(3):307–11.
114. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta radiol.* 2002 Jan;43(1):21–8.
115. Yung MW, Gould J, Upton GJG. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(12 Pt 1):1081–6.

116. Nunley DR, Grgurich W, Iacono AT, Yousem S, Ohori NP, Keenan RJ, et al. Allograft colonization and infections with pseudomonas in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest*. 1998 May;113(5):1235–43.
117. Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;61(2):113–9.
118. Lewiston N, King V, Umetsu D, Starnes V, Marshall S, Kramer M, et al. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage. *Transplant Proc*. 1991 Feb;23(1 Pt 2):1207–8.
119. Leung M-K, Rachakonda L, Weill D, Hwang PH. Effects of sinus surgery on lung transplantation outcomes in cystic fibrosis. *Am J Rhinol*. 2008;22(2):192–6.
120. Macdonald KI, Gipsman A, Magit A, Fandino M, Massoud E, Witterick IJ, et al. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology*. 2012;50(4):360–9.
121. Cohen MA, Ângela M, Oliveira G De, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Morcillo AM. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibrose cística por meio do Cystic Fibrosis Questionnaire. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):184–92.
122. Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jan;126(1):41–7.
123. Srouji I a, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener’s granulomatosis. *Laryngoscope*. 2006 Sep;116(9):1621–5.
124. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993 Dec;46(12):1417–32.
125. Hopkins C. Patient reported outcome measures in rhinology. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):10–7.
126. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Prades E, Roca J, et al. United airways: the impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectatic patient’s quality of life. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1524–9.

127. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Jul;113(1):104–9.
128. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM a, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: “united airway disease” beyond the scope of allergy. *Allergy.* 2008 Mar;63(3):261–7.
129. Hurst JR, Wilkinson TM., Donaldson GC, Wedzicha J a. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2004 Aug;98(8):767–70.
130. Kosugi EM, Chen VG, da Fonseca VM, Cursino MM, Mendes Neto JA, Gregorio LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(5):663–9.
131. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? *Clin Otolaryngol.* 2006 Apr;31(2):103–9.
132. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology.* 2011 Oct;49(4):420–8.
133. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007 Jun;45(2):144–7.
134. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol.* 2009 Oct;34(5):447–54.
135. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2347–54.
136. Bredemeier J, Gomes WB. Percepção de qualidade de vida de pessoas com fibrose cística: um estudo sobre a adequação dos instrumentos de medida. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul. Sociedade de Psiquiatria do Rio Grande do Sul;* 2007 Apr;29(1):35–43.



137. Friedman EM, Stewart M. An assessment of sinus quality of life and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Am J Rhinol*. 2006;20(6):568–72.
138. Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmuller J, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(2):220–7.
139. Thamboo A, Santos RCD, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK. Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study. *JAMA Otolaryngol - head neck Surg*. 2014 Oct;140(10):934–9.
140. Savastano V, Bertin S, Vittori T, Tripodi C, Magliulo G. Evaluation of chronic rhinosinusitis management using the SNOT-22 in adult cystic fibrosis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Jan;18(14):1985–9.
141. Weber SAT, Ferrari GF. Incidence and evolution of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(1):16–20.
142. Havermans T, Colpaert K, Dupont LJ. Quality of life in patients with Cystic Fibrosis: association with anxiety and depression. *J Cyst Fibros*. Elsevier; 2008 Nov 11;7(6):581–4.
143. Loebinger M, Bilton D, Wilson R. Upper airway . 2: Bronchiectasis, cystic fibrosis and sinusitis. *Thorax*. 2009;64(12):1096–101.
144. Kim HJ, Friedman EM, Sulek M, Duncan NO, McCluggage C. Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a computerized tomography correlation study. *Am J Rhinol*. 1997;11(4):275–81.
145. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta radiol*. 2001;42(5):482–93.
146. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. Jan;33(4):397–406.
147. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol e Tisiol*. 2012;38(suplemento 1):S1–46.

148. Freitas MR de, Vasconcelos DN, Freitas AE de HA, Maia Filho JH, Castro e Silva C de. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(4):480–6.
149. Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996 Feb;29(1):193–205.
150. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000 Jan;67(2):117–33.
151. Rosenstein BJ. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Lancet*. 1994;343(8900):746–7.
152. Do BAJ, Lands LC, Saint-Martin C, Mascarella MA, Manoukian JJ, Daniel SJ, et al. Effect of the F508del genotype on outcomes of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Jul;78(7):1133–7.
153. Chen Y, Dales R, Lin M. The Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope*. 2003 Jul;113(7):1199–205.
154. Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital Health Stat* 10. 2012 Jan;(252):1–207.
155. King V V. Upper respiratory disease, sinusitis, and polyposis. *Clin Rev Allergy*. 1991;9(1-2):143–57.
156. Silva Filho LVRF da, Ferreira F de A, Reis FJC, Britto MCA de, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):495–512.
157. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009 Jun;64(6):535–40.
158. Taylor RF, Morgan DW, Nicholson PS, Mackay IS, Hodson ME, Pitt TL. Extrapulmonary sites of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1992 Jun;47(6):426–8.

159. Brihaye P, Clement P a R, Dabb I, Desprechin B. Pathological-Changes of the Lateral Nasal Wall in Patients with Cystic-Fibrosis (Mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28(2-3):141–7.
160. Duvoisin B, Schnyder P. Do abnormalities of the frontonasal duct cause frontal sinusitis? A CT study in 198 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(6):1295–8.
161. Ledesma-Medina J, Osman MZ, Girdany BR. Abnormal paranasal sinuses in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Radiological findings. *Pediatr Radiol.* 1980 Feb;9(2):61–4.
162. Yildirim N, Sone M, Mutlu C, Schachern PA, Paparella MM, Le CT. Histopathologic features of the temporal bone in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(1):75–8.
163. Nishioka GJ, Barbero GJ, König P, Parsons DS, Cook PR, Davis WE. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Oct;113(4):440–5.
164. April MM, Tunkel DE, DeCelie-Germana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis. *Am J Rhinol.* 1995;9(5):277–80.
165. Penteado H, Gobbo DC, Jovino J, Carlos J, Lima B. Comparação entre Tomografia Computadorizada e Endoscopia Nasal no Diagnóstico de Rinossinusite Crônica. *Intl Arch Otorhinolaryngol.* 2007;11(4):402–5.
166. Nassar Filho J, Anselmo-Lima WT, Santos AC. Participação das Variações Anatômicas do Complexo Ostiomeatal na Gênese da Rinossinusite Crônica, Analisadas por Tomografia Computadorizada. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001;67(4):489–95.
167. Stewart MG, Johnson RF. Chronic sinusitis: symptoms versus CT scan findings. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(1):27–9.
168. Araújo Neto SA de, Martins P de SL, Souza AS, Baracat ECE, Nanni L. O papel das variantes anatômicas do complexo ostiomeatal na rinossinusite crônica. *Radiol Bras.* 2006;39(3):227–32.
169. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients

with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49(4):420–8.

170. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3):2–81.

---

**ARTIGO ORIGINAL DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS  
OBSERVACIONAIS PUBLICADO EM LÍNGUA INGLESA NO “INTERNATIONAL  
FORUM OF ALLERGY AND RHINOLOGY, VOLUME 4, NÚMERO 3, PÁGINAS  
223-231, MARÇO DE 2014”**

---

**1) Title:**

Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: a literature review of observational studies.

**2) Authors:**

Suzie Hyeona Kang <sup>1</sup>, Otávio Bejzman Piltcher <sup>2</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin <sup>3</sup>.

**3) Affiliations:**

<sup>1</sup> M.D., ENT/Otolaryngologist. PhD Student. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350/Serviço de Otorrinolaringologia, Bairro Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Ph.D., ENT/Otolaryngologist. Adjunct Professor. Department of Ophtalmology and Otolaryngology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350/Serviço de Otorrinolaringologia, Bairro Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Ph.D., Pulmonologist. Associate Professor. Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350/Serviço de Pneumologia, Bairro Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

**4) Running title:**

CT sinonasal alterations in CF patients: a review.

**5) Source of financial support or funding:**

There are no sources of funding for this manuscript.

**6) Contact – Corresponding author**

**Suzie Hyeona Kang**

**Rua Ramiro Barcelos, 1245 / apto. 601 - Bairro Independência - CEP 90035-006**

**Porto Alegre – RS - Brazil**

**Phone number: +5551-33720639 / +5551-99547669**

E-mail: [suziekang82@yahoo.com.br](mailto:suziekang82@yahoo.com.br)

## **7) Conflict of interest statement**

All the authors declare that they have no conflict of interest.

## ABSTRACT

**Objective:** Almost all cystic fibrosis patients reveal upper airway involvement in computed tomography scans. Sinonasal pathology has become a challenging issue since there are few studies to guide appropriate management. The objective of this study was to provide information about paranasal sinus tomographic manifestations in cystic fibrosis patients, mainly in adulthood.

**Data sources:** MEDLINE, EMBASE, Web of Science, LILACS, Scielo and Cochrane.

**Review methods:** We performed a literature review of descriptive studies about tomographic sinonasal findings in cystic fibrosis patients using the above-mentioned databases.

**Results:** Eighteen articles were included in this review. There was a high variability in methodological aspects for most of the studies. The most prevalent findings reported were sinuses opacification, presence of frontal and sphenoidal aplasia or hypoplasia, paranasal sinuses underdevelopment, and medial bulging of the lateral nasal wall in computed tomography scans.

**Conclusion:** There are few studies in the cystic fibrosis adult population regarding sinonasal tomographic alterations. Many studies report specific pathological features in cystic fibrosis upper airways that could help in the diagnosis of doubtful cases.

**Keywords:** Rhinosinusitis; Paranasal sinus disease; Upper airway; Cystic fibrosis; Computed tomography.



## INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is a life-shortening autosomal recessive disease with an incidence in Caucasians of 1/2000–6000<sup>1</sup>. CF is characterized by aberrant pulmonary, sinonasal, and gastrointestinal tract mucociliary clearance, which leads to increased mucosal viscosity<sup>2</sup>. CF was historically associated with a survival that did not extend into adulthood. However, recent advances in CF care have resulted in a median survival exceeding 35 years<sup>3</sup>. Although the dominant clinical features are lower respiratory tract infections and pancreatic insufficiency, the vast majority of CF patients will also develop chronic rhinosinusitis due to sinonasal mucus accumulation<sup>4</sup>.

Numerous studies have examined the radiological appearance of CF patient sinuses in childhood, but with the predicted survival having increased beyond childhood, little data exist on the sinuses of adult CF patients<sup>5</sup>. Research to date has been inconclusive as to whether or not upper airway infections lead to pulmonary infections, and hence, it is important to gain a proper understanding of the issue to better management of sinus disease.

The present review aims to provide information about the main characteristics of nasal and sinus tomographic manifestations in patients with CF, mainly in adulthood, using an evidence-based approach.

## MATERIALS AND METHODS

We conducted a literature review of descriptive studies in systematic steps. A search, limited to English, Spanish and Portuguese language, was performed using the main international and regional literature databases (MEDLINE, EMBASE, Web of Science, LILACS, Scielo and Cochrane) from their inception dates to November 2012.

For this most recent update, we moreover reviewed the reference lists of identified publications for additional studies. In addition, we searched PubMed, Cochrane and Google to retrieve existing systematic reviews relevant to this article.

We used the following strategy to search the databases: (cystic fibrosis [Title]) AND (nasal [Title/Abstract] OR sinus [Title/Abstract] OR paranasal [Title/Abstract] OR tomography [Title/Abstract] OR upper airways [Title/Abstract]). The following filters and limits were activated for the search: Comparative Study, Journal Article, Meta-Analysis, Multicenter Study, Systematic Reviews, Congresses, Review, Humans, English, Portuguese, Spanish. Subsequent monthly searches were performed from December 2012 to February 2013, to identify any new, additional studies. The search yielded 768 abstracts in total (Figure 1).

We selected the abstracts of descriptive and observational studies with the main focus in the upper airways and its tomographic characteristics, to be evaluated further.

## RESULTS

By evaluating the titles and choosing those with a main population of CF patients, 90 articles were considered as relevant by the authors in the primary search. Only original articles about radiological sinonasal manifestations in CF patients were selected. After the abstracts were evaluated, we yielded 26 studies, 18 of which were deemed potentially relevant (Table 1). This selection was defined by excluding articles with imaging methods other than computed tomography scans, like X-ray or magnetic resonance imaging (MRI). We obtained the full texts of all potentially relevant studies for assessment. Abstracts and unpublished studies were not used to the systematic review. The included studies were conducted in six different countries (Norway, USA, Belgium, Israel, Brazil and Poland). All studies had a cross-sectional design, except one that was a case-control study. Table 2 shows a summary of the results in a narrative overview by article. A summary detailing the findings by paranasal sinuses localization is presented in Table 3.

Due to the limited number of studies and the methodological heterogeneity of the studies reviewed, we decided to describe the results by separating the studies into adult and age-mixed (children and adults) populations.

Adult CF population

In the search, only three studies investigated upper airways tomographic findings of the CF-adult population. Woodworth *et al.* found that deltaF508 homozygotes had a significantly increased frequency of underdeveloped sinuses when compared to the CF control group with other mutations. Furthermore, the deltaF508 homozygotes had a significantly greater percentage of aplastic frontal sinuses<sup>6</sup>.

Seifert *et al.* found that there was no correlation between temporal bone pneumatization and the type of population (CF, chronic rhinosinusitis - CRS and healthy controls). However, it was found that CF patients had lower pneumatization scores in paranasal sinus than CRS patients and healthy controls. The presence of deltaF508 mutation was correlated with poorer sinus pneumatization<sup>7</sup>.

Orlandi *et al.* found that 65.9% of frontal sinuses were either aplastic or hypoplastic. Likewise, 74.2% of sphenoid sinuses were poorly developed, and it was detected that 84.4% of patients had bone sclerosis in their sinuses<sup>8</sup>.

#### Age-mixed CF population

In 1994, Brihaye *et al.* published a paper reporting that partial or complete opacification of the anterior sinonasal complex was a constant feature of CF children and adults<sup>9</sup>. Nishioka *et al.* described three characteristics that displayed significant differences between the CF and non-CF chronic sinusitis groups: frontal sinus agenesis, medial bulging of the lateral nasal wall (LNW), and maxilloethmoid sinus opacification<sup>10</sup>. When these three findings were grouped as a triad of findings, a significant pattern of disease was still seen, as April *et al.*<sup>11</sup> also ratified these findings, and Krzeski *et al.*<sup>12</sup> furthermore showed that pathological changes appeared to be more advanced in CF than CRS patients. Gentile *et al.* considered two groups of CF patients: those with and those without polyps, each group with distinct symptoms, physical, and radiologic findings<sup>13</sup>.

Kim *et al.* reported that maxillary sinus volume of CF patients was significantly smaller than controls. Anatomical abnormalities such as Haller cells and concha bullosa were not detected in the CF patients. Compared to the control population, the CF and chronic sinusitis patients had less pneumatized frontal and

sphenoid sinuses. The frontal sinuses were minimally developed in all of the CF patients<sup>14</sup>.

Eggesbø *et al.* have published a number of papers about CF and sinus tomography in Europe. First, these authors found that aplasia and hypoplasia of the frontal sinuses were more common in all adult CF groups, especially for the deltaF508 mutation homozygotes. Hypoplasia of the sphenoid sinuses was demonstrated in all CF patients. Another finding reported was the rarity of pneumatization variants in CF patients with two mutations identified<sup>15</sup>. In another study, the authors demonstrated that CF patients displayed more advanced disease in all sinuses. Air-fluid levels, a sign of acute inflammatory sinus disease, were seen in only 5% of CF patients compared to in 25% of controls, and medial bulging of the LNW was more pronounced in both non-operated and operated CF patients compared to in controls<sup>16</sup>.

In 2003, Eggesbø *et al.* published an original article aimed at developing a paranasal sinus computed tomography scoring system in CF patients. They included nine criteria for evaluation in order to choose those that would best predict cystic fibrosis. Of these criteria, frontal sinus aplasia or hypoplasia, sphenoid sinus hypoplasia and absence of pneumatization variants were present in most CF patients with identified mutations, but were rare in controls. When five distinct criteria were present in combination (frontal sinus aplasia, maxillary sinus hypoplasia, advanced ethmomaxillary sinus opacification, medial bulging of the LNW, and sphenothmoid recess inflammatory pattern), CF was strongly suggested, due to the extremely rare occurrence in the control group. Sphenoid sinus hypoplasia was the single criterion that best predicted the presence of CF<sup>17</sup>.

In a study conducted in Brazil, Boari *et al.* reported that the most affected paranasal sinus was the maxillary sinus, with 91.9% opacification. Next, in decreasing order, there was affection to anterior ethmoid (83.9%), frontal (70%), sphenoid (66.7%) and posterior ethmoid (54.8%). Considering the CT scan parameters for the diagnosis of chronic rhinosinusitis, the authors concluded that 93.54% of the patients presented with the disease. Considering only the symptoms, 20.58% of the patients were diagnosed as having chronic rhinosinusitis, whereas the

nasofibroscope showed that 73.52% of the patients presented with the disease at the time of the assessment <sup>18</sup>. In a different Brazilian study, Sakano *et al.* detected an association between the genotype of CF and the presence of nasal polyposis, but no association for gender, age, middle meatus secretion, or LNW bulging was observed. The study noted that there was no association between CT findings and severity of CF <sup>19</sup>.

McMurphy *et al.* performed a study reporting no significant difference between the preoperative and postoperative Lund-MackKay score after initial surgery or in subsequent scans, despite medical or surgical interventions. The authors concluded that CT scanning of the sinuses did not appear to be useful in determining outcomes of intervention in CF patients <sup>20</sup>.

Unlike in other studies, Marshak *et al.* found that symptoms related to asthma or sinonasal involvement were significantly more common in atypical CF patients than in typical CF patients. No significant correlation was found between sinonasal involvement and mutations <sup>21</sup>.

Recently, Rasmussen *et al.* presented the largest published case series to date of CF patients who underwent sinus surgery. Overall, 69% of patients presented with symptoms of CRS, according to the SNOT-22 score (a validated questionnaire about symptoms and social/emotional consequences in rhinosinusitis). The mean SNOT-22 score was 22. The CT scores were significantly higher in the group with pathogenic growth compared to the group without pathogenic growth, and a positive trend was seen between the grade of opacification and a high symptom score, but it failed to show significance <sup>22</sup>.

## **DISCUSSION**

Since the first reports by Fanconi (1936), Andersen (1938) and Faber (1945), the knowledge of CF has advanced significantly <sup>9</sup>. In the early 80's, Ledesma *et al.* observed that the paranasal sinuses were almost always affected in children with CF. Although opaque paranasal sinuses do not necessarily indicate a CF

diagnosis, they determined that clear paranasal sinuses excluded CF with reasonable certainty<sup>23</sup>. The underlying pathophysiology of CF differs from that of classic chronic sinusitis, so there are likely considerable CT scan features that could distinguish CF sinus disease from non-CF chronic sinusitis<sup>15</sup>.

For CF adults, a handful of articles have reported the presence of underdeveloped sinuses, as either aplasia or hypoplasia, and chronic sinusitis in childhood has been the most frequently suggested explanation for this finding. Other factors that may contribute to reduced pneumatization are reduced O<sub>2</sub> saturation and altered temperature, which may be secondary to chronic sinusitis or sinonasal polyposis in children<sup>15</sup>.

It is known that paranasal sinus development is progressive during the growth period (144)<sup>4</sup>, and frontal sinus aplasia has been considered a characteristic phenomenon in CF<sup>15</sup>. However, aplasia of the frontal sinuses in a CF child may be an age-dependent finding due to its late development. The frontal sinus is the last paranasal sinus to develop: the earliest pneumatization occurs around the age of 2 years. Sphenoid sinus underdevelopment has been described as one of the most constant sinus developmental variations in CF patients<sup>8</sup>. In the general population, frontal hypoplasia is unilateral in 7-15% of adults and bilateral in 2-5%, whereas aplasia of a sphenoid sinus is extremely rare in patients without CF<sup>14</sup>.

Medial bulging of the LNW was exclusively seen in the CF group in most of the studies reviewed<sup>10</sup>. The radiographic and clinical findings associated with medial bulging of the LNW in patients with CF suggest a pressure effect. Bilateral uncinat process demineralization and medial displacement in the middle meatus were found in nearly all children with CF<sup>25</sup>.

Some studies have reported that homozygosis for the deltaF508 mutation is associated with a higher likelihood of sinus abnormalities<sup>26</sup>. Usually, these patients have a more aggressive multisystem disease and a worse survival outcome, and it is possible that the severity of disease in other organs could be the reason for why sinonasal symptoms are often underestimated. In the other hand, there have been increasing reports of CF patients who have sinus disease without the characteristic pulmonary and digestion problems associated with CF, called atypical patients<sup>27</sup>.

Owing to prevalent pathological alterations, CF patients generally require paranasal surgical interventions. The aims of functional endoscopic sinus surgery (FESS) are to reduce sinonasal symptoms and to remove pus-filled areas that may act as bacterial reservoirs, predisposing to lung infections<sup>28</sup>. The abnormal anatomic variants can increase the risk of complications during sinus surgery, like orbital and cerebral lesions. Many studies have demonstrated that the preoperative CT scans are used mostly for pre-surgical planning and guidance, but not as a criterion for FESS, which is in contrast to the role of CT in non-CF patients, where CT findings of the sinuses correlate with the severity of CRS<sup>12,22</sup>. Although the Lund-MacKay score is the most practical and accepted rating system for sinus CT scans, these scores may not provide adequate stratification to describe all changes in sinus involvement over time in CF patients.

For both children and adults with CF, there are no guidelines to detail the indications for CT scans<sup>29</sup>. In the past, sinonasal CT scans were considered part of the routine sinus assessment of children with CF in some centers<sup>22</sup>. However, radiography and CT scans show only the presence and extent of opacification, and even contrast-enhanced CT cannot differentiate between thickened mucosa and pus<sup>16</sup>. When CF patients reported sinusitis, often the symptoms did not correlate with disease severity, as seen on endoscopic exams or CT scans<sup>30</sup>. Concerns about exposure to ionizing radiation are particularly relevant for the pediatric population, considering the tissue vulnerability and cumulative lifetime dose associated with repeated examinations.

Recently, magnetic resonance (MR) imaging has been considered as an alternative for follow-up paranasal sinus disease in CF patients, and Eggesbø *et al.* showed that MR imaging may help to differentiate between pus-filled areas that can be eradicated by surgery, and mucosa thickening<sup>31</sup>. While this would have to be examined further before any conclusions about its efficacy can be drawn, this method could potentially spare the patients from the unnecessary radiation associated with follow-up CT scans.

It is important to identify the real significance of sinonasal alterations – whether it is a disease that deserves intervention or it is a chronic characteristic

inherent in cystic fibrosis. An actual chronic rhinosinusitis may contribute to deteriorate lung function due to exacerbations and its symptoms may affect quality of life. In the other hand, unnecessary exams, drug therapies and even surgeries can be avoided if the correct comprehension of the sinonasal pathology is achieved.

## **CONCLUSION**

In conclusion, there are few studies that evaluate tomographic alterations in CF patients, particularly in the adult population. Most studies evaluated in this review were conducted in both children and adults, even though it is well known that sinuses have different characteristics depending on age. The vast majority of the studies were heterogeneous in design, methods and population, making it difficult to perform a joint analysis of the main findings. Overall, many studies reported the possibility of some specific pathological features in CF upper airways, such as frontal or sphenoidal sinus underdevelopment and medial bulging of the lateral nasal wall. As the survival of these patients has improved over the last few decades, sinonasal interventions have become increasingly common. The use of CT scans performed outside the pre-operative context is questionable, since there are no accepted guidelines for the routine use of CT in patients with CF. Furthermore, the potential risks of unnecessary exposure to radiation should be considered. We suggest that further research aimed at better defining sinonasal alterations in CF patients, either in order to help diagnosis or to guide medical management, should be performed.

## **Acknowledgements**

Suzie Hyeona Kang is the author responsible for the conception and acquisition of the data for drafting of the manuscript. Suzie Hyeona Kang, Otávio Bejzman Piltcher and Paulo de Tarso Roth Dalcin drafted the final version and critically revised the paper. All authors approved the version for submission.



There are no sources of funding for this manuscript.

---

Insert Figure 1 here

---

---

Insert Table 1 here

---

---

Insert Table 2 here

---

---

Insert Table 3 here

---

## REFERENCES

1. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC) 2000. 2000.
2. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):481–9.
3. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA*. 2007;298(15):1787–1793.
4. Coste A, Gilain L, Roger G, et al. Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Rhinology*. 1995;33(3):152–156.
5. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in Cystic Fibrosis patients: Comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(9):1365–1369.
6. Woodworth BA, Ahn C, Flume PA, Schlosser RJ. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am J Rhinol*. 2007;21(1):122–127.
7. Seifert CM, Harvey RJ, Mathews JW, et al. Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis. *Rhinology*. 2010;48(2):233–8.
8. Orlandi RR, Wiggins RH. Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allerg*. 2010;23(3):307–11.
9. Brihaye P, Clement PAR, Dabb I, Desprechin B. Pathological-Changes of the Lateral Nasal Wall in Patients with Cystic-Fibrosis (Mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;28(2-3):141–147.

10. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodriguez FJ. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):394–399.
11. April MM, Tunkel DE, Deceliegermana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed-Tomography (Ct) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic-Fibrosis. *Am J Rhinol.* 1995;9(5):277–280.
12. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Jakubczyk I, Jedrusik A, Held-Ziolkowska M. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis. *Am J Rhinol.* 2001;15(3):207–210.
13. Gentile VG, Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 1996;106(8):1005–9.
14. Kim HJ, Friedman EM, Sulek M, Duncan NO, McCluggage C. Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a computerized tomography correlation study. *Am J Rhinol.* 1997;11(4):275–81.
15. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta Radiol.* 2001;42(5):482–493.
16. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiol.* 2002;43(1):21–8.
17. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *Eur Radiol.* 2003;13(6):1451–60.
18. Boari L, Castro Jr NP. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71(6):705–710.

19. Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Condino Neto A. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(1):41–50.
20. McMurphy AB, Morriss C, Roberts DB, Friedman EM. The usefulness of computed tomography scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 2007;21(6):706–10.
21. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(4):519–24.
22. Rasmussen J, Aanæs K, Norling R, Nielsen KG, Johansen HK, Von Buchwald C. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients. *J Cyst Fibros.* 2012;11(2):93–9.
23. Ledesma-Medina J, Osman MZ, Girdany BR. Abnormal paranasal sinuses in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Radiological findings. *Pediatr Radiol.* 1980;9(2):61–4.
24. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Primary care respiratory journal journal of the General Practice Airways Group.* 2008;17(2):79–89.
25. Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(1):193–205.
26. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 Pt 1):1412–6.

27. Flight WG, Jones AM. Cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and non-cystic fibrosis bronchiectasis: update 2008-11. *Thorax*. 2012;67(7):645–9.
28. Becker SS, De Alarcon A, Bomeli SR, Han JK, Gross CW. Risk factors for recurrent sinus surgery in cystic fibrosis: Review of a decade of experience. *Am J Rhinol*. 2007;21(4):478–482.
29. Cavel O, Quintal M-C, Marcotte J-É, Garel L, Froehlich P. Restricting indications for sinonasal computed tomography in children with cystic fibrosis. *JAMA otolaryngology - head & neck surgery*. 2013;139(1):54–8.
30. Eggesbø HB, Eken T, Eiklid K, Kolmannskog F. Hypoplasia of the sphenoid sinuses as a diagnostic tool in cystic fibrosis. *Acta Radiol*. 1999;40(5):479–485.
31. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Stiris M, Storrosten OT, Kolmannskog F. Complementary role of MR imaging of ethmomaxillary sinus disease depicted at CT in cystic fibrosis. *Acta Radiol*. 2001;42(2):144–150.

Figure 1. Flow chart outlining the literature search and study selection

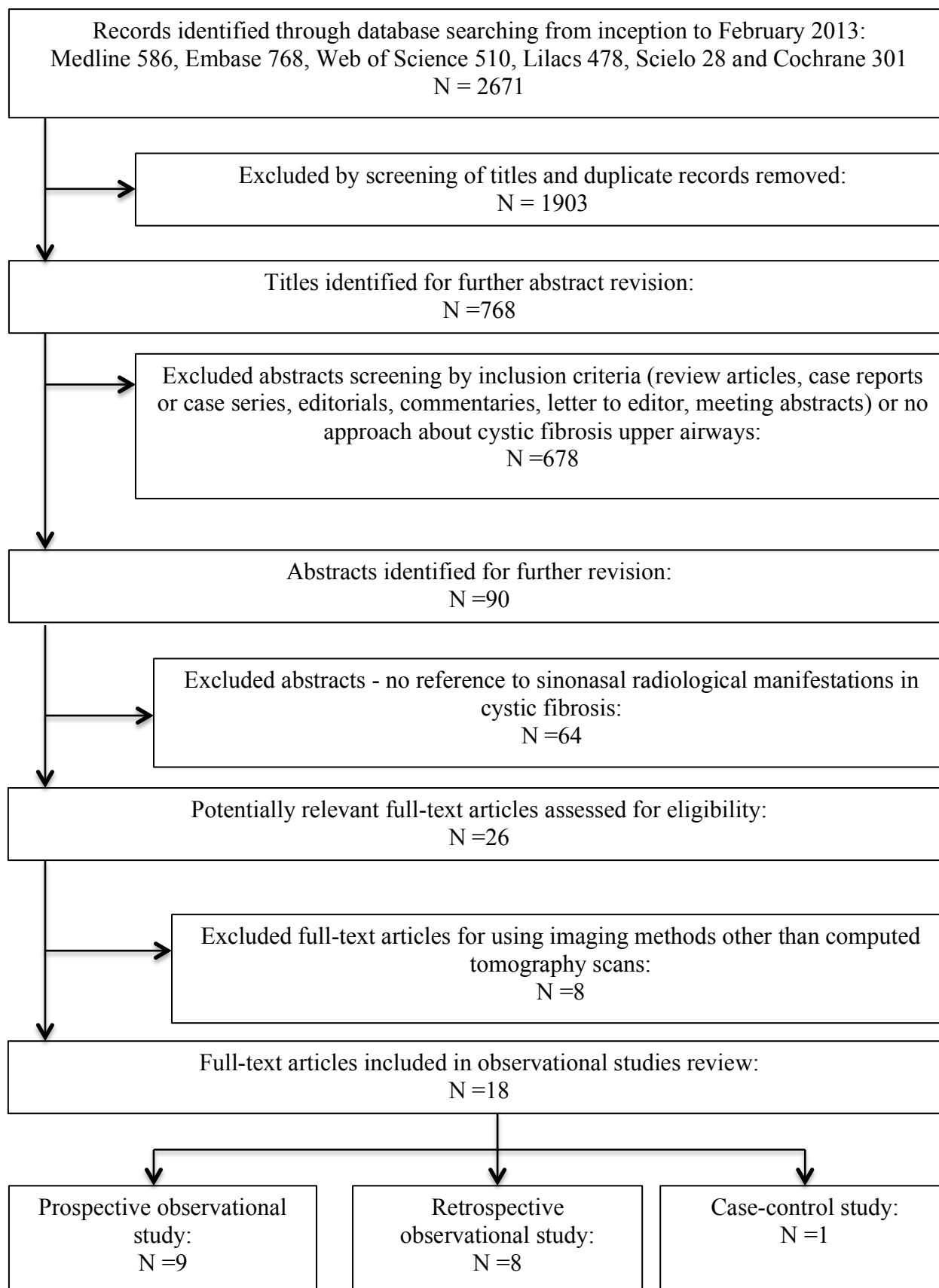


Table 1. Characteristics of studies included in the Systematic Review

Study (Year)	Number of CF patients	Mean or median age (range), years	Type of study	CF Participants	Objective	Country
Rasmussen <i>et al.</i> (2012)	55	6-46	Prospective	Children and adults	To investigate the correlation between CT scans, CRS symptoms, surgical findings and cultured materials collected during sinus surgery in CF patients.	USA
Marshak <i>et al.</i> (2011)	70	4-42	Prospective	Children and adults	To compare clinical sinonasal involvement among CF patients with typical versus atypical CF.	Israel
Orlandi <i>et al.</i> (2010)	45	29±1.86 (18-52)	Retrospective	Adults	To determine the radiological characteristics of the paranasal sinuses of adult CF patients.	USA
Seifert <i>et al.</i> (2010)	31	33.97±7.74	Case-control Retrospective	Adults	To compare paranasal sinus pneumatization and temporal bone pneumatization in CF, chronic rhinosinusitis and healthy controls to explore the patterns of pneumatization in each population.	USA
McMurphy <i>et al.</i> (2007)	134	12.7 (2-27)	Retrospective	Children and adults	To evaluate the usefulness of computed tomography (CT) scans of the sinuses in children with cystic fibrosis (CF) as an outcomes measurement for medical and surgically treated chronic rhinosinusitis.	USA
Woodworth <i>et al.</i> (2007)	45	32 (18-48)	Retrospective	Adults	To determine whether the homozygous delta F508 mutation is associated with an increased incidence of sinus hypoplasia when compared with other mutations of CF.	USA
Sakano <i>et al.</i> (2007)	50	Not informed	Prospective	Children and adolescents	To correlate the variables obtained by nasal and paranasal sinuses endoscopy, paranasal sinus laboratory and CT scan findings, and to check the association with severity and genotype of CF patients.	Brazil
Boari <i>et al.</i> (2005)	34	12.26±4.29 (6-22)	Prospective	Children and adolescents	To evaluate the diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with CF by anamnesis, nasal endoscopy and CT-scan and compare those results.	Brazil
Eggesbø <i>et al.</i> (2003)	116	18 (3-46)	Prospective	Children and adults	To develop a paranasal sinus CT scoring system that could be used as a diagnostic tool to discriminate CF patients from control patients examined for sinonasal disease.	Norway
Eggesbø, Søvik <i>et al.</i> (2002)	108	18 (3-54)	Prospective	Children and adults	To compare the extent and distribution of paranasal sinus disease and the inflammatory patterns in CF and non-CF patients.	Norway

Eggesbø, Søvik <i>et al.</i> (2001)	116	18 (3-54)	Prospective	Children and adults	To describe variations of paranasal sinus development in patients with cystic fibrosis (CF) and in non-CF patients examined for inflammatory sinonasal disease.	Norway
Krzeski <i>et al.</i> (2001)	30	15.5 (6-26)	Prospective	Children and adults	The aim of the study was to define the characteristic changes revealed by CT examination of the paranasal sinuses in patients with CF.	Poland
Eggesbø, Eken <i>et al.</i> (1999)	96	19 (5-47)	Retrospective	Children and Adults	To measure and compare the size of the sphenoid sinuses in patients with CF to patients with inflammatory sinonasal disease, and to correlate the size with number of CF mutations in each patient.	Norway
Kim <i>et al.</i> (1997)	15	10.62 (4-17)	Retrospective	Children and adolescents	To compare CT dimensions of the developing maxillary sinus in pediatric patients with chronic sinusitis, CF and normal comparisons.	USA
Nishioka <i>et al.</i> (1996)	70	13.7 (0.7-46.4)	Retrospective	Children and Adults	To examine paranasal CT scans in CF patients and to compare with the scans control patients with chronic sinusitis to determine whether there are differences in disease pattern.	USA
Gentile <i>et al.</i> (1996)	19	6-25	Retrospective	Children and Adults	To better understand the correlation between CT patterns of disease and symptomatology and to identify the patients who might benefit from sinus surgery.	USA
April <i>et al.</i> (1995)	58	13.3 (0.9-35)	Retrospective	Children and Adults	To establish abnormal findings on CT in CF patients.	USA
Brihaye <i>et al.</i> (1994)	84	12 (0.25-34)	Prospective	Children and Adults	To study the morphology of the nasal structures by means of nasal endoscopy and CT.	Belgium

Table 2. Title and conclusion of studies included in the Systematic Review

<i>Author (Year)</i>	<i>Title</i>	<i>Conclusion</i>
Rasmussen <i>et al.</i> (2012)	CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients.	No significant correlation between CT scans and chronic rhinosinusitis (CRS) symptoms, clinical findings or bacteria could be shown. CT scans with low scores do not exclude pathogenic bacteria; thus CT is only required for pre-surgical planning because of the low specificity.
Marshak <i>et al.</i> (2011)	Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients.	Severe CRS is a common diagnosis among patients with typical and atypical CF disease. High awareness toward the diagnosis may contribute to an early detection and treatment of significant sinonasal involvement, and may improve the quality of life of the patients.
Orlandi <i>et al.</i> (2010)	Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis.	Poor development of the sinuses seen in pediatric CF patients persists into adulthood. Inflammation of the sinuses is a common finding. Bone sclerosis, likely caused by chronic inflammation, affects a large majority of these patients.
Seifert <i>et al.</i> (2010)	Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis.	Paranasal sinus pneumatization (PSP) is impaired in CF and Delta F508 homozygosity is related to poor PSP. Temporal bone pneumatization (TBP) is well preserved in the CF population and Delta F508 homozygosity correlates with greater TBP, with the underlying mechanisms being unclear. Genotype might play a role in skull base pneumatization.
McMurphy <i>et al.</i> (2007)	The usefulness of computed tomography scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis.	CT scanning of the sinuses does not appear to be useful in determining outcomes of intervention in CF patients.
Woodworth <i>et al.</i> (2007)	The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development.	CF patients homozygous for the delta F508 mutation have a greater incidence of hypoplastic or underdeveloped sinuses. Whether this is secondary to an increased frequency of sinus infections or a phenotypic expression of the genetic mutation itself remains an area for further investigation.
Sakano <i>et al.</i> (2007)	Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis.	Sinus disease in CF patients presents several clinical, endoscopic and tomographic affections. Although most of them are not correlated with severity and disease genotype, severity of CF is correlated with age and presence of polyposis is genotype-dependent.
Boari <i>et al.</i> (2005)	Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography.	The diagnosis of CRS was higher in imaging analysis and lower in questionnaire. The nasal endoscopy is an excellent method to evaluate nasosinus disease in CF.
Eggesbø <i>et al.</i> (2003)	Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis.	The proposed CT scoring system may support, as well as exclude, a CF diagnosis in cases of diagnostic uncertainty.

Eggesbø, Søvik <i>et al.</i> (2002)	CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis.	The impaired mucociliary clearance in CF causes widespread inflammatory paranasal sinus disease, with inflammatory patterns more often requiring extensive surgery, with a higher risk of cerebrospinal fluid leak or bleeding, or involving areas that are more difficult to reach with the endoscope.
Eggesbø, Søvik <i>et al.</i> (2001)	CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis.	Genetically verified CF patients had less developed sinuses, lacked pneumatization variants, and more often had anatomic variants that predispose to complications during FESS. Normally developed sinuses and pneumatization variants in some genetically unverified CF patients suggest that these patients may be erroneously diagnosed.
Krzeski <i>et al.</i> (2001)	Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis.	Findings revealed more advanced pathological changes in the CF than CRS group. The extensive inflammatory process observed in CT scans of CF patients resulted in the impairment of frontal and maxillary sinus development, destruction of bony structures, and medial projection of the lateral nasal wall (LNW).
Eggesbø, Eken <i>et al.</i> (1999)	Hypoplasia of the sphenoid sinuses as a diagnostic tool in cystic fibrosis.	Hypoplasia of the sphenoid sinuses is a characteristic finding in CF patients. When pneumatization of the basisphenoid is present, the existing CF diagnosis should be questioned.
Kim <i>et al.</i> (1997)	Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a computerized tomography correlation study.	The patients with CF had a statistically significant smaller maxillary sinus size. The CT scans of CF patients were characterized by uncinata process demineralization and medial displacement of the LNW in the middle meatus, and decreased maxillary sinus pneumatization.
Nishioka <i>et al.</i> (1996)	Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis.	Frontal sinus agenesis, medial bulging of the LNW, and maxilloethmoid sinus opacification are significantly more prevalent in patients with CF than in patients without CF in all except the 0- to 5-year age group.
Gentile <i>et al.</i> (1996)	Patterns of sinusitis in cystic fibrosis.	CF children with CRS had headache as a major complaint, while those with polyposis suffered nasal obstruction alone unless a mucocele was present. Surgery provided marked and lasting improvement in patients who were operated on.
April <i>et al.</i> (1995)	Computed tomography scan findings of the paranasal sinuses in cystic fibrosis.	Bilateral medial displacement of the LNW in the middle meatus and uncinata process demineralization were seen in 74% of patients. It is suggested that when evaluating CT scan in patients with nasal obstruction and there is evidence of bilateral uncinata process demineralization and medial displacement of the LNW, without a history of prior surgery, the first entity that should be considered is CF.
Brihaye <i>et al.</i> (1994)	Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis.	The routine use of the endoscope makes it possible to diagnose early pathological changes of the lateral nasal wall. Local treatment could then help slow down progress evolution toward a more massive involvement.



Table 3. Sinonasal CT imaging findings in cystic fibrosis (CF).

Maxillary Sinuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The most affected paranasal sinus was the maxillary sinus, with 91.9% - 96% opacification<sup>11, 18</sup>.</li> <li>• Maxillary sinus volume of CF patients was significantly smaller than controls (patients with chronic rhinosinusitis and patients with no sinus problems)<sup>14</sup>.</li> <li>• Hypoplasia of the maxillary sinus was very common and the prevalence increased with increasing age<sup>15</sup>.</li> <li>• Delta F508 homozygotes patients had a significantly increased frequency of underdeveloped maxillary sinuses (70%)<sup>6</sup>.</li> <li>• Bone sclerosis of maxillary sinus was found in 81.1% of CF patients<sup>8</sup>.</li> <li>• Medial bulging of the lateral nasal wall (LNW), demineralization of uncinat process and maxilloethmoid sinus opacification were common in CF<sup>10,11</sup>.</li> <li>• Medial bulging of the LNW was more pronounced in both non-operated and operated CF patients compared to in controls<sup>16</sup>.</li> <li>• Bony destruction of LNW suggests a typical feature of sinonasal manifestation of CF<sup>12</sup>.</li> </ul>
Ethmoid Sinuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opacification of the anterior sinonasal complex was a constant feature of CF children and adults<sup>9</sup>.</li> <li>• Advanced ethmomaxillary sinus opacification (59%) was observed in CF patients<sup>11,17</sup>.</li> <li>• The rarity of sinus pneumatization variants was detected in CF patients with two mutations identified<sup>15</sup>.</li> <li>• Infraorbital Haller cells and concha bullosa were not observed in homozygote CF<sup>15</sup>.</li> <li>• The most common sinonasal anatomic abnormality identified was the paradoxical middle turbinate<sup>14</sup>.</li> </ul>
Frontal Sinuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DeltaF508 homozygotes had a significantly greater percentage of aplastic frontal sinuses (98%)<sup>6</sup>.</li> <li>• Aplasia and hypoplasia of the frontal sinuses were more common in all adult CF groups compared to the control group, especially for the deltaF508 mutation homozygotes<sup>15</sup>.</li> <li>• Both frontal sinus agenesis and less pneumatized frontal sinuses were prevalent in CF<sup>10,12,14</sup>.</li> <li>• Frontal sinus development was not observed in 43% -65.9% of CF patients<sup>8,15</sup>.</li> <li>• Frontal sinus bone sclerosis was detected in 35.9% of CF patients<sup>8</sup>.</li> </ul>
Sphenoid Sinuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sphenoid sinus hypoplasia is very common in CF<sup>15,17</sup>.</li> <li>• Hypoplasia of the sphenoid sinuses with pneumatization limited to the presphenoid is a characteristic feature in CF<sup>30</sup>.</li> <li>• Sphenoid sinus hypoplasia was the single criterion that best predicted the presence of CF<sup>17</sup>.</li> <li>• Poorly developed and less pneumatized sphenoid sinuses were prevalent in CF patients<sup>8,11,14</sup>.</li> <li>• Sphenoid sinus bone sclerosis was observed in 73.3% of CF patients<sup>8</sup>.</li> <li>• Sphenoethmoid recess inflammatory pattern was detected in many CF patients<sup>17</sup>.</li> <li>• Delta F508 homozygotes had a significantly increased frequency of underdeveloped sphenoid sinuses (100%)<sup>6</sup>.</li> </ul>

---

**ARTIGO DE REVISÃO EM LÍNGUA PORTUGUESA PUBLICADO NO “JORNAL  
BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA, VOLUME 41, NÚMERO 1, PÁGINAS 65-76,  
JANEIRO / FEVEREIRO DE 2015”**

---

### **1) Título em português:**

Rinossinusite Crônica e Polipose Nasossinusal na Fibrose Cística: Atualização em Diagnóstico e Tratamento.

### **2) Título em inglês:**

Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyps in Cystic Fibrosis: Update on Diagnosis and Treatment.

### **3) Autores:**

Suzie Hyeona Kang <sup>1</sup>, Raphaella de Oliveira Migliavacca <sup>2</sup>, Otávio Bejzman Piltcher <sup>3</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin <sup>4</sup>.

### **4) Afiliações:**

<sup>1</sup> Médica Otorrinolaringologista. Aluna de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Médica Otorrinolaringologista. Mestrado em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Doutor em Otorrinolaringologia. Professor Adjunto do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Doutor em Pneumologia. Professor Associado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## **5) Contato**

### **Suzie Hyeona Kang**

Av. Soledade, 569 / sala 805-806 Torre Beta - Bairro Petrópolis - CEP 90470-340

**Porto Alegre – RS - Brasil**

**Fone: (51) 3378-9998 / (51) 3378-9997**

E-mail: [suziekang82@yahoo.com.br](mailto:suziekang82@yahoo.com.br)

## RESUMO

A fibrose cística é uma doença genética irreversível, mas os avanços no tratamento têm aumentado a expectativa de vida dos pacientes. O acometimento das vias aéreas superiores, principalmente por alterações patológicas dos seios paranasais, é prevalente neste grupo de pacientes, apesar de muitas vezes terem poucos sintomas. O objetivo desta revisão é discutir a fisiopatologia e o manejo terapêutico atual da doença nasossinusal na fibrose cística embasada nas evidências mais recentes, conforme o sistema de classificação do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. A maioria dos artigos relata que, quando sintomática, o quadro nasossinusal pode afetar a qualidade de vida e ter influência nas exacerbações pulmonares, já que o seios paranasais serviriam de sítio de colonização de bactérias patogênicas, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa*. Essa bactéria teria papel crucial na morbimortalidade pós-cirúrgica do transplante pulmonar. O tratamento clínico das vias aéreas superiores é indicado no manejo inicial, sendo a indicação muitas vezes extrapolada de estudos em rinossinusite crônica na população geral. A cirurgia é a alternativa quando o quadro nasossinusal é refratário a terapia não-invasiva. Pesquisas futuras são necessárias para uma melhor compreensão do acometimento das vias aéreas superiores e para oferecer um melhor manejo específico da doença nasossinusal na fibrose cística, com vistas a preservar a função pulmonar e evitar procedimentos invasivos desnecessários.

**Descritores:** Doenças nasais, fibrose cística, pólipos nasais, seios paranasais, sinusite.

## ABSTRACT

Cystic fibrosis is an irreversible genetic disease, but advances in treatment have increased the life expectancy of patients. The involvement of the upper airway, mainly by pathological changes of the paranasal sinuses, is prevalent in this group of patients though many of them have few symptoms. The aim of this literature review is to discuss the pathophysiology and current therapeutic management of sinonasal disease in cystic fibrosis based in most recent available evidence, according to the classification system of the *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. Most articles report that, when symptomatic, chronic rhinosinusitis and nasal polyps can affect quality of life and it has an effect on pulmonary exacerbations, since the sinuses serve as the site of colonization of pathogenic bacteria, especially *Pseudomonas aeruginosa*. This bacteria has crucial role in postoperative morbidity and mortality after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. Clinical treatment of the upper airway is indicated as initial management, although indication is often extrapolated from studies in chronic rhinosinusitis in general population. Surgery is the alternative when the nasal framework is refractory to non-invasive therapy. Future research is needed to better understand the involvement of paranasal sinuses and to provide better specific management of sinonasal disease in cystic fibrosis, in order to preserve lung function and avoid unnecessary invasive procedures.

**Keywords:** Cystic fibrosis, nose diseases, nasal polyps, paranasal sinuses, sinusitis.

## **INTRODUÇÃO**

A fibrose cística (FC) é uma doença genética irreversível cujo padrão de hereditariedade é autossômico recessivo. A doença foi mapeada no braço longo do cromossomo 7 (7q31) que codifica a proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (CFTR). Cerca de 1000 mutações causadoras de FC já foram identificadas, sendo a delta F508 a mais comum.<sup>1</sup> Em geral, apresenta-se como envolvimento multissistêmico, caracterizado por doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática exócrina, doença hepática, problemas na motilidade intestinal, infertilidade masculina e concentrações elevadas de eletrólitos no suor em decorrência da hiperviscosidade dos líquidos produzidos pelas glândulas mucosas.<sup>2</sup>

É bem estabelecido que pacientes com FC têm acometimento das vias aéreas superiores, sendo que muitos desenvolvem quadro de rinossinusite crônica (RSC), causando um efeito negativo na qualidade de vida desses pacientes. Os avanços no tratamento médico aumentaram a expectativa de vida nos pacientes com FC nos últimos anos.<sup>3</sup> Esse fato aumentou o foco no manejo das morbidades, incluindo a doença nasossinusal.

## **OBJETIVO**

Essa revisão discute a fisiopatologia, a influência no quadro pulmonar, os sintomas, o diagnóstico e o manejo terapêutico da doença nasossinusal na FC.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A revisão de literatura foi embasada nestes seguintes termos em língua inglesa: (cystic fibrosis [Title]) AND (sinusites [Title/Abstract] OR paranasal sinuses [Title/Abstract] OR upper airways [Title/Abstract]) em títulos e resumos de artigos originais e de revisão. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, Scielo e biblioteca Cochrane entre os anos de 1960 e 2013, limitando-se a artigos redigidos em língua inglesa, espanhola ou portuguesa. Foram selecionados os artigos mais recentes e relevantes para a atualização em tratamento doença nasossinusal na fibrose cística.

## **1. CRITÉRIOS PARA RINOSSINUSITE CRÔNICA E POLIPOSE NASOSSINUSAL**

De acordo com as Diretrizes da European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP3OS), é considerado portador de rinossinusite o paciente com inflamação nasal e dos seios paranasais que apresenta 2 ou mais dos seguintes sintomas:

- congestão nasal;
- drenagem de secreção nasal anterior ou posterior;
- pressão ou dor facial, redução ou perda do olfato;

e/ou sinais endoscópicos:

- pólipos nasais;
- secreção purulenta em meato médio;
- edema e obstrução mucosa primariamente no meato médio, e/ou alterações radiológicas no sistema paranasal.



Dependendo da duração, a doença pode ser dividida em aguda/intermitente (<12 semanas com completa resolução dos sintomas) e crônica/persistente (>12 semanas de sintomas sem resolução completa). A polipose nasal é considerada um subgrupo da RSC.<sup>4</sup>

Em pacientes com FC, é comum serem constatadas alterações radiológicas extensas na ausência de sintomas ou sinais endoscópicos, o que muitas vezes confunde o real significado clínico desses achados.<sup>5</sup>

## **2. EPIDEMIOLOGIA**

Apesar da grande variabilidade de apresentação fenotípica na FC, o envolvimento pulmonar e nasossinusal ocorre em 90-100% dos pacientes.<sup>6</sup> Cerca de 80% dos pacientes com FC apresentam obstrução nasal, anosmia ocorre em 25% e mais de 50% têm queixas como rinorréia e cefaléia.<sup>7</sup> A prevalência de polipose nasal em pacientes com FC parece ter uma ocorrência idade-dependente, com um aumento durante a adolescência, variando de 6 a 48% da população examinada.<sup>8</sup>

## **3. PATOGÊNESE DA DOENÇA NASOSSINUSAL NA FIBROSE CÍSTICA**

Muitos fatores parecem contribuir para o inadequado *clearance* mucociliar na FC, apesar destes pacientes apresentarem estrutura e batimentos ciliares dentro da normalidade. Primeiramente, as alterações viscoelásticas do muco, secundárias a condutância anormal do cloro, teriam papel crucial na origem da doença nasossinusal. A colonização pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* (*P.*

*aeruginosa*), que demonstra uma afinidade particular pela mucosa respiratória, também contribuiria na alteração do *clearance*. Muitas substâncias são liberadas pela presença das bactérias, como os derivados da homolisina e da fenazina. Elas causariam uma redução do batimento ciliar, e a inflamação crônica causaria uma hiperplasia de células calciformes, metaplasia escamosa e perda das células ciliadas. Macroscopicamente, esses fatores levam a obstrução dos óstios sinusais, resultando em estase de muco infectado, inflamação local e troca inadequada de gases. O aumento da pressão parcial de CO<sub>2</sub> causa edema de mucosa, diminuição da função ciliar e consequente colonização bacteriana.<sup>1</sup>

Alguns autores sugerem que possa haver uma relação entre quadro genótipo-fenótipo e rinossinusite recalcitrante. Um elevado risco de polipose nasal em pacientes homozigotos para delta F508 ou outras mutações graves foi encontrado, apesar de não ter correlação clara com a gravidade da FC.<sup>9</sup> Outros trabalhos não comprovaram essa hipótese, e alguns estudos até relataram uma melhor função pulmonar e estado nutricional em pacientes com FC e polipose nasal.<sup>10,11</sup> Alguns estudos genéticos sugerem que a mutação da CFTR responsável pela FC possa por si só ser um fator predisponente para a doença nasossinusal, já que uma prevalência aumentada de mutações dessa proteína foi encontrada na população geral com RSC.<sup>12</sup>

---

INSERIR FIGURA 1 APROXIMADAMENTE NESTE LOCAL

---

Pacientes com FC apresentam frequentemente alterações anatômicas nasossinusais. Vários fatores contribuem para a hipoplasia sinusal, incluindo

distúrbios do crescimento secundário a infecções crônicas graves e inflamação precoce ou alteração no crescimento e embriogênese via uma mutação genética. A causa da erosão da parede lateral nasal é aventada por ser devido a uma osteíte ou pela pressão exercida pela presença de polipose ou muco espessado contra a parede medial dos seios, levando a formação da chamada pseudomucocele (vide Figura 2).<sup>13</sup> Quando essas alterações estão presentes em pacientes pediátricos, deve-se ter uma alta suspeita do diagnóstico de FC.<sup>14</sup> Um estudo constatou que pacientes homocigotos para delta F508 tiveram maior probabilidade de hipoplasia sinusal frontal, maxilar e esfenoidal quando comparados a outras mutações da proteína CFTR.<sup>13</sup>

---

INSERIR FIGURA 2 APROXIMADAMENTE NESTE LOCAL

---

Tanto a explicação para a alta prevalência da polipose nasossinusal como para a sua fisiopatologia permanecem incertas. A obstrução nasal causando deficiência na circulação sanguínea e a atopia também já foram aventadas como hipóteses.<sup>15</sup> Estudos nos anos 90 demonstraram que a prevalência de atopia nos pacientes com FC não seria maior do que na população geral.<sup>16</sup> Ainda mais, a histopatologia da FC difere pela ausência de infiltrado eosinofílico se comparada a dos pólipos relacionados a atopia. É importante ressaltar que uma causa etiológica singular para a polipose nasal não explica sua patogênese, sendo a inflamação crônica o provável principal fator nessa doença.<sup>5</sup>

#### **4. PAPEL DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES NA DOENÇA PULMONAR**

A importância do quadro nasossinusal na FC reside no fato de que o seu comprometimento poderia exacerbar o quadro pulmonar, visto que serviria como um reservatório bacteriano. Gotejamento pós-nasal tem sido considerado uma das principais causas de infecções das vias áreas inferiores. Essa origem é suspeitada devido à idêntica flora bacteriana nos seios paranasais e nas vias aéreas inferiores.<sup>17</sup>

A obstrução dos seios secundária ao muco espesso e impactado contribuiria para a presença de microrganismos ao longo da árvore respiratória. A deficiência das vias áreas superiores em exercer seu papel de filtrar, umidificar e aquecer o ar inspirado pode ser um fator agravante da piora da função pulmonar devido às infecções repetidas. Isso permite que patógenos, como a *Pseudomonas spp.*, colonizem cronicamente a via respiratória e comprometam a imunidade aérea local.<sup>18</sup>

## **5. DOENÇA NASOSSINUSAL E TRANSPLANTE PULMONAR**

Após o transplante pulmonar, a maior causa de morbidade e mortalidade é a pneumonia causada pela *P. aeruginosa*, com provável origem na colonização nasossinusal. Um estudo mostrou uma correlação significativa com colonização bacteriana dos seios paranasais com infecção do enxerto pulmonar pós-cirurgia endoscópica nasossinusal funcional (CENS), principalmente por essa bactéria. Pacientes submetidos a CENS pré-transplante tinham uma menor contagem bacteriana paranasal, correlacionada com culturas bacterianas reduzidas no lavado

broncoalveolar.<sup>19</sup> Um trabalho antigo mostrou que a instilação diária de tobramicina por cateter via antróstomia maxilar negativava as culturas para *P. aeruginosa*.<sup>20</sup> Em outro estudo comparativo semelhante ao anterior, foi demonstrada diminuição da recorrência de doença nasossinusal após CENS e lavagem nasal com tobramicina, apesar de não ter havido diferença significativa na colonização por *P. aeruginosa*.<sup>17</sup>

## **6. DIAGNÓSTICO:**

### **6.1. ANAMNESE E EXAME FÍSICO**

Os sintomas de rinosinusite são menos relatados do que o esperado, com apenas 10% dos pacientes pediátricos e adolescentes com FC tendo alguma queixa significativa em relação a sintomas nasossinusais, apesar dos exames de imagem e endoscópicos estarem alterados.<sup>7</sup> Considera-se que a ausência de um estado basal saudável comparativo seja o fator que cause adaptação aos sintomas nasossinusais. Quando ocorrem sintomas, os pacientes relatam queixas relacionadas principalmente a polipose nasal, com conseqüente obstrução nasal. Além disso, a deformidade na parede nasal lateral pode exacerbar a obstrução.<sup>8</sup>

---

INSERIR FIGURA 3 APROXIMADAMENTE NESTE LOCAL

---

---

INSERIR FIGURA 4 APROXIMADAMENTE NESTE LOCAL

---

Em um estudo retrospectivo em pacientes pediátricos, os sintomas iniciais foram obstrução nasal (62%), rinorreia (64%) e respiração bucal (38%). Tosse

(60%), distúrbios do sono (37%), cefaleia (32%) e anosmia (12%) também foram queixas crônicas relatadas em pacientes pediátricos.<sup>7</sup> O sintoma de cefaleia ocorre de modo mais prevalente em adolescentes e adultos, geralmente tornando-se um sintoma crônico.<sup>3</sup>

Ao exame físico, algumas evidências de doença nasossinusal podem ser encontradas, como deformidade facial, alargamento da raiz nasal, hipertelorismo e proptose ocular. Congestão e hiperemia da mucosa nasal, secreção abundante, pólipos e a medialização da parede nasal lateral podem ser visualizadas tanto na rinoscopia anterior como no exame endoscópico.<sup>7</sup>

## 6.2. IMAGEM

Características específicas em exames de imagem dos seios paranasais têm sido descritas em portadores de FC, como hipoplasia frontal e esfenoidal, desmineralização do processo uncinado e medialização da parede lateral nasal.<sup>21</sup> Opacificação dos seios paranasais em exames de tomografia é visto na maioria destes pacientes após 8 meses de idade. Ocorre uma menor quantidade de variantes da pneumatização sinusal, como células de Haller ou células *agger nasi*. Os seios maxilares costumam ter dimensões reduzidas, o seio etmoidal posterior geralmente cresce mais rápido do que o anterior, gerando inversão na relação da extensão do labirinto etmoidal.<sup>7</sup> A presença de agenesia frontal e uma opacificação maxilo-etmoidal maior que 75% já foram propostas como critérios patognomônicos de FC.<sup>22</sup>

---

INSERIR FIGURA 5 APROXIMADAMENTE NESTE LOCAL

---

---

INSERIR FIGURA 6 APROXIMADAMENTE NESTE LOCAL

---

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de imagem padrão-ouro, principalmente para planejamento cirúrgico. Entretanto, as alterações tomográficas não são úteis como medidas de desfecho para indicar o tratamento médico ou cirúrgico da doença nasossinusal.<sup>23</sup> A ressonância magnética nuclear permite uma melhor diferenciação entre mucosa, pólipos e secreções retidas do que a TC, mas não define muito bem as estruturas ósseas.<sup>24</sup>

### 6.3. BACTERIOLOGIA DO SEIOS PARANASAIS

Tanto o exame de escarro como a cultura de aspirado dos meatos médios são utilizados para direcionar a antibioticoterapia. Os patógenos mais prevalentes na FC são o *Staphylococcus aureus* e a *P. aeruginosa*, sendo que essa última seria a maior responsável pela destruição do parênquima pulmonar. A colonização pulmonar pela *P. aeruginosa* teve correlação significativa com a presença de polipose nasal, cuja prevalência aumentava com o maior tempo de colonização pelo patógeno.<sup>25</sup> A mudança de fenótipo pela *P. aeruginosa* para crescimento mucóide em macrocolônias, que inibem a fagocitose, é o principal fator de persistência da infecção na via aérea, tornando-se um biofilme e aumentando sua resistência, apesar da intensa resposta inflamatória.<sup>26</sup> A identificação precoce da infecção pela *Pseudomonas* é essencial para a introdução de terapia de erradicação, cujo objetivo é impedir ou postergar a infecção crônica pela bactéria em uma fase na qual as cepas são mais susceptíveis aos antibióticos.<sup>27</sup>

Outras bactérias comuns em pacientes com FC são *Haemophilus influenza*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter (Acinetobacter) xylosoxidans* e *Stenotrophomonas maltophilia*.<sup>16</sup> Apesar do déficit do *clearance* mucociliar inerente ao diagnóstico, os pacientes com FC não são mais susceptíveis a infecções virais das vias aéreas superiores do que pacientes sem a doença.<sup>28</sup>

Patógenos não bacterianos como o *Aspergillus spp.* também são encontrados nos aspirados sinusais em mais de 40% dos adultos com FC, significando muitas vezes mais uma colonização do que uma doença invasiva.<sup>29</sup> Em um estudo pra detectar especificamente doença fúngica sinusal em FC, 33,3% das culturas foram positivas para fungo, sendo a *Candida albicans* a mais frequentemente isolada. Outros fungos isolados são *Aspergillus fumigatus*, *Bipolaris species*, *Exserohilum species* e *Penicillium species*.<sup>30</sup>

## 7. TRATAMENTO CLÍNICO

O manejo conservador é considerado o passo inicial no tratamento da doença nasossinusal em pacientes com FC. Vários tratamentos com corticosteroides nasais em spray, descongestionantes, anti-histamínicos e irrigação salina são rotineiramente utilizados sem uma avaliação específica da sua eficácia. A tabela 1 mostra um sumário das terapias utilizadas na RSC com seu nível de evidência atual e grau de recomendação conforme os critérios de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine de 2011,<sup>31</sup> comparando essas recomendações na RSC em pacientes com e sem FC.



### **Lavagem nasal**

Soro fisiológico (0,9%) ou soro hipertônico são empregados para lavar secreções, debris e crostas nasais. O soro hipertônico tem a vantagem de ter um efeito descongestionante osmótico na mucosa nasal, apesar de causar uma leve ciliostase reversível.<sup>32</sup> Uma metanálise da Cochrane concluiu que a qualidade de vida em pacientes com RSC era melhorada com a lavagem nasal quando comparado ao sua não utilização.<sup>33</sup> Não existem estudos em pacientes com FC portadores de RSC, e estas recomendações são extrapoladas de estudos de pacientes não-FC. É advogado que a solução salina a 7% seria mais adequada em paciente com FC devido ao seu efeito mucolítico, já que existem estudos que demonstram melhora na qualidade de vida e diminuição das exacerbações pulmonares,<sup>34</sup> mas as soluções salinas a 3% disponíveis comercialmente são as mais utilizadas. **(Evidência IV; recomendação grau D)**

### **Descongestionantes nasais**

Os descongestionantes nasais (oximetazolina, fenilefrina e xilometazolina) diminuem a congestão dos cornetos inferiores, mas não afetam diretamente os seios maxilares e etmoidais. Uma congestão rebote pode ocorrer quando essas substâncias são usadas por mais do que uma semana, causando dependência física e uma rinite medicamentosa,<sup>35</sup> o que contraindica seu uso rotineiro. **(Evidência IV; recomendação grau D)**

### **Corticosteroides nasais**

Apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) com corticosteroide tópico nasal foi realizado em FC, no qual os pacientes foram tratados com 100 mcg de betametasona nasal 2 vezes ao dia por 6 semanas. Esse estudo mostrou uma redução significativa dos sintomas e dos pólipos nasais.<sup>36</sup> Embora os pólipos na FC tenham um predomínio histológico de neutrófilos, que não responderiam teoricamente a esteroides, estudos têm mostrado efeitos positivos no seu uso pelo provável efeito antiinflamatório dessa classe medicamentosa.<sup>37</sup> **(Evidência Ib; recomendação grau A)**

### **Corticosteroides orais**

O uso de corticosteroides orais por um curto período no início do tratamento da rinosinusite com antibiótico pode melhorar os efeitos terapêuticos, mas esta questão ainda é controversa. O quadro nasossinusal quase sempre coexiste com a doença pulmonar, e os pacientes acabam recebendo vários cursos de antibióticos para o tratamento das exacerbações pulmonares. O uso frequente de antibióticos pode explicar a reduzida incidência de complicações da rinosinusite.<sup>38</sup> Uma revisão de ECRs da Cochrane em relação a corticosteroides orais na FC demonstrou uma menor progressão da doença pulmonar, redução das hospitalizações por exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida, mas não relatou efeitos nos sintomas nasossinusais.<sup>39</sup> O uso de corticosteroides orais na RSC é largamente indicado, mas surpreendentemente há pouca evidência sobre seu uso na literatura, principalmente na RSC sem polipose nasal. **(Evidência IV; recomendação grau D)**

### **Mucolíticos – Dornase-alfa**

A dornase-alfa, uma desoxirribonuclease humana recombinante, reduz a viscosidade das secreções da via aérea na FC pela clivagem do DNA extracelular. A inalação nasal de dornase-alfa foi estudada em pacientes submetidos a CENS, mostrando que houve redução do edema da mucosa após mais de 3 anos pós-cirurgia, menor recorrência de pólipos nasais e menor necessidade de procedimentos nasossinusais no grupo tratado.<sup>40</sup> Em um ECR, o tratamento com dornase-alfa por 8 semanas mostrou melhorar os sintomas nasais e o aspecto tomográfico e endoscópico dos seios paranasais. Entretanto sua efetividade parece depender do alargamento cirúrgico dos óstios paranasais para permitir a chegada do medicamento a mucosa sinusal.<sup>35</sup> **(Evidência IIa; recomendação grau B)**

### **Antibióticos orais**

Os antibióticos são um componente integral do manejo medicamentoso da rinosinusite na FC, e geralmente são utilizadas por um período de 3 a 6 semanas.<sup>16</sup> O tempo ideal de tratamento ainda não está definido, mas um longo curso de antibioticoterapia é orientado pelas seguintes razões na FC: a alteração da função mucociliar por transporte iônico defeituoso e a presença de agentes bacterianos (*P. aeruginosa* e *Streptococcus pneumonia*) que induziriam uma maior redução do *clearance* mucociliar.<sup>41</sup>

A escolha da antibioticoterapia é empírica, mas como trabalhos mostram que a *P. aeruginosa* é um dos patógenos mais encontrados na FC, tanto na via aérea inferior como na superior, o tratamento deve ter cobertura contra essa

bactéria. Medicamentos como a ciprofloxacina e a azitromicina são os mais utilizados nos pacientes, tanto no controle de exacerbações como na profilaxia.<sup>6</sup>

O uso da azitromicina a longo prazo reduz a inflamação da via aérea e a destruição do parênquima pulmonar em pacientes colonizados por essa bactéria, fato já comprovado em ensaios clínicos randomizados.<sup>42,43</sup> Os possíveis mecanismos de ação incluem ações diretas no patógeno e no hospedeiro. A diminuição da virulência de bactérias, em especial da *P. aeruginosa*, e um efeito bactericida tardio, assim como a diminuição da aderência na via aérea, motilidade e da produção de biofilme pelas pseudomonas são os possíveis efeitos no agente.<sup>44</sup>

Baixas doses de macrolídeos por período prolongado têm sido usadas em pacientes com quadro de RSC devido a essas substâncias terem função na modulação da inflamação crônica. Os antibióticos da classe dos macrolídeos são considerados promissores no tratamento da RSC pelo seu adicional efeito de diminuição da produção de interleucina-8 (IL-8), e por consequência, o tamanho do pólipos nasal.<sup>45</sup> **(Evidência III; recomendação grau C)**

### **Antibióticos tópicos**

O uso da tobramicina tópica, um antibiótico da família dos aminoglicosídeos, por inalação no tratamento de infecções crônicas da via aérea inferior pela *P. aeruginosa* é bem estabelecido.<sup>41</sup> Em uma revisão sistemática, foi constatada que não havia evidência suficiente para seu uso generalizado em pacientes com RSC, mas foi relatado um benefício significativo na população de pacientes com FC e RSC, principalmente no manejo pós-cirúrgico de CENS.<sup>46</sup> O uso da colistina e do aztreonam de forma inalatória é embasado por fortes evidências

para terapia da via aérea inferior, mas ainda não existem estudos no uso para o quadro nasossinusal na FC.<sup>5</sup> **(Evidência IIb; recomendação grau B)**

### **Antileucotrienos**

Os leucotrienos são mediadores inflamatórios presentes em várias doenças do trato respiratório. Medicamentos antileucotrienos (montelucaste e zafirlucaste) são indicados com segurança na rinite e asma grave, corticodependentes e com intolerância a salicilatos. Por sua ação antiinflamatória, estão melhores indicados na RSC com polipose nasal, sendo opção ao uso de corticosteroides orais, associando-se a corticosteroides tópicos. Uma metanálise recente demonstrou uma pequena melhora dos sintomas nasossinusais na RSC com polipose nasal em não-FC, mas sem grande relevância clínica com o uso dos antileucotrienos associado ao uso de corticosteroides nasais.<sup>47</sup> Um ECR mostrou que o montelucaste reduz a inflamação eosinofílica na FC, com efeitos positivos na função pulmonar, sugerindo que haja um papel benéfico na prevenção do remodelamento e da doença bronquiolar.<sup>48</sup> No quadro nasossinusal na FC, não há dados disponíveis em relação a esta classe medicamentosa. **(Sem nível de evidência disponível)**

## **8. TRATAMENTO CIRÚRGICO**

Muitos pacientes com FC não respondem satisfatoriamente apenas ao manejo clínico do quadro de RSC, sendo que 10 a 20% desses serão submetidos a cirurgia dos seios paranasais. Muitos acabam necessitando de cirurgia revisional

pela sinusopatia crônica.<sup>49</sup> A indicação da CENS rotineira para tratamento do quadro nasossinusal na FC é controversa, já que esta patologia tem influências multifatoriais para a gravidade de sua apresentação clínica. Pacientes que mais se beneficiam da cirurgia seriam aqueles que desenvolvem quadro recorrente devido a uma anormalidade anatômica que obstrui a drenagem dos seios, principalmente com a presença de polipose nasal.<sup>42</sup> Vários pacientes apresentam uma opacificação total do seio maxilar, mas com aeração normal dos seios etmoidais. Nesses pacientes, uma doença avançada limitada ao seio maxilar (comparável a mucocele) poderia causar poucos sintomas e não exigir tratamento cirúrgico.<sup>5</sup>

Devido a cronicidade da doença nasossinusal e por ter como principal objetivo a melhora dos sintomas, cirurgias menos invasivas, como a polipectomia, já foram propostas. Entretanto, estudos demonstraram que pacientes submetidos a polipectomia tinham maior recorrência precoce da doença nasossinusal do que pacientes submetidos a polipectomia combinada com procedimentos mais extensos, como a etmoidectomia intranasal e a antrostomia.<sup>50,51</sup>

Sugere-se que a CENS seja considerada em um paciente com FC nas seguintes situações: quando houver uma persistente obstrução nasal mesmo após tratamento clínico, uma obstrução anatômica em exame endoscópico ou tomográfico, uma correlação com sintomas nasossinusais e exacerbações pulmonares, principalmente em casos de pré-transplante pulmonar, ou sintomas como dor facial ou cefaleia afetando a qualidade de vida.<sup>22</sup>

Um estudo mostrou que houve redução das hospitalizações nos pacientes com FC nos primeiros 6 meses após a CENS.<sup>52</sup> Uma recente revisão sistemática mostrou que a CENS é segura em pacientes com FC, e que há melhora dos

sintomas subjetivos, como obstrução nasal, rinorreia, cefaleia, dor facial e olfato. Entretanto, não foi constatada melhora nos testes de função pulmonar após a cirurgia.<sup>53</sup> Após essa revisão sistemática, um estudo de coorte prospectivo estudou os efeitos da CENS com terapia antibiótica adjuvante na colonização bacteriana das vias aéreas inferiores após um ano de cirurgia. Os resultados desse estudo mostraram um decréscimo significativo de crescimento de bactérias patogênicas em culturas de escarro após a cirurgia nasossinusal, principalmente em pacientes com FC que tinham culturas sinusais e de escarro positivas para o mesmo patógeno.<sup>54</sup>

**(Evidência III; recomendação grau B/C)**

---

INSERIR TABELA 1 APROXIMADAMENTE NESTE LOCAL

---

## **9. PESQUISAS FUTURAS**

### **Gentamicina intranasal**

A aplicação tópica de gentamicina parece reduzir a diferença de potencial nasal em pacientes com FC devido ao mecanismo de correção da expressão gênica de alelos de CFTR. Aminoglicosídeos nasais via nebulização já foram estudados em pacientes sem FC com RSC, mostrando uma diminuição da colonização bacteriana na via nasal, assim como diminuição da reação inflamatória.<sup>55</sup>

### **Ibuprofeno**

Recentes estudos descreveram efeitos terapêuticos com altas doses de ibuprofeno no tratamento da doença pulmonar progressiva em crianças com FC.

Uma pequena série de pacientes com FC e polipose nasal mostrou benefício com o uso deste medicamento, mas maiores estudos são necessários para avaliar sua eficácia.<sup>56</sup>

### **Moduladores da proteína CFTR**

Novas estratégias terapêuticas que tentam resgatar a atividade da proteína CFTR têm sido aprovadas em grupos seletos de pacientes com FC. As três drogas que entraram em teste clínico são o ivacaftor (VX-770), lumacaftor (VX-809) e atalureno (PTC124). O ivacaftor mostrou melhora significativa da função pulmonar em pacientes com FC portadores da mutação G551D, sendo aprovado recentemente pelo FDA (Food and Drug Administration) para uso em indivíduos maiores de 6 anos com específicas mutações.<sup>57</sup> Em relação ao seu efeito na mucosa nasossinusal, não há estudos até o momento. Entretanto, pelo efeito de essas novas moléculas tentarem “potencializar” os canais defeituosos de cloro, é presumido um provável benefício na doença nasossinusal em alguns pacientes com FC.

### **Terapia gênica**

Esse tratamento é considerado a última solução para a FC, mas ainda é uma terapia em vias de pesquisa. Já foram realizados estudos em que as cavidades nasais foram alvo de transferência de terapia gênica.<sup>58</sup> Um ECR estudou o gene da CFTR que foi transferido via um vírus adeno-associado para a mucosa nasal. O método possibilitou a correção da voltagem anormal da mucosa nasal e reduziu a recorrência do quadro de rinosinusite durante o primeiro mês.<sup>59</sup>



### **Sinusoplastia por cateter com balão (BCS)**

Essa nova alternativa terapêutica foi introduzida para pacientes com RSC em 2006 e tem se mostrado igualmente efetivo como a CENS. Recentemente, essa nova técnica tem sido avaliada para o tratamento da RSC na população pediátrica. A BCS tem se mostrado segura e efetiva, com a vantagem de não remover tecido mucoso, permitindo sua preservação.<sup>60</sup> Essa modalidade não foi estudada em pacientes com FC, mas pode ser considerada uma alternativa como uma técnica menos invasiva para a RSC, principalmente na faixa etária pediátrica.

### **CONCLUSÃO**

A doença nasossinusal é comum em crianças e adultos com fibrose cística. Ao avaliar um paciente com RSC, os achados de pólipos nasais não-eosinofílicos, bactérias incomuns ou aspectos radiológicos específicos podem sugerir um possível diagnóstico de FC, mesmo na ausência de sintomas gastrintestinais ou pulmonares. Especificamente em crianças com tal quadro, deve-se pensar em FC até que se prove o contrário, estando sempre indicada uma investigação da doença. Quando se torna sintomática, o quadro de RSC e polipose nasal desfavorece a função de filtração das vias aéreas superiores, colaborando que a área nasossinusal seja um hospedeiro de patógenos, como a *P. aeruginosa*. A fisiopatologia da FC predispõe a mucosa nasossinusal à inflamação crônica e infecções recorrentes por estase de muco e alterações anatômicas que diminuem a aeração sinusal. A gravidade da doença nasossinusal pode afetar o estado pulmonar e colaborar com suas exacerbações. A CENS tem um papel importante

quando o tratamento conservador não resolve os sintomas e quando a doença nasossinusal está ligada a deterioração do quadro pulmonar. Entretanto, a mucosa patológica persiste após a cirurgia, causando altas taxas de recorrência da doença nasossinusal, exigindo mais estudos em relação ao manejo perioperatório, com foco no uso de antibióticos pré e pós-operatórios e agentes antiinflamatórios. Tais estudos podem oferecer um melhor manejo da doença nasossinusal, prevenindo a recorrência e evitando os procedimentos revisionais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):41–4.
2. Dalcin P de TR, Abreu e Silva F. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):107–17.
3. Mak GK, Henig NR. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001;21(1):51–63.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, *et al*. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50(S23):1–298.
5. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and Management of Nasal Polyposis in Cystic Fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(2):163–74.
6. Oomen KPQ, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:1–7.
7. Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belgica*. 1997;51(4):323–37.
8. Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(9):579–86.
9. Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, *et al*. Nasal polyposis and cystic fibrosis (CF): review of the literature. *Rhinology*. 2011;49(3):347–55.

10. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4):519–24.
11. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28(2):125–32.
12. Wang X, Moylan B, Leopold D a, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*. 2000;284(14):1814–9.
13. Woodworth BA, Ahn C, Flume PA, Schlosser RJ. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am J Rhinol*. 2007;21(1):122–7.
14. April MM, Tunkel DE, Deceliegermana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed-Tomography (Ct) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic-Fibrosis. *Am J Rhinol*. 1995;9(5):277–80.
15. Tos M, Mogensen C, Thomsen J. Nasal polyps in cystic fibrosis. *J Laryngol Otol*. 1977;91(10):827–35.
16. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allerg Clin Immunol*. 1992;90:547–52.
17. Moss RB, King V V. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(5):566–72.
18. Davidson T, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1995;105:354–8.
19. Nunley DR, Grgurich W, Iacono AT, Yousem S, Otori NP, Keenan RJ, et al. Allograft colonization and infections with pseudomonas in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest*. 1998;113(5):1235–43.
20. Lewiston N, King V, Umetsu D, Starnes V, Marshall S, Kramer M, et al. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage. *Transplant Proc*. 1991;23:1207–8.
21. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiol*. 2002;43(1):21–8.

22. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodriguez FJ. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):394–9.
23. McMurphy AB, Morriss C, Roberts DB, Friedman EM. The usefulness of computed tomography scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 2007;21(6):706–10.
24. Graham SM, Launspach JL, Welsh MJ, Zabner J. Sequential magnetic resonance imaging analysis of the maxillary sinuses: implications for a model of gene therapy in cystic fibrosis. *J Laryngol Otol.* 1999;113(4):329–35.
25. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstrom A-C, Stierna P, Hjelte L. Nasal Polyps in Cystic Fibrosis : Clinical Endoscopic Study With Nasal Lavage Fluid Analysis. *Chest.* 2002;121(1):40–7.
26. 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(6):525–31.
27. Silva Filho LVRF, Ferreira FA, Reis FJC, et al. Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol.* 2013;39(4): 495–512.
28. Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, Cooney MK, Redding GJ, Foy H. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1989;143(6):662–8.
29. Bargon J, Dauletbaev N, Köhler B, Wolf M, Posselt HG, Wagner TO. Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of Aspergillus colonization in adult cystic fibrosis patients. *Respir Med.* 1999;93(11):835–8.
30. Muhlebach MS, Miller MB, Moore C, Wedd JP, Drake AF, Leigh MW. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(5):445–51.
31. CEBM Centre For Evidence Based Medicine [homepage on the Internet]. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
32. Boek WM, Keleş N, Graamans K, Huizing EH. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. *Laryngoscope.* 1999;109(3):396–9.
33. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006394, 2007.

34. Elkins MR, Bye PT. Inhaled hypertonic saline as therapy a therapy for cytic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12: 445-52.
35. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros*. 2009;8 Suppl 1:S10–4.
36. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology*. 2000;38(2):63–5.
37. Costantini D, Di Cicco M, Giunta A, Amabile G. Nasal polyposis in cystic fibrosis treated by beclomethasone dipropionate. *Acta Univ Carol Med (Praha)*. 1990;36:220–1.
38. Jaffe BF, Strome M, Khaw KT, Shwachman H. Nasal Polypectomy and Sinus Surgery for Cystic-Fibrosis - 10 Year Review. *Otolaryngol Clin North Am*. 1977;10(1):81–90.
39. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;24(6):CD000407.
40. Raynor EM, Butler A, Guill M, Bent JP. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:581–3.
41. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):481–9.
42. Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet*. 1998;351:420.
43. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azitromycin in patiente with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:1749-56.
44. Luisi F, Gandolfi TD, Daudt AD, Sanvitto JPZ, Pitrez PM, Pinto LA. Efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em doenças pulmonares da infância. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):786–96.
45. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol*. 2000;14:143–8.
46. Lim M, Citardi MJ, Leong JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: A systemactic review. *Am J Rhinol*. 2008; 22:381-89.

47. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):482–9.
48. Schmitt-Grohé S, Eickmeier O, Schubert R, Bez C, Zielen S. Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2002;89(6):599–605.
49. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):213–9.
50. Crockett DM, McGill TJ, Healy GB, Friedman EM, Salkeld LJ. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96(4):367–72.
51. Cepero R, Smith RJ, Catlin FI, Bressler KL, Furuta GT, Shandera KC. Cystic fibrosis-an otolaryngologic perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;97(4):356–60.
52. Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;61(2):113–9.
53. Macdonald KI, Gipsman A, Magit A, Fandino M, Massoud E, Witterick IJ, et al. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology*. 2012;50(4):360–9.
54. Aanaes K, Johansen HK, Skov M, Buchvald FF, Hjuler T, Pressler T, et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients - can chronic lung infections be postponed? *Rhinology*. 2013;51(3):222–30.
55. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. *Rhinol Suppl*. 1992;14:77–81.
56. Lindstrom DR, Conley SF, Splaingard ML, Gershan WM. Ibuprofen therapy and nasal polyposis in cystic fibrosis patients. *J Otolaryngol*. 2007;36(5):309–14.
57. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allerg*. 2013;27(5):387–95.
58. Graham SM, Launspach JL. Utility of the nasal model in gene transfer studies in cystic fibrosis. *Rhinology*. 1997;35(4):149–53.
59. Wagner JA, Nepomuceno IB, Shah N, Messner AH, Moran ML, Norbash AM, et al. Maxillary sinusitis as a surrogate model for CF gene therapy clinical trials in patients with antrostomies. *J Gene Med*. 1999;1(1):13–21.

60. Sedaghat AR, Cunningham MJ. Does balloon catheter sinuplasty have a role in the surgical management of pediatric sinus disease? *Laryngoscope*. 2011;121(10):2053–4.

Figura 1

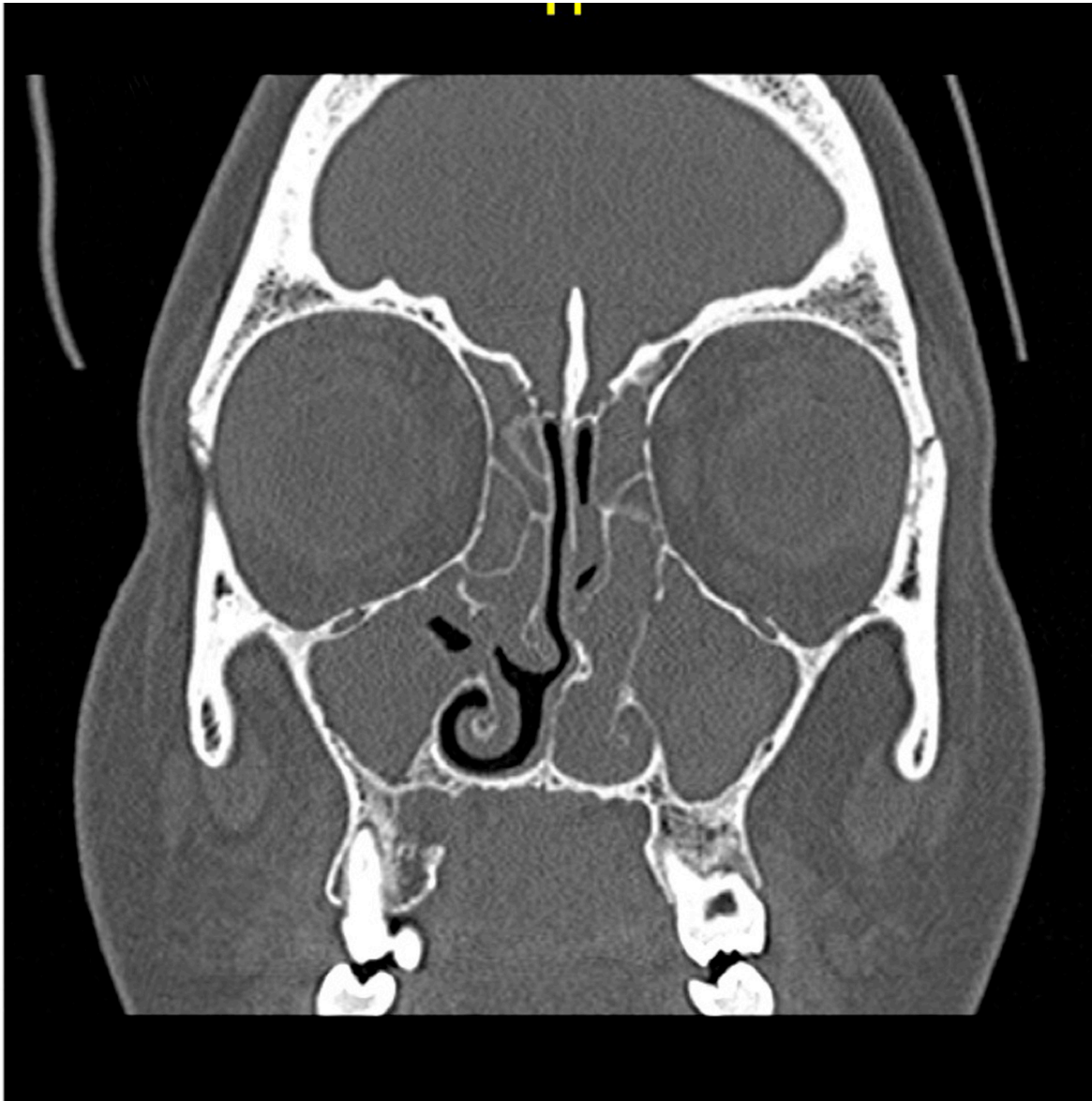




Figura 2



Figura 3

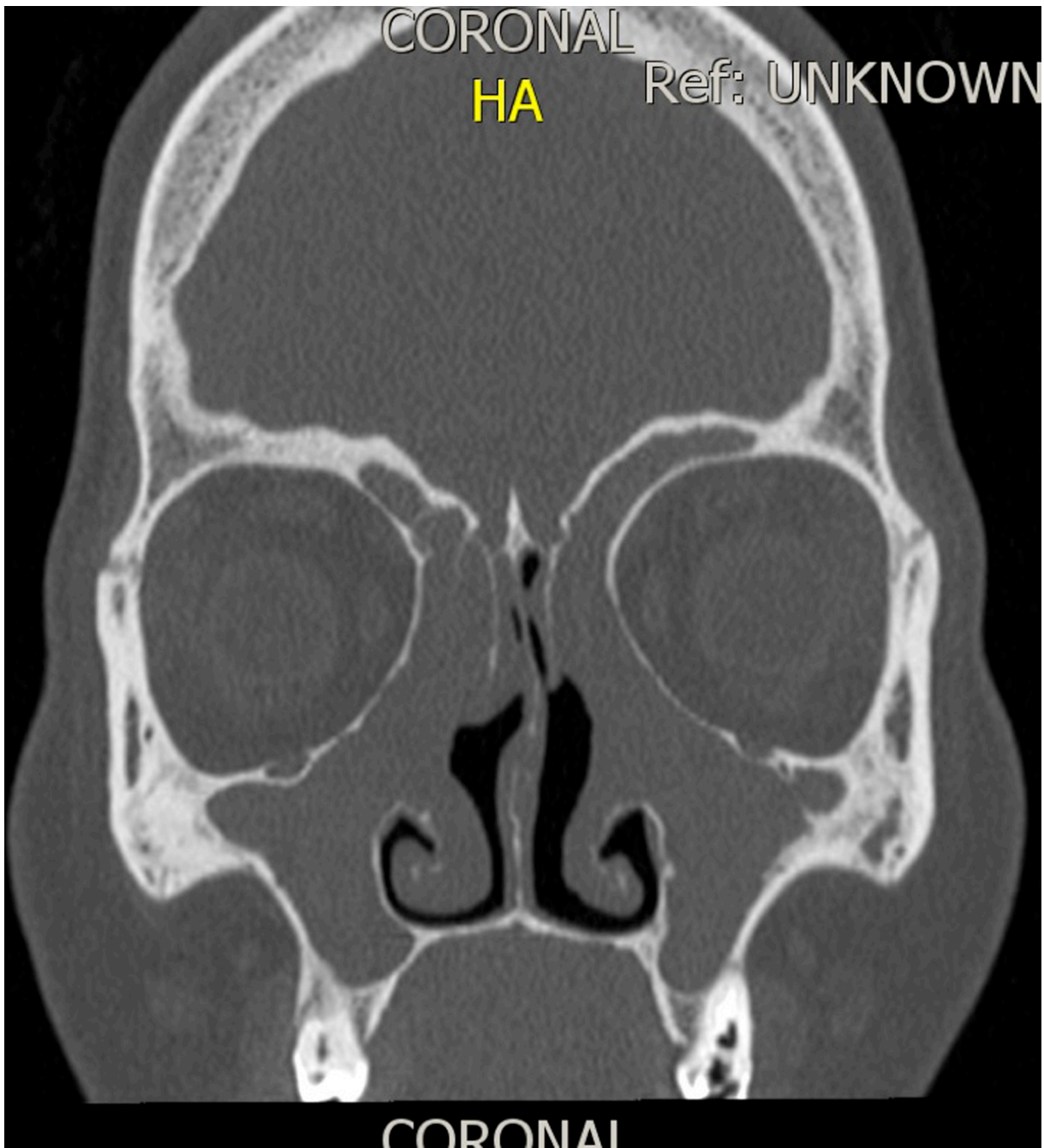


Figura 4

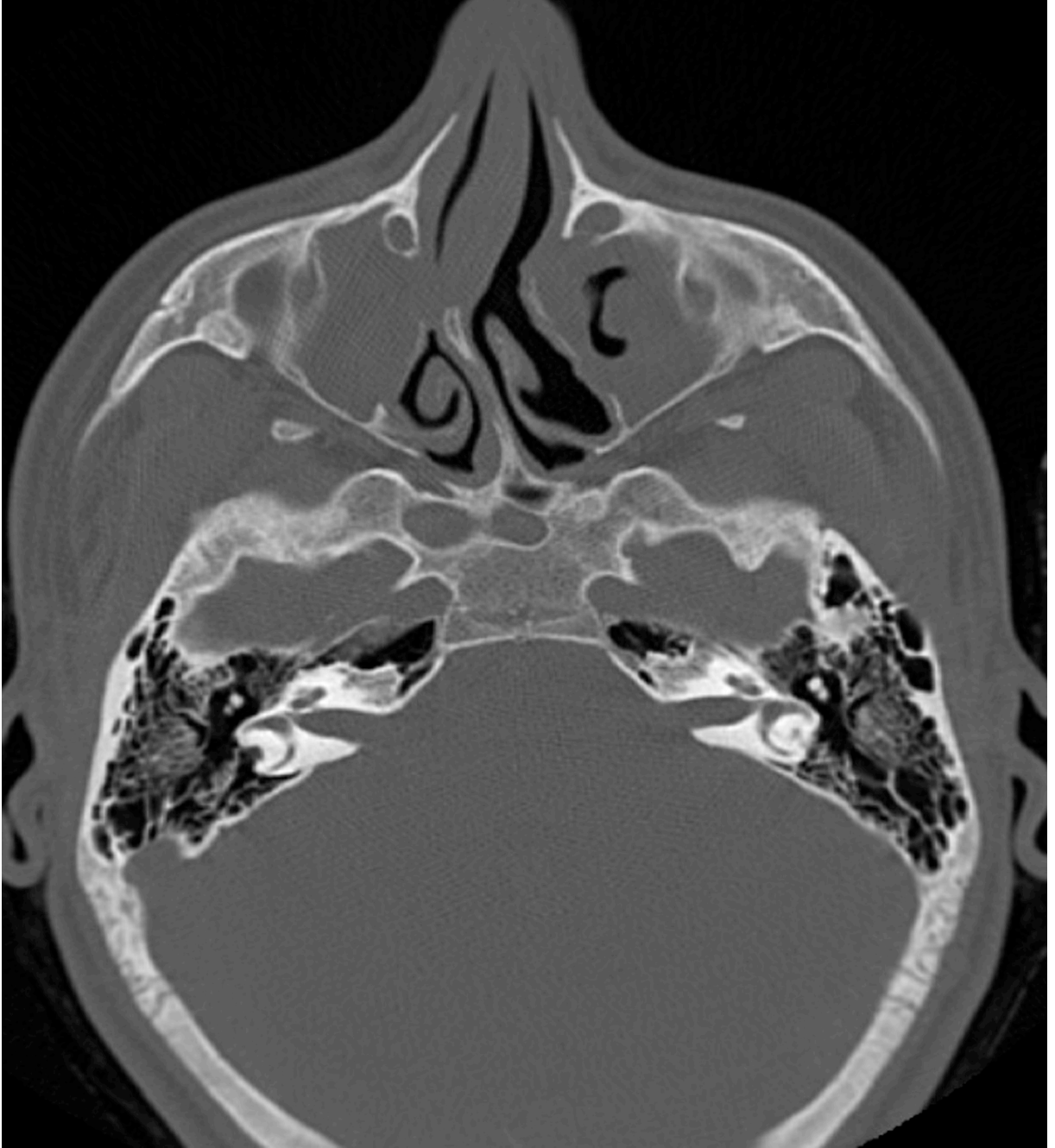




Figura 5

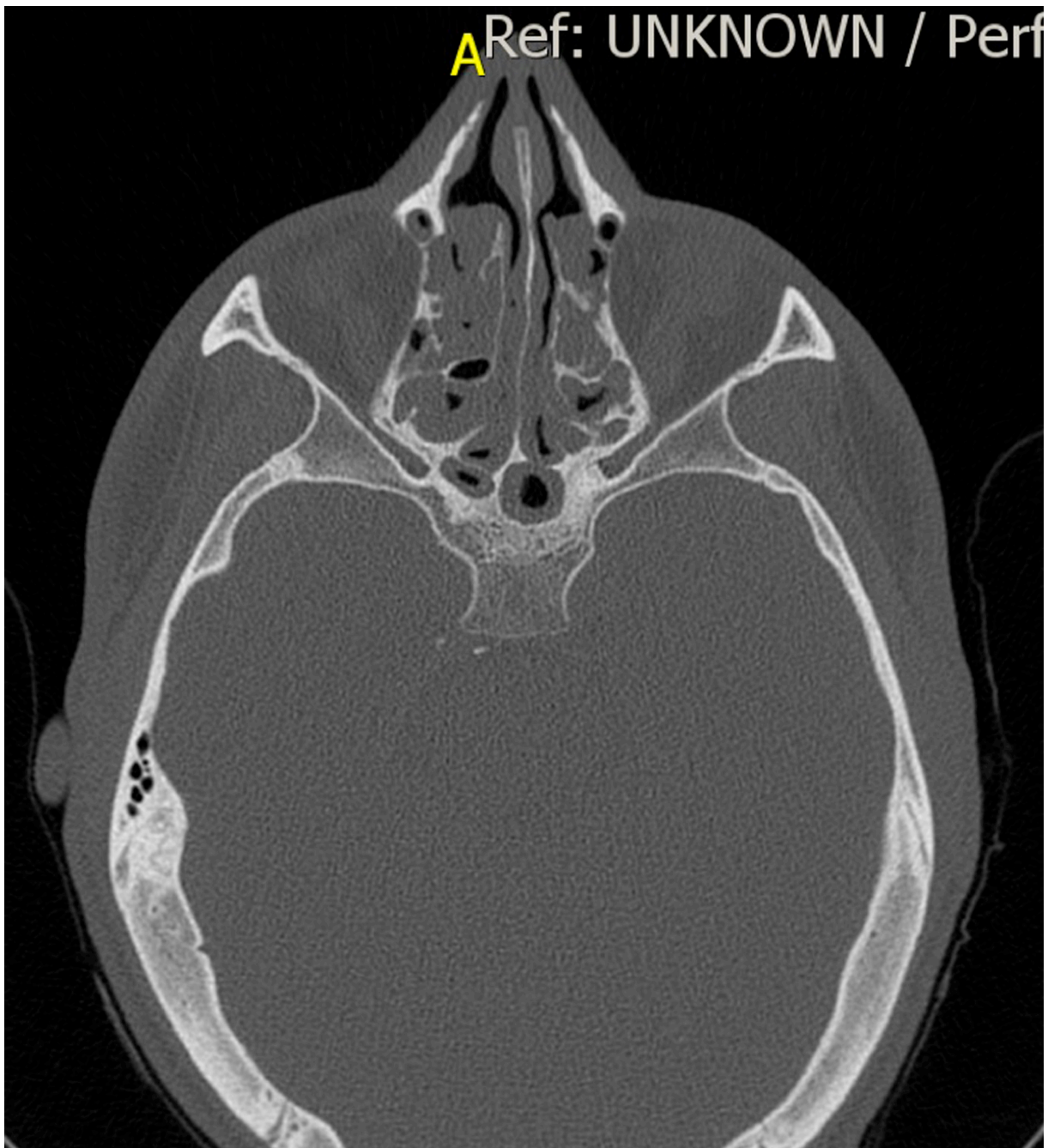


Figura 6



## LEGENDAS DAS FIGURAS

Figura 1. Polipose nasal em paciente adolescente com fibrose cística homocigoto para a mutação delta F508.

Figura 2. Pseudomucocele etmoidal em criança de 6 anos portador de fibrose cística.

Figura 3. Polipose nasal generalizada e hipoplasia de seio frontal em paciente adulto com fibrose cística já submetido a cirurgia nasal, sem sintomas nasossinusais.

Figura 4. Medialização da parede nasal lateral com desvio septal obstrutivo em paciente adulto com fibrose cística, causando sintomas de obstrução nasal bilateral.

Figura 5. Corte axial de exame tomográfico de seios da face evidenciando hipoplasia de seio esfenoidal em paciente de 25 anos com fibrose cística.

Figura 6. Corte sagital de exame tomográfico de seios da face evidenciando aplasia de seio frontal em paciente de 40 anos com fibrose cística.

Tabela 1

<b>Tratamento</b>	<b>RSCsPN em não-FC</b>	<b>RSCcPN em não-FC</b>	<b>RSC em FC</b>
Irrigação salina nasal 0,9%	Ia (A)	Ib (D)	IV (D)
Irrigação salina nasal 3%	Ia (A)	Ib (D)	IV (D)
Nebulização hipertônica 7%	NA	NA	NA
ATB oral < 4 sem	II (B)	Ib/Ib(-)* (C)	SD
ATB oral > 12 sem	Ib (C)	III (C)	III (C)
Macrolídeos	Ib (C)	III (C)	III (C)
ATB tópico nasal	Ib(-)*(A-)**	SD	IIb (B)
Corticosteroide sistêmico	IV (C)	Ia (A)	IV (D)
Corticosteroide nasal	Ia (A)	Ia (A)	Ib (A)
Mucolítico – Dornase-alfa	SD	SD	IIa (B)
Descongestionante nasal	SD	SD	IV (D)
Antileucotrienos	SD	Ib(-)*	SD
Ibuprofeno	SD	NA	IV (D)
CENS isolada	III	III	III (B/C)

Tabela 1. Níveis de evidência e grau de recomendação dos estudos no tratamento da doença nasossinusal na fibrose cística.

RSCsPN = rinossinusite crônica sem polipose nasal; RSCcPN = rinossinusite crônica com polipose nasal; FC = fibrose cística; ATB = antibiótico; CENS = cirurgia endoscópica nasossinusal; NA = não aplicável; SD = sem dados disponíveis

\*Ib(-): estudo nível de evidência Ib com desfecho negativo.

\*\* (A-): recomendação grau A para o não-uso

Categoria de evidências :

Ia: metanálises e estudos controlados

Ib: pelo menos um estudo randomizado controlado

IIa: pelo menos um estudo controlado sem randomização

IIb: pelo menos um estudo quasi-experimental

III: estudos descritivos não-experimentais

IV: opinião de comitês ou experiência clínica

Grau de recomendação:

A: evidência I

B: evidência II ou extrapola evidência I

C: evidência III ou extrapola evidências I ou II

D: evidência IV ou extrapola evidências I, II ou III



---

**ARTIGO ORIGINAL CIENTÍFICO EM LÍNGUA PORTUGUESA**

---

---

## CARACTERÍSTICAS DO ACOMENTIMENTO NASOSSINUSAL E QUALIDADE DE VIDA PELO SNOT-22 EM PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

### **Autores:**

Suzie Hyeona Kang <sup>1</sup>, Camila Degen Meotti <sup>2</sup>, Karine Bombardelli <sup>3</sup>, Otávio Bejzman Piltcher <sup>4</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin <sup>5</sup>.

### Credenciais e afiliações

1) MD, PhD, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas / Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2) MD, MSc, Serviço de Otorrinolaringologia / Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

3) MD, Médica residente, Serviço de Otorrinolaringologia / Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4) MD, PhD, Professor Adjunto, Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Otorrinolaringologia, HCPA.

5) MD, PhD, Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

---

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

**Financiamento do Estudo:** Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA)

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflito de interesse com companhias/organizações dos quais produtos ou serviços possam ter sido discutidos neste artigo.

### Endereço para correspondência:

Suzie Hyeona Kang

Rua Coronel Marcelino, 40 sala 803 – Centro - CEP 92310-060

Canoas, RS, Brasil

e-mail: suziekang@hotmail.com

## RESUMO

Em decorrência da gradativa maior sobrevida dos pacientes com fibrose cística (FC), o quadro de sinusopatia crônica e polipose nasal têm exigido maior foco no seu tratamento. O acometimento nasossinusal, além de ter influência nas exacerbações pulmonares, pode afetar negativamente a qualidade de vida. **Objetivos:** (1) Avaliar as características do acometimento nasossinusal e a qualidade de vida em uma amostra de pacientes adultos com FC; (2) Estabelecer associações e determinar preditores na pontuação do questionário SNOT-22. **Métodos:** Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, onde foram avaliados pacientes adultos com FC clinicamente estáveis. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, exames de função pulmonar, endoscopia nasal e tomografia de seios da face. Todos os pacientes responderam o questionário SNOT-22. **Resultados:** Foram alocados 91 pacientes com diagnóstico de FC, sendo 45,1% dos pacientes pertencentes ao sexo masculino. Os pacientes foram divididos em 3 grupos pelo SNOT-22: assintomáticos, sintomáticos leves e sintomáticos moderados a severos. Idade média mais elevada, idade de diagnóstico mais tardio, sintomas de rinite crônica e critérios clínicos para rinossinusite foram mais observados em pacientes com pontuação maior no SNOT-22 ( $p < 0,05$ ). Do total de pacientes, 84,6% apresentavam alterações tomográficas, sendo a aplasia/hipoplasia do seio esfenoidal o achado mais frequente. Uma maior prevalência de ausência de variantes da pneumatização dos seios da face no grupo dos sintomas leves foi relatada ( $p < 0,05$ ). Na regressão múltipla, idade, sexo feminino e presença de *P. aeruginosa* no escarro foram associados a maior pontuação no domínio nasossinusal do SNOT-22. Alteração do olfato e ausência da medialização da parede nasal lateral foram variáveis associadas a maior pontuação no domínio de qualidade de vida. No escore total, houve associação positiva com idade e presença de *P. aeruginosa* no escarro. **Conclusão:** Apesar da alta prevalência de alterações tomográficas, os pacientes relatam pouca intensidade dos sintomas nasossinusais. Idade e presença da *P. aeruginosa* foram fatores associados a maior pontuação no SNOT-22.

**Palavras-chave:** fibrose cística, rinossinusite, polipose nasal, qualidade de vida, SNOT-22.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença genética mais comum na população caucasiana. A doença é causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31), levando à síntese defeituosa dos canais de cloreto nas células epiteliais (1). A FC tem uma apresentação com grande variabilidade fenotípica, observando-se diferenças clínicas significativas na sua gravidade e nas suas complicações entre os pacientes (2). O envolvimento multissistêmico é caracterizado por acometimento das vias respiratórias, principalmente a parte pulmonar, disfunção pancreática exócrina, doença hepática, problemas na motilidade intestinal e infertilidade masculina (3).

Trata-se de uma doença irreversível cuja evolução não permitia, até alguns anos atrás, que os pacientes sobrevivessem até a adolescência. Devido aos avanços no diagnóstico precoce e no tratamento da FC, a sobrevida tem aumentado gradativamente ao longo dos anos, sendo que a expectativa de vida atual gira em torno dos 40 anos de idade (4).

Em decorrência dessa maior sobrevida, comorbidades crônicas, antes pouco manejadas, têm exigido maior foco no seu tratamento, incluindo a doença nasossinusal. É bem estabelecido que a maioria dos pacientes com FC desenvolve quadro de sinusopatia crônica e polipose nasal (5). Devido à cronicidade da sinusopatia e à presença de diversos sintomas de outros órgãos mais exuberantes, muitos pacientes podem se adaptar aos sintomas, relatando poucas queixas nasossinusais (6). No entanto, a relevância do adequado manejo das doenças das vias aéreas superiores se justifica por acreditar-se que o comprometimento nasossinusal possa exacerbar o quadro pulmonar, servindo como um reservatório bacteriano (7).

Paulatinamente, estudos têm demonstrado que um quadro de rinosinusite afeta negativamente a qualidade de vida (QV) (8). Nos últimos anos, estudos sobre a QV na patologia nasossinusal têm sido realizados, havendo relatos de que pacientes com rinosinusite crônica (RSC) têm mais dor física e maior limitação no aspecto social do que pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva, diabetes e lombalgia (9).

Em relação à RSC e qualidade de vida nos pacientes com FC, há poucos trabalhos apresentando evidências consistentes, sendo notoriamente mais escasso na faixa etária dos adultos. Entretanto, a importância deste tópico é demonstrada pelo crescente número de artigos que investigam esse assunto, principalmente como instrumento de medida em desfechos cirúrgicos (10,11).

Com o presente artigo, os objetivos deste estudo são apresentados a seguir: (1) Avaliar as características, o grau de acometimento nasossinusal e a QV em uma amostra de pacientes adultos com FC; (2) Estabelecer associações com variáveis clínicas, funcionais e tomográficas, objetivando determinar preditores na pontuação do questionário específico para sintomas nasossinusais e qualidade de vida, o SNOT-22.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Pacientes e Delineamento do Estudo**

Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, onde foram avaliados pacientes com diagnóstico de FC com idade maior ou igual a 16 anos. Pacientes internados ou em acompanhamento na Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que preencheram os critérios de inclusão e que consentiram em participar no estudo foram alocados sequencialmente. No período do estudo, 144 pacientes faziam acompanhamento na equipe, sendo que 113 pacientes tinham diagnóstico de FC confirmado por teste de suor ou teste genético. Os pacientes deveriam apresentar estabilidade clínica da doença definida por pelo menos 14 dias sem exacerbação clínica respiratória. O diagnóstico de FC foi baseado em critérios de consenso, com pelo menos dois testes do suor com concentrações elevadas de cloro ou a presença de duas mutações genéticas causadoras de FC. Os critérios de exclusão foram estes: portadores de outras doenças causadoras de bronquiectasias (discinesia ciliar, deficiência imunológica primária), gestação e pacientes que não aceitaram participar ou assinar o termo de consentimento do estudo.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, protocolo número 11-0662. Foi obtido termo de consentimento pós-informação de todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos ou de seus responsáveis nos casos de menor de 18 anos.

## **Medidas**

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente por um médico participante do projeto de pesquisa. Obteve-se uma história sumária a partir de questionário padrão, sendo realizados registro de dados do exame físico, aplicação de escores clínicos e avaliação de exames pneumológicos complementares (espirometria e bacteriologia do escarro). Os pacientes foram submetidos a exame de endoscopia nasal e tomografia computadorizada de seios da face (TCSF). Todos os pacientes responderam o questionário de QV para sintomas nasossinusais SNOT-22 validado para a língua portuguesa.

## **Critérios para diagnóstico de RSC**

Os critérios das diretrizes do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) para RSC foram utilizados para o diagnóstico do quadro. Foi considerado portador de rinossinusite o paciente que apresentava dois ou mais dos seguintes sintomas: a) congestão nasal; b) drenagem de secreção nasal anterior ou posterior; c) pressão ou dor facial, redução ou perda do olfato. O diagnóstico também era firmado pela presença dos seguintes sinais endoscópicos: a) pólipos nasais; b) secreção purulenta em meato médio; c) edema e obstrução mucosa primariamente no meato médio (12). Na ausência de sintomas e dos sinais anteriores, a presença de alterações radiológicas no sistema paranasal compatíveis com rinossinusite segundo a classificação tomográfica de Metson-Gliklich foi considerada. Esta classificação tomográfica considera um quadro compatível com rinossinusite uma espessura da mucosa de qualquer parede de seio paranasal maior que 2 mm (13).

### **Escores clínico, endoscópico e tomográfico**

O escore de avaliação clínica da FC utilizado foi o de Shwachman-Kulczycki (S-K) (14), sendo sempre realizado no ambulatório por um membro graduado da equipe (Dalcin, PTR). Este escore considera quatro domínios: atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax. Cada um dos domínios recebe uma pontuação numa escala ordinal múltipla de 5 que varia de 5 a 25 pontos, sendo que um escore final de 100 pontos representa o paciente em ótima condição clínica.

O exame endoscópico foi realizado por um membro da equipe (Kang, SH) no ambulatório de otorrinolaringologia do HCPA. Foi utilizado o fibronasolaringoscópio flexível Olympus modelo ENF-P4 de diâmetro de 3,4 mm. O aspecto endoscópico da fossa nasal foi quantificado pelo escore de Lund-Kennedy modificado. Este escore avalia a presença de pólipos (0 = nenhum, 1 = restrito ao meato médio, 2 = além do meato médio), secreção nasal (0 = nenhum; 1 = hialina; 2 = mucopurulenta) e presença de edema, aderências ou crostas (0 = nenhum; 1 = leve/moderado; 2 = degeneração polipóide), sendo que sua contagem varia de 0 a 12 (15,16).

As TCSF foram realizadas em um aparelho com multidetectores de 16 canais (Philips, modelo Brilliance 16 Power, versão de software 2.3.0, Holanda). A avaliação dos exames tomográficos foi realizada por uma otorrinolaringologista especializada em rinologia (Meotti, CD) sem vínculo assistencial com os pacientes e cegada a suas condições clínicas. Foi utilizado o sistema de estadiamento de Lund-Mackay, um escore baseado na soma numérica dos aspectos tomográficos dos seios da face. Os seios maxilares, frontais, esfenoidais, etmoide anterior, etmoide posterior e complexos óstioameatais são as regiões avaliadas pelo sistema. Cada região sinusal recebe uma pontuação conforme o seu aspecto: 0 = sem anormalidades; 1 = opacificação parcial; e 2 = opacificação total. O complexo ostiomeatal recebe uma pontuação mais simplificada: 0 = não-obstruído; e 2 = obstruído. Assim, o escore varia de 0 a 24, sendo cada lado (direito e esquerdo) considerado separadamente (15).

A presença de aplasia ou hipoplasia dos seios frontais, esfenoidais e maxilares foi definida segundo os critérios baseados em artigos prévios (17,18). As variantes da pneumatização consideradas para o estudo foram as células de *agger nasi*, células de *Haller*, pneumatização do vômer, da crista galli, do corneto superior e do corneto médio. No osso esfenóide, a presença de células de Onodi e a pneumatização do processo clinóide anterior e do processo pterigoide foram avaliadas.

### **Bacteriologia do Escarro**

Por ocasião da avaliação inicial, os pacientes incluídos haviam realizado, no último ano, um mínimo de três exames bacteriológicos do escarro em meio específico para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e para o complexo *Burkholderia cepacia*. Os exames bacteriológicos do escarro foram realizados no Serviço de Microbiologia do HCPA. Foram considerados portadores os pacientes com pelo menos duas amostras de escarro positivas para uma dessas bactérias no último ano de avaliação.

### **Testes de Função Pulmonar**

Os testes de função pulmonar foram realizados na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA usando um espirômetro digital (Jaeger-v4.31; Jaeger; Würzburg, Germany) em conformidade com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os parâmetros estudados foram a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) pós-broncodilatador, em litros e em percentagem do previsto para idade, altura e sexo da população brasileira (19,20).

### **Questionário SNOT-22**

Todos os participantes completaram o SNOT-22 no dia da avaliação



otorrinolaringológica. O SNOT-22 é um questionário autoadministrado que mensura a QV em pacientes com RSC, recentemente validado para a língua portuguesa. Os escores de cada questão variam entre 0 a 5, sendo que escores maiores significam problemas maiores, variando de 0 a 110 na sua soma total. O SNOT-22 consiste de 22 questões: os itens de 1 a 10 e de 21 a 22 abordam os problemas físicos associados a rinosinusite; os itens 11 a 17 representam as limitações funcionais e os itens 18 a 20 questionam as consequências emocionais (21,22).

### **Análise Estatística**

As análises foram realizadas no SPSS versão 22.0 para Mac OSX 10 (IBM, Armonk, NY, USA). Os dados são mostrados como mediana e intervalo interquartilico, média  $\pm$  desvio padrão, e valor percentual para as variáveis não paramétricas, paramétricas e categóricas, respectivamente. A análise dos dados quantitativos sem distribuição normal foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis. A análise dos dados quantitativos com distribuição normal foi realizada pela análise de variância para um fator, utilizando o teste post-hoc de Tukey para comparações múltiplas. Os dados qualitativos foram analisados através do teste do qui-quadrado para comparar proporções, utilizando, se necessário, o teste de Monte Carlo. Em todas as análises, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativa (teste bicaudal).

Foi realizada regressão linear usando como variáveis dependentes o escore total e os escores parciais dos domínios do SNOT-22 e como variáveis independentes os fatores demográficos, clínicos e tomográficos com significância estatística. Os preditores foram selecionados para o modelo final de regressão múltipla pelo método *backward* baseados no juízo clínico, na análise de não colinearidade e na significância estatística ( $p < 0,1$ ). Foi utilizado nível de significância de  $p < 0,05$ .

O cálculo do tamanho amostral foi estimado a partir de dois estudos prévios (10,21). Considerando uma variação minimamente importante do escore do questionário SNOT-22 de 16 pontos e, média e desvio padrão de  $44,1 \pm 20,4$  em

pacientes com RSC, seriam necessários 26 pacientes em cada grupo do estudo (pontuação no SNOT-22  $\leq$  10, SNOT-22 entre 11-29 e SNOT-22  $\geq$  30). Uma magnitude padronizada do efeito de 0,8,  $\alpha$  bidirecional = 0,05 e  $\beta$  = 1 - 0,8 foram utilizadas. Como o Programa para Adultos com FC do HCPA atende cerca de 150 pacientes, estima-se que estudando 80 pacientes, seria atingido o n suficiente em cada grupo.

## RESULTADOS

No período de fevereiro de 2012 a março de 2014, foram alocados 91 pacientes com diagnóstico de FC para o presente trabalho. Para divisão da amostra em grupos de análise conforme a pontuação no SNOT-22, os pacientes foram classificados em 3 grupos: Grupo 1 = assintomáticos (menor ou igual a 10 pontos), Grupo 2 = sintomáticos leves (11 a 29 pontos) e Grupo 3 = sintomáticos moderados a severos (maior ou igual a 30 pontos).

Em relação aos dados demográficos, 45,1% dos pacientes eram masculinos, não havendo diferença entre os grupos. Houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos em relação a idade e idade de diagnóstico da FC, sendo os pacientes com pontuação maior no SNOT-22 mais velhos e com idade de diagnóstico mais tardio em comparação aos grupos 1 e 2 ( $p < 0,05$ ). Vinte e três pacientes da amostra (25,3%) eram homozigotos para a mutação delta F508, não havendo diferença entre os grupos em relação à genotipagem. As características demográficas dos pacientes estão mostradas na **Tabela 1**.

Não houve diferença entre os grupos em relação ao estado nutricional, escore de Shwachman, acometimento gastrointestinal e diabetes. A bacteriologia do escarro foi semelhante entre os 3 grupos, assim como a função pulmonar avaliada pela espirometria. As informações sobre as características clínicas e funcionais encontram-se na **Tabela 2**.

A **Tabela 3** mostra os dados da avaliação otorrinolaringológica dos pacientes. Aproximadamente 50% dos pacientes relatavam queixas compatíveis com rinite crônica, sendo um quadro mais prevalente no grupo 3 ( $p < 0,05$ ). Sintomas

que são utilizados como critérios para o diagnóstico clínico de rinosinusite também foram mais observados nos pacientes com uma pontuação maior no SNOT-22 ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos na presença do diagnóstico endoscópico e tomográfico de sinusopatia. Entretanto, o diagnóstico tomográfico foi o critério mais prevalente nos pacientes, sendo que 84,6% apresentavam alterações tomográficas compatíveis com RSC.

Achados patológicos e alterações anatômicas foram avaliados em TCSF dos pacientes. A característica mais frequente foi a aplasia ou a hipoplasia do seio esfenoidal (84,7%), mas não houve diferença significativa entre os 3 grupos. Foi constatada uma maior prevalência de ausência de variantes da pneumatização dos seios da face no grupo 2 em relação ao grupo 1 ( $p < 0,05$ ). As outras características tomográficas estão descritas na **Tabela 4**.

A **Tabela 5** contém os resultados da análise dos modelos de regressão linear simples e múltipla no intuito de avaliar a associação das variáveis clínicas com o questionário SNOT-22, controlado por idade e sexo. A pontuação do questionário foi dividida em 2 partes para averiguar a relação das variáveis em cada domínio: sintomas nasossinusais e QV. Na regressão múltipla, a idade, o sexo feminino e a bacteriologia positiva para *P. aeruginosa* no escarro foram associados a uma maior pontuação no domínio de sintomas nasossinusais no SNOT-22. No domínio das questões sobre QV, houve associação a uma maior pontuação a alteração do olfato e a ausência da medialização da parede nasal lateral na TCSF. Na análise do score total, a regressão múltipla mostrou uma associação positiva com a idade e a presença de *P. aeruginosa* no escarro.

## DISCUSSÃO

A variável que mais se mostrou significativa no estudo, tanto na análise entre os 3 grupos como nos modelos de regressão, foi a idade média dos pacientes. O presente estudo revelou que os pacientes do grupo 3 (pontuação maior que 29 no SNOT-22) tinham uma idade média maior em relação aos grupos 1 e 2. Este achado pode ser explicado pelo fato de que pacientes com mais idade saberiam melhor

qualificar e quantificar seus sintomas nasossinusais no instrumento de medida. Vários estudos prévios mostram que pacientes com FC tendem a subestimar suas queixas nasossinusais, em detrimento de manifestações clínicas mais graves que afetam mais a QV (23,24). Entretanto, estes trabalhos foram realizados em populações mistas de crianças e adultos, fato que prejudica a real interpretação dos dados, já que existe uma grande variabilidade do quadro clínico entre as faixas etárias.

É muito provável que a população adulta do estudo tenha um viés de sobrevivência, já que a sobrevida é maior nos casos menos graves de FC. Desta maneira, o grupo mais velho seria, em tese, o grupo mais saudável, apesar de essa afirmação não ter sido constatada nas análises das características clínicas e funcionais dos pacientes. O fato de ter mais idade, e com isso uma tendência a ter uma doença de base mais leve e, conseqüentemente, um diagnóstico mais tardio da FC, possibilitaria um melhor discernimento dos seus sintomas das vias aéreas superiores.

Apenas 25% dos pacientes eram homozigotos para a mutação delta F508, genótipo mais associado com um fenótipo mais grave (25–27). Em relação à sinusopatia associada à mutação genética, os estudos são controversos. Alguns trabalhos não mostram nenhuma associação com o genótipo, já outros relatam uma maior prevalência de alterações nasossinusais em homozigotos delta F508 (28–31). O presente estudo não revelou associação do genótipo com uma maior sintomatologia nasossinusal.

Foi constatada uma associação dos sintomas nasossinusais com o sexo feminino. Alguns trabalhos da literatura relatam uma maior prevalência de RSC em mulheres, o que poderia explicar o achado no nosso estudo (32,33).

A presença da *P. aeruginosa* no escarro foi associada a uma maior pontuação no SNOT-22, tanto no domínio de sintomas nasossinusais como no escore total. Esta bactéria é relacionada a uma aceleração da perda funcional pulmonar, principalmente pelo seu caráter de persistência e cronicidade (7,34,35). Estudos prévios mostram que existe uma alta concordância da bacteriologia do escarro com a cultura dos meatos médios (24,36,37). Outro estudo recente

apresentou correlação da colonização pulmonar crônica com alterações nasofibroscópicas dos seios da face (23). Nosso estudo não contemplou um exame bacteriológico dos seios paranasais, entretanto a presença da *P. aeruginosa* no escarro naqueles pacientes com um quadro de RSC torna mais provável que essa bactéria também seja um patógeno nas vias aéreas superiores. Portanto, torna-se explicável que esse achado tenha relação com uma maior pontuação no SNOT-22, principalmente no domínio dos sintomas nasossinusais.

Cefaléia, gotejamento pós-nasal e principalmente a alteração do olfato mostraram uma associação com uma pontuação maior no domínio de QV do SNOT-22. O fato de o olfato ser um sintoma em quadros mais avançados de sinusopatia, onde a fenda olfatória esteja comprometida, pode explicar esse achado ou significar uma sequela por lesão direta do epitélio olfatório por infecções bacterianas ou virais prévias (38). É conhecido que o olfato está relacionado ao paladar. O comprometimento do olfato pode afetar o apetite e a QV e, conseqüentemente, o estado nutricional. Estudos prévios mostraram uma prevalência de 12% de hiposmia, enquanto que nosso estudo revelou uma taxa de 38,5% dessa alteração (39).

Houve uma alta prevalência de sintomas de rinite crônica nos pacientes do estudo, principalmente no grupo 3, tendo sido um achado significativo. A prevalência de rinite crônica e rinite alérgica na FC são semelhantes à prevalência da população geral, girando em torno de 20 a 40% (6,24,40). Pacientes com sintomas de rinite crônica tenderam a pontuar mais no questionário, já que muitos sintomas de RSC são sobrepostos ao quadro de rinite crônica. Isso mostra que o questionário não serve como instrumento diagnóstico de RSC. Entretanto, o estudo mostrou que pacientes com uma maior pontuação no SNOT-22 tendiam a fechar critérios para o diagnóstico clínico de rinossinusite.

Adicionalmente, o trabalho mostrou que pacientes com FC tendem a ter muitas alterações tomográficas, sendo que 85% dos pacientes teriam firmado o diagnóstico de rinossinusite se considerado os critérios tomográficos. Estas alterações anatômicas podem estar presentes na população geral, entretanto há uma prevalência muito maior destes achados em pacientes com diagnóstico de FC (41,42). Houve uma taxa de 68,2% de aplasia ou hipoplasia frontal e de 84,7% de

aplasia ou hipoplasia esfenoidal, em concordância com estudos anteriores (43), mas uma diferença entre os grupos não foi encontrada. Uma associação do tipo e da extensão da doença sinusal com a gravidade da função pulmonar ou com o quadro clínico do paciente também não foi constatada. A causa das variações anatômicas e das opacificações dos seios paranasais ainda é incerta, existindo várias teorias que apontam para uma causa multifatorial de sequelas de infecção e processos inflamatórios crônicos (24,44).

A ausência de variantes da pneumatização na TCSF foi um achado significativo, dado mais encontrado no grupo 2 e 3. Em estudos prévios, essa característica foi vista em quase todos os pacientes com FC (43,45,46), diferente do nosso trabalho, que mostrou que 48% dos pacientes apresentavam alguma das variantes. Sugere-se que o processo crônico da sinusopatia possa explicar essa variação nos pacientes com FC, já que a inflamação crônica precoce poderia impedir uma adequada pneumatização das estruturas dos seios paranasais, fazendo analogia à diminuição da pneumatização do osso temporal em pessoas portadoras de otite média crônica (47,48).

A medialização da parede nasal lateral é uma informação importante, pois é um achado quase exclusivo dos pacientes com FC, com prevalência variando de 12 a 76% (39,49). Seu surgimento, comumente desde a infância, decorre da pressão que o conteúdo do antro maxilar exerce sobre a estrutura óssea, mas ainda elástica, da parede medial do seio maxilar (50). Geralmente estaria associado ao sintoma de obstrução nasal, pois existe um estreitamento da fossa nasal pelo processo. No entanto, nosso estudo constatou, de forma contrária, uma maior prevalência dessa característica em pacientes assintomáticos. Uma explicação seria de que a medialização é um processo precoce desde a infância, causando adaptação e subestimação dos sintomas nasais. Na nossa amostra exclusivamente composta por adultos, houve uma taxa de 49% deste achado, enquanto outros estudos mostram uma prevalência de 57 a 74% (39,51).

### **Implicações clínicas do estudo**

Este trabalho tem a característica exclusiva de ter estudado os achados nasossinusais nos pacientes adultos com FC. O estudo englobou unicamente pacientes com idade maior de 16 anos, fator que dá maior consistência e homogeneidade aos achados, já que o crescimento e a pneumatização dos seios da face se completa apenas na adolescência (44). Há poucos estudos na literatura internacional sobre RSC e QV em adultos com FC. Até o momento, no banco Scielo, não há citação de nenhum estudo sobre o assunto nessa população. No Medline, existe um único estudo italiano com 33 pacientes adultos com FC que utilizou o SNOT-22 (52). Nos demais trabalhos dessa área, foi abordada uma população mista de crianças e adolescentes ou apenas a população pediátrica.

Numa análise geral, o estudo mostrou que os pacientes, principalmente os mais jovens, são oligossintomáticos em relação às suas queixas nasossinusais em detrimento da presença de alterações endoscópicas e a alta prevalência de alterações tomográficas. Esse dado questiona, como os estudos anteriores, a interpretação das alterações nasossinusais: os pacientes teriam poucas queixas pelo quadro não corresponder a uma patologia sinusal inflamatória ativa ou seria devido à real subestimação dos seus sintomas das vias aéreas superiores?

Este estudo sugere que muitas das alterações tomográficas não devam ser interpretadas como sinais de inflamação ativa. Desse modo, não haveria embasamento na solicitação repetitiva de exames tomográficos sem que os pacientes tenham sintomas ou sinais endoscópicos indicativos de sinusopatia. Condutas terapêuticas, como o uso frequente de esquemas antibióticos, ou a indicação de intervenção cirúrgica apenas baseadas nos achados tomográficos devem ser melhor avaliadas, principalmente por uma equipe com experiência na área de rinologia.

Sinais endoscópicos como polipose nasal, secreção e edema em meato médio condizem que o paciente seja portador de uma sinusopatia inflamatória ativa. Entretanto, nosso estudo não conseguiu mostrar esta associação com uma piora da função pulmonar ou do escore clínico geral da doença da FC. No entanto, a presença da *P. aeruginosa* associada a uma maior pontuação no questionário SNOT-22 é um dado relevante, já que a presença dessa bactéria está associada a piora da função pulmonar. Este achado pode levantar a hipótese de que os seios da

face tenham uma infecção crônica oligossintomática, podendo ser um reservatório bacteriano das exacerbações pulmonares, mesmo que o paciente não apresente um quadro clássico de RSC.

### **Limitações do estudo**

Apesar de a rinossinusite ser uma doença amplamente estudada, ainda existe uma dificuldade no seu diagnóstico. Embora o diagnóstico seja clínico, e haver consensos redigidos, viu-se a necessidade da realização de exames complementares para a confirmação diagnóstica e para indicar a gravidade e a etiologia da doença (13,53). No entanto, vários estudos demonstram que há pobre correlação entre TCSF, exame físico e sintomas na rinossinusite (54–56). Este fato, já inerente a doença, somado ao quadro nasossinusal de difícil definição nos pacientes com FC, gera mais dúvidas ainda acerca do real significado clínico das alterações sinusais nestes pacientes.

Inicialmente, o escore endoscópico e tomográfico de Lund-Kennedy foi proposto para avaliação pré e pós-cirúrgica de CENS, apesar de serem utilizados como desfechos, mesmo em pacientes não-cirúrgicos, em vários estudos da área de rinologia. Não obstante o sistema de estadiamento radiológico tenha sido estudado, comparado e validado, a validade dos escores endoscópicos ainda não foi avaliada minuciosamente (22).

Assim como o sistema de estadiamento referido acima, o questionário SNOT-22 foi inicialmente elaborado para avaliação de desfechos de pacientes cirúrgicos para CENS (57). Devido à ausência de outros questionários validados para avaliar a QV em quadros de RSC, o SNOT-22 também tem sido muito usado em estudos com desfechos não-cirúrgicos. Nos estudos de validação deste questionário, ele mostrou-se útil para diferenciar grupos de pacientes com e sem doença nasossinusal (10). No trabalho de validação para a língua portuguesa, definiu-se como limite de normalidade a pontuação de 10 (21). Recentemente, um estudo na população pediátrica com FC relatou que um escore maior do que 11 no SNOT-22 seria um preditor para a presença de polipose nasal (58). A divisão dos



grupos a partir da pontuação do SNOT-22 foi embasada segundo um trabalho que mostrou uma boa correlação do SNOT-22 com a escala visual analógica, que classifica a rinosinusite em leve, moderada e severa (59).

Por haver muitos sintomas sobrepostos ao quadro de vias aéreas superiores e inferiores, o comprometimento do status pulmonar do paciente pode ter influenciado na pontuação do SNOT-22. Uma limitação do estudo foi não ter aplicado o questionário CFQ, que seria específico para avaliar a QV na FC. Entretanto, a baixa pontuação no SNOT-22 na maioria dos pacientes (mediana 19 pontos) denota uma provável pouca repercussão dos sintomas pulmonares neste questionário.

O presente trabalho tem uma amostragem significativa de 91 pacientes exclusivamente adultos, fato que dificilmente se encontra em outros estudos na FC, entretanto há a limitação por ser um estudo transversal. Poucas variáveis se mostraram significativas quando o estudo foi analisado em subgrupos conforme a pontuação no questionário. Isso pode ser explicado se considerarmos que a população do estudo possa ser muito homogênea em suas características clínicas devido ao viés de sobrevivência.

## **CONCLUSÃO**

Concluindo, o trabalho mostrou que, apesar da alta prevalência de alterações tomográficas, os pacientes relatam pouca intensidade dos sintomas nasossinusais no SNOT-22. Os dados do estudo mostram que pacientes com mais idade e portadores da bactéria *P. aeruginosa* são associados a uma maior pontuação no questionário. Assim, a decisão do tratamento da doença das vias aéreas superiores deve ser embasada numa conjunção de informações, principalmente dados da parte sintomática e da endoscopia nasal. Novos estudos com adequado delineamento são necessários para uma melhor interpretação dos achados deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681–9.
2. Ziegler B, Rovedder PME, Dalcin P de TR, Menna-Barreto SS. Padrões ventilatórios na espirometria em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2009 Sep;35(9):854–9.
3. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med*. 1998;19(3):423–41.
4. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S – 39S.
5. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in sinonasal mucosa of patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Aug;134(8):825–31.
6. Mak GK, Henig NR. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001 Aug;21(1):51–63.
7. Umetsu DT, Moss RB, King V V, Lewiston NJ. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1077–8.
8. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros*. European Cystic Fibrosis Society; 2009. p. S10–4.
9. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Prades E, Roca J, et al. United airways: the impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectatic patient's quality of life. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1524–9.
10. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009 Oct;34(5):447–54.
11. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2005;19(1):91–6.
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012 Mar;50(S23):1–298.
13. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz J a., Kennedy DW, Duncavage J a., Hoffman SR, et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1997;117(4):372–9.
14. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *J Dis Child*. 1958 Jul;96(1):6–15.

15. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3):s35–40.
16. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(4):555–61.
17. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *Eur Radiol.* 2003 Jun;13(6):1451–60.
18. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta radiol.* 2001;42(5):482–93.
19. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia.* Jan;33(4):397–406.
20. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol e Tisiol.* 2012;38(suplemento 1):S1–46.
21. Kosugi EM, Chen VG, da Fonseca VM, Cursino MM, Mendes Neto JA, Gregorio LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(5):663–9.
22. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho K-S, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope.* 2014 Oct;124(10):2216–23.
23. Freitas MR de, Vasconcelos DN, Freitas AE de HA, Maia Filho JH, Castro e Silva C de. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(4):480–6.
24. Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 Feb;29(1):193–205.
25. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000 Jan;67(2):117–33.
26. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med.* 1993;329(18):1308–13.
27. Rosenstein BJ. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Lancet.* 1994;343(8900):746–7.

28. Do BAJ, Lands LC, Saint-Martin C, Mascarella MA, Manoukian JJ, Daniel SJ, et al. Effect of the F508del genotype on outcomes of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Jul;78(7):1133–7.
29. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003 Apr;28(2):125–32.
30. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5 Pt 1):1412–6.
31. Ho LP, Samways JM, Porteous DJ, Dorin JR, Carothers A, Greening AP, et al. Correlation between nasal potential difference measurements, genotype and clinical condition in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2018–22.
32. Chen Y, Dales R, Lin M. The Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope*. 2003 Jul;113(7):1199–205.
33. Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital Health Stat* 10. 2012 Jan;(252):1–207.
34. King V V. Upper respiratory disease, sinusitis, and polyposis. *Clin Rev Allergy*. 1991;9(1-2):143–57.
35. Silva Filho LVRF da, Ferreira F de A, Reis FJC, Britto MCA de, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):495–512.
36. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009 Jun;64(6):535–40.
37. Taylor RF, Morgan DW, Nicholson PS, Mackay IS, Hodson ME, Pitt TL. Extrapulmonary sites of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1992 Jun;47(6):426–8.
38. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. 2008.
39. Brihaye P, Clement P a R, Dabb I, Desprechin B. Pathological-Changes of the Lateral Nasal Wall in Patients with Cystic-Fibrosis (Mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;28(2-3):141–7.
40. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000 Dec;30(6):481–9.

41. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstrom A-C, Stierna P, Hjelte L. Nasal Polyps in Cystic Fibrosis : Clinical Endoscopic Study With Nasal Lavage Fluid Analysis. *Chest*. 2002 Jan 1;121(1):40–7.
42. Duvoisin B, Schnyder P. Do abnormalities of the frontonasal duct cause frontal sinusitis? A CT study in 198 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(6):1295–8.
43. April MM, Tunkel DE, DeCelie-Germana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis. *Am J Rhinol*. 1995;9(5):277–80.
44. Ledesma-Medina J, Osman MZ, Girdany BR. Abnormal paranasal sinuses in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Radiological findings. *Pediatr Radiol*. 1980 Feb;9(2):61–4.
45. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta radiol*. 2002 Jan;43(1):21–8.
46. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodriguez FJ. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114(3):394–9.
47. Yildirim N, Sone M, Mutlu C, Schachern PA, Paparella MM, Le CT. Histopathologic features of the temporal bone in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(1):75–8.
48. Seifert CM, Harvey R, Mathews JW, Meyer T a., Ahn C, Woodworth B, et al. Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis. *Rhinology*. 2010 Jun;48(2):233–8.
49. Nishioka GJ, Barbero GJ, König P, Parsons DS, Cook PR, Davis WE. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Oct;113(4):440–5.
50. Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belgica*. 1997 Jan;51(4):323–37.
51. April MM, Tunkel DE, DeCelie-Germana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis. *Am J Rhinol*. 1995;9(5):277–80.
52. Savastano V, Bertin S, Vittori T, Tripodi C, Magliulo G. Evaluation of chronic rhinosinusitis management using the SNOT-22 in adult cystic fibrosis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Jan;18(14):1985–9.

53. Penteado H, Gobbo DC, Jovino J, Carlos J, Lima B. Comparação entre Tomografia Computadorizada e Endoscopia Nasal no Diagnóstico de Rinossinusite Crônica. *Intl Arch Otorhinolaryngol*. 2007;11(4):402–5.
54. Nassar Filho J, Anselmo-Lima WT, Santos AC. Participação das Variações Anatômicas do Complexo Ostiomeatal na Gênese da Rinossinusite Crônica, Analisadas por Tomografia Computadorizada. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2001;67(4):489–95.
55. Stewart MG, Johnson RF. Chronic sinusitis: symptoms versus CT scan findings. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(1):27–9.
56. Araújo Neto SA de, Martins P de SL, Souza AS, Baracat ECE, Nanni L. O papel das variantes anatômicas do complexo ostiomeatal na rinossinusite crônica. *Radiol Bras*. 2006;39(3):227–32.
57. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? *Clin Otolaryngol*. 2006 Apr;31(2):103–9.
58. Thamboo A, Santos RCD, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK. Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study. *JAMA Otolaryngol - head neck Surg*. 2014 Oct;140(10):934–9.
59. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49(4):420–8.

**Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com fibrose cística**

Variável	Total (n=91)	Grupo 1 (n=27)	Grupo 2 (n=43)	Grupo 3 (n=21)	<i>p</i>
<b>Sexo, n (%)</b>					
Masculino	41 (45,1)	13 (48,1)	22 (51,2)	6 (28,6)	0,217
Feminino	50 (54,9)	14 (51,9)	21 (48,8)	15 (71,4)	
Idade em anos, média (DP)	25,71 (8,13)	22,62 (6,5)	25,53 (6,89)	30,05 (10,51)	0,006
<b>Raça, n (%)</b>					
Caucasiano	79 (86,8)	24 (88,9)	37 (86)	18 (85,7)	0,93
Não-caucasiano	12 (13,2)	3 (11,1)	6 (14)	3 (14,3)	
<b>Mutações, n (%)</b>					
Homozigoto Delta F508	23 (25,3)	9 (33,3)	10 (23,2)	4 (19)	0,208
Heterozigoto Delta F508	39 (42,9)	9 (33,3)	23 (53,6)	7 (33,3)	
Não-identificadas/Outras mutações	29 (31,9)	9 (33,3)	10 (23,2)	10 (47,7)	
Idade de diagnóstico FC em anos, mediana (DI)	5 (15,75)	2,33 (10,5)	5 (15,5)	12 (28,96)	0,035

Grupo 1 = SNOT-22  $\leq$  10 ; Grupo 2 = 11  $\leq$  SNOT-22  $\leq$  29; Grupo 3 = SNOT-22  $\geq$  30.

DI = desvio interquartilico; DP = desvio padrão; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22

Teste do qui-quadrado; Teste de Kruskal-Wallis

**Tabela 2 – Características clínicas e funcionais dos pacientes com fibrose cística**

Variável	Total (n=91)	Grupo 1 (n=27)	Grupo 2 (n=43)	Grupo 3 (n=21)	<i>p</i>
IMC, média (DP)	21,08 (3,4)	21,3 (3,8)	20,8 (3,3)	21,5 (3,1)	0,69
Escore de Shwachman Total, mediana (DI)	70 (20)	70 (25)	70 (20)	65 (20)	0,475
Baqueteamento digital, n (%)	57 (62,6)	18 (66,7)	26 (60,5)	13 (62)	0,87
Insuficiência pancreática, n (%)	67 (73,6)	19 (70,4)	35 (81,4)	13 (62)	0,227
Diabetes mellitus, n (%)	17 (18,7)	4 (14,8)	7 (16,3)	6 (28,6)	0,41
Escore hepático alterado, n (%)	34 (37,4)	13 (48,1)	13 (30,2)	8 (38,1)	0,32
Íleo meconial, n (%)	8 (8,8)	5 (18,5)	3 (7)	0	0,068
Bacteriologia de escarro					
<i>S. aureus</i> , n (%)	58 (63,7)	18 (66,7)	30 (69,8)	10 (47,6)	0,171
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	50 (54,9)	12 (44,4)	24 (55,8)	14 (66,7)	0,167
<i>B. cepacea</i> , n (%)	12 (13,2)	4 (14,8)	7 (16,3)	1 (0,05)	0,424
Espirometria					
VEF <sub>1</sub> % previsto, média (DP)	60,4 (28,6)	69,2 (31,9)	57,3 (26,8)	55,5 (26,1)	0,176
CVF% previsto, média (DP)	73,8 (26,6)	80,1 (28,4)	72,1 (24,2)	68,9 (28,3)	0,305
Internações/ano, mediana (DI)	0 (0)	0 (1)	0 (1)	1 (3)	0,067

Grupo 1 = SNOT-22 ≤ 10 ; Grupo 2 = 11 ≤ SNOT-22 ≤ 29; Grupo 3 = SNOT-22 ≥ 30.

DI = desvio interquartilico; DP = desvio padrão; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22

Teste do qui-quadrado; Teste de Kruskal-Wallis; ANOVA



**Tabela 3 – Características da avaliação otorrinolaringológica dos pacientes com fibrose cística**

Variável	Total (n=91)	Grupo 1 (n=27)	Grupo 2 (n=43)	Grupo 3 (n=21)	<i>p</i>
Obstrução nasal, n (%)	51 (56)	13 (48,1)	23 (53,3)	15 (71,4)	0,245
Rinorreia, n (%)	61 (67)	14 (51,9)	30 (69,8)	17 (81)	0,091
Cefaleia, n (%)	43 (47,2)	7 (25,9)	20 (46,5)	16 (76,2)	0,002
Gotejamento pós-nasal, n (%)	55 (60,4)	8 (29,6)	29 (67,4)	18 (85,7)	<0,01
Alteração do olfato, n (%)	35 (38,5)	4 (14,8)	17 (39,5)	14 (66,7)	0,001
Quadro de rinosinusite					
Clínico, n (%)	64 (70,3)	13 (48,1)	32 (74,4)	19 (90,5)	0,005
Endoscópico, n (%)	57 (62,6)	17 (63)	28 (65,1)	12 (57,1)	0,748
Tomográfico, n (%)	77 (84,6)	22 (81,5)	37 (86)	18 (85,7)	0,44
CENS prévia, n (%)	17 (18,7)	3 (11,1)	7 (16,3)	7 (33,3)	0,126
Sintomas de rinite, n (%)	46 (50,5)	8 (29,6)	23 (53,5)	15 (71,4)	0,014
Escore de Lund-Kennedy, mediana (DI)	2 (6)	2 (5)	2 (6)	2 (7)	0,288
Polipose nasal, n (%)	25 (28,1)	5 (18,5)	14 (32,5)	6 (28,6)	0,453
Uso de corticoide nasal, n (%)	31 (34,1)	8 (29,6)	14 (32,5)	9 (42,8)	0,606
História familiar de RSC, n (%)	27 (29,7)	10 (37)	12 (27,9)	5 (23,8)	0,574
RS no último ano, n (%)	19 (20,9)	5 (18,5)	7 (16,3)	7 (33,3)	0,271
SNOT-22, pontuação					
Domínio sintomas RS, mediana (DI)	11 (10)	5 (4)	11 (6)	23 (10)	
Domínio QV, mediana (DI)	6 (9)	1 (3)	6 (8)	23 (14)	
Escore total, mediana (DI)	18 (20)	7 (4)	19 (10)	42 (19)	

Grupo 1 = SNOT-22 ≤ 10 ; Grupo 2 = 11 ≤ SNOT-22 ≤ 29; Grupo 3 = SNOT-22 ≥ 30.

DI = desvio interquartilico; CENS = cirurgia endoscópica nasossinusal; RS = rinosinusite; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22

Teste do qui-quadrado; Teste de Kruskal-Wallis

**Tabela 4 – Achados tomográficos dos seios paranasais dos pacientes com fibrose cística**

Variável	Total (n=85)	Grupo 1 (n=27)	Grupo 2 (n=43)	Grupo 3 (n=21)	<i>p</i>
Aplasia/hipoplasia do seio frontal, n (%)	58 (68,2)	17 (65,3)	30 (75)	11 (57,8)	0,391
Aplasia/hipoplasia do seio esfenoidal, n (%)	72 (84,7)	22 (84,6)	36 (90)	14 (73,6)	0,266
Aplasia/hipoplasia do seio maxilar, n (%)	12 (14,1)	3 (11,5)	6 (15)	3 (15,7)	0,899
Alteração dos seios etmoidais, n (%)	67 (78,8)	18 (69,2)	35 (87,5)	14 (73,6)	0,171
Ausência variantes da pneumatização, n (%)	44 (51,7)	8 (30,7)	26 (65)	10 (52,6)	0,035
Medialização da parede nasal lateral, n (%)	42 (49,4)	13 (50,0)	24 (60)	5 (26,3)	0,076
Doença maxiloetmoidal avançada, n (%)	21 (24,7)	7 (26,9)	9 (22,5)	5 (26,3)	0,905
Padrão inflamatório do recesso esfenoetmoidal, n (%)	48 (56,4)	17 (65,3)	22 (55)	9 (47,3)	0,469
Escore de Lund-MacKay, mediana (DI)	14 (9,5)	13,5 (14)	14 (7)	12 (14)	0,879

Grupo 1 = SNOT-22 ≤ 10 ; Grupo 2 = 11 ≤ SNOT-22 ≤ 29; Grupo 3 = SNOT-22 ≥ 30.

DI = desvio interquartilico; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22

Teste do qui-quadrado; Teste de Kruskal-Wallis

**Tabela 5. Análise de regressão linear simples e múltipla para o SNOT-22.**

Domínio SNOT-22	Regressão Simples	$\beta$ (95% IC)	Regressão Múltipla	$\beta$ (95% IC)	R <sup>2</sup> ajustado
Sintomas nasossinusais	Idade (anos)	0,397 (0,215; 0,58)***	Idade (anos)	0,415 (0,234; 0,595)***	0,281
	Sexo	-3,9 (-7,056; -0,743)**	Sexo	-3,371 (-6,401; -0,341)**	
	Idade de diagnóstico FC (anos)	0,187 (0,059; 0,316)***	<i>P. aeruginosa</i>	2,743 (-0,294; 5,78)**	
	Íleo meconial	-6,22 (-11,799; -0,641)**			
	Cirurgia pulmonar	5,591 (0,538; 10,645)**			
	<i>P. aeruginosa</i>	3,946 (0,625; 7,267)**			
Qualidade de vida	Idade (anos)	0,385 (0,151; 0,618)***	Alteração do olfato	6,073 (1,861; 10,286)***	0,225
	Idade diagnóstico FC (anos)	0,232 (0,074; 0,391)***	Medialização PNL	-4,374 (-8,671; -0,077)**	
	Cefaléia	5,609 (1,781; 9,436)***			
	Gota pós-nasal	5,12 (1,175; 9,065)**			
	Alteração do olfato	6,318 (2,428; 10,207)***			
	Medialização PNL	-4,786 (-8,644; -0,927)**			
	CENS	5,265 (0,255; 10,275)**			
Escore Total	Idade (anos)	0,782 (0,417; 1,147)***	Idade (anos)	0,585 (0,186; 0,983)**	0,162
	Idade diagnóstico FC (anos)	0,419 (0,166; 0,673)***	<i>P. aeruginosa</i>	6,34 (-0,036; 12,717)**	
	Íleo meconial	-12,643 (-23,778; -1,508)**			
	Medialização PNL	-6,476 (-12,642; -0,311)**			
	<i>P. aeruginosa</i>	6,625 (-0,259; 13,508)*			
	Sintomas de rinite	10,212 (4,095; 16,329)***			
	CENS	10,061 (2,018; 18,105)**			
	Crítérios clínicos RS	12,322 (5,716; 18,928)***			

\*  $p < 0,1$ , \*\*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,01$ . SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22, CI = intervalo de confiança, FC = fibrose cística, RS = rinosinusite, PNL = parede nasa, lateral, CENS = cirurgia endoscópica nasossinusal.

---

**ARTIGO ORIGINAL CIENTÍFICO EM LÍNGUA INGLESA**

---

---

## **SINONASAL CHARACTERISTICS AND QUALITY OF LIFE BY SNOT-22 IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS**

### **Authors:**

Suzie Hyeona Kang <sup>1</sup>, Camila Degen Meotti <sup>2</sup>, Karine Bombardelli <sup>3</sup>, Otávio Bejzman Piltcher <sup>4</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin <sup>5</sup>.

### Affiliation:

1) MD, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas / Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

2) MD, MSc, Serviço de Otorrinolaringologia / Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

3) MD, ENT Resident, Serviço de Otorrinolaringologia / Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4) MD, PhD, Adjunct Professor, Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Otorrinolaringologia, HCPA.

5) MD, PhD, Titular Professor, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

---

Study carried out at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Study financing: Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE-HCPA)

Potential conflict of interest: None provided.

### Correspondence to:

Suzie Hyeona Kang

Rua Coronel Marcelino, 40 sala 803 – Centro - CEP 92310-060

Canoas, RS, Brazil

e-mail: suziekang@hotmail.com

## ABSTRACT

In the past decades, the survival rate of patients suffering from cystic fibrosis (CF), chronic sinus disease and nasal polyposis has gradually increased, resulting in a greater demand to focus on their treatment. Sinonasal involvement may have influence on pulmonary exacerbations and can have a negative impact on the quality of life. **Objectives:** (1) To evaluate nasal characteristics and quality of life in a sample group of adult patients with CF; (2) To establish an association and determine the predictors in SNOT-22 questionnaire. **Methods:** Cross-sectional study with prospective data collection was performed to evaluate clinically stable adult CF patients. Patients underwent clinical evaluation, lung function tests, nasal endoscopy and paranasal sinuses CT scan. All the patients answered the SNOT-22 questionnaire. **Results:** A total of ninety-one patients with CF diagnosis were allocated, of which, 45.1% were male. Patients were divided into 3 groups by SNOT-22: asymptomatic, mildly symptomatic, and moderate to severely symptomatic. A high average age, late age of diagnosis, chronic rhinitis symptoms and clinical criteria for rhinosinusitis were observed more frequently in patients with high SNOT-22 scores ( $p < 0.05$ ). Overall, 84.6% patients had abnormal CT findings, with aplasia/hypoplasia of the sphenoid sinus being the most common finding. The group of patients with mild symptoms reported a high prevalence of lack of pneumatization variants of the sinuses ( $p < 0.05$ ). In multiple regression model, age, female gender, and the presence of *P. aeruginosa* in the sputum were associated with high SNOT-22 scores in the nasal domain. Smell dysfunction and lack of medial bulging of lateral nasal wall were variables associated with high SNOT-22 scores in the quality of life domain. In total score, there was a positive association with age and the presence of *P. aeruginosa* in sputum. **Conclusion:** Despite high prevalence of abnormal tomographic findings, patients reported mild intensity of sinonasal symptoms. Advanced age and the presence of *P. aeruginosa* were associated with higher SNOT-22 scores.

**Keywords:** Cystic fibrosis, rhinosinusitis, nasal polyposis, quality of life, SNOT-22.

## INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is the most common genetic disorder in Caucasian population. It is caused by mutations in a gene located on long arm of chromosome 7 (7q31), leading to synthesis of defective chloride channel in epithelial cells (1). There is a large phenotypic variability in CF, observing clinically significant differences in severity and its complications among patients (2). CF multisystemic involvement is characterized by respiratory tract disease, exocrine pancreatic insufficiency, liver disease, intestinal motility and male infertility (3)

CF is an irreversible disease and its evolution did not allow that patients could survive beyond adolescence. Owing to advances in early diagnosis and treatment, survival has increased gradually over the years, and the current life expectancy is around 40 years old (4).

Due to this longer survival, chronic comorbidities have demanded greater focus on treatment, including sinonasal disease. It is well established that the majority of CF patients develop chronic rhinosinusitis (CRS) and nasal polyposis (5). Since this clinical condition is chronic and there are other comorbidities, many patients can adapt to nasal symptoms (6). However, the importance of proper management of upper respiratory tract disease is justified by believing that sinonasal impairment may exacerbate pulmonary condition, serving as a bacterial reservoir (7).

Gradually, studies have shown that rhinosinusitis adversely affects the quality of life (QoL) (8). There are reports that patients with CRS have more physical pain and more limitation in social aspect than patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), heart failure congestive, diabetes and lumbago (9).

In relation to CRS and QoL in CF patients, there are few studies showing consistent evidence, especially being scarcer in adulthood population. However, the importance of this topic is demonstrated by increasing number of articles, mainly as a measuring tool in surgical outcomes (10,11).

The objectives of this study are as follows: (1) To assess performance, degree of nasal involvement and quality of life in a sample of CF adult patients; (2) To establish associations with clinical, functional and tomographic variables, aiming to determine predictors in a specific questionnaire for sinonasal symptoms and quality of life, the SNOT-22.

## **METHODS**

### **Patients and study design**

This cross-sectional study with prospective data collection evaluated CF patients aged greater than or equal to 16 years old. Adolescents and adults patients with CF of the Department of Pulmonology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) who met the inclusion criteria and who agreed to participate in the study were allocated sequentially. During the study period, 144 patients were in follow-up on the team, from which 113 patients had diagnosis of CF confirmed by sweat test or genetic test. Patients must have clinically stable condition for at least 14 days without respiratory clinical exacerbation. CF diagnosis was based on the consensus criteria: at least two sweat tests with chlorine high concentrations or the presence of two genetic mutations causing CF. Exclusion criteria were these as follows: those with other diseases that cause bronchiectasis (ciliary dyskinesia, primary immune deficiency), pregnancy and patients who refused to participate or sign the study consent term.

The study was approved by HCPA Research and Ethics in Health Research Group, protocol number 11-0662. It was obtained the informed consent term from all patients aged over 18 years or those responsible in cases of age less than 18 years old.

### **Measurement instruments**

All patients were clinically evaluated by a physician participant of the research project. It was obtained a brief history from standard questionnaire and



physical exam. Data from clinical scores and lung function complementary tests (spirometry and sputum bacteriology) were collected. Patients underwent nasal endoscopy and sinus CT scans. All patients answered a questionnaire about quality of life for sinonasal symptoms validated for Portuguese language, the SNOT-22.

### **Criteria for CRS diagnosis**

The CRS criteria of the guidelines of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) were used for diagnosis of the condition. A patient with rhinosinusitis was considered when a patient presented two or more of the following signs: a) nasal congestion; b) anterior or posterior nasal discharge; c) pressure or facial pain, reduction or loss of smell. The diagnosis was also signed by the presence of the following endoscopic signs: a) nasal polyps; b) purulent discharge in middle meatus; c) edema and mucosal obstruction in middle meatus (12). When there was the absence of symptoms and the earlier signs, presence of radiological changes in paranasal system compatible with rhinosinusitis by Metson-Gliklich tomographic classification was considered for diagnosis. This tomographic classification considers rhinosinusitis if mucosal thickness of any sinus is greater than 2 mm (13).

### **Clinical, endoscopic and tomographic scores**

Shwachman-Kulczycki (SK) score was used for clinical evaluation of CF patients (14). It was always performed by a senior member of the staff (Dalcin, PTR). This score considers four areas: general activity, physical exam, nutrition and chest X-ray findings. Each area receives a score in a multiple ordinal scale of 5 ranging from 5 to 25 points, completing a final score of 100 points. The maximum score means that patient presents excellent clinical condition.

Nasal endoscopic exam was performed by a member of the staff (Kang, SH) in ENT clinic at HCPA. A flexible fibernasoscope Olympus ENF-P4 model of

3.4 mm diameter was used on exams, and then the images were recorded on DVD. The endoscopic aspect of nasal cavity was quantified by the modified Lund-Kennedy score. This score assesses polyps (0 = none, 1 = limited to middle meatus 2 = beyond middle meatus), nasal discharge (0 = none; 1 = hyaline 2 = mucopurulent) and presence of edema, adhesions or crusts (0 = none, 1 = mild / moderate, 2 = polypoid degeneration), and the sum of the score ranges from 0 to 12 (15,16).

Sinus CT scans was performed on a device with 16-channel multidetector (Philips Brilliance 16 Power model, software version 2.3.0, Netherlands). Evaluation of CT scans was performed by a specialist in ENT rhinology (Meotti, CD) without assistance relationship with patients and blinded to their clinical conditions. The Lund-Mackay staging system, a score based on the numerical sum of findings on sinus CT scans, was the measurement instrument for this evaluation. The maxillary, frontal, sphenoid, anterior and posterior ethmoid and ostiomeatal complex area were evaluated by the system. Each sinus area received a score according to its appearance: 0 = no abnormalities; 1 = partial opacification; and 2 = complete opacification. The ostiomeatal complex received a simplified score: 0 = not clogged; and 2 = clogged. Thus, the score ranges from 0 to 24, with each side (right and left) taken separately (15).

The presence of aplasia or hypoplasia of the frontal, sphenoid and maxillary sinuses was defined according to criteria based on previous reports (17,18). The pneumatization variants considered for the study were the agger nasi cells, Haller cells, pneumatization of the vomer, the galli crest, the upper turbinate and middle turbinate. In sphenoid bone, the presence of Onodi cells and pneumatization of the anterior clinoid process and pterygoid process were evaluated.

### **Sputum bacteriology**

During the initial evaluation, patients had done previously in last year a minimum of three sputum cultures in specific medium for *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex. Bacteriological

sputum tests were performed in the Department of Microbiology at HCPA. It was considered carrier when the patient presented at least two samples of sputum positive for these bacteria in the last year of assessment.

### **Lung function exams**

Lung function exams were performed at HCPA Lung Physiology Unit using a digital spirometer (Jaeger-v4.31; Jaeger, Würzburg, Germany) in accordance with the Brazilian Thoracic Society guidelines. The parameters studied were forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) after bronchodilator in liters and in predicted percentage for age, height and sex (19,20).

### **SNOT-22 questionnaire**

All participants completed the SNOT-22 on the day of ENT evaluation. SNOT-22 is a self-administered questionnaire that measures the quality of life in patients with CRS, recently validated for the Portuguese language. The scores of each question ranges from 0 to 5 and higher scores mean worse problems. The total sum of the score ranges from 0 to 110. SNOT-22 consists of 22 items: the items 1 to 10 and the questions 21 and 22 address physical problems associated with sinusitis; items 11 to 17 represent the functional limitation and questions 18 to 20 approach emotional consequences (21,22).

### **Statistical analysis**

Analyzes were performed using SPSS version 22.0 for Mac OSX 10 (IBM, Armonk, NY, USA). The data are shown as median and interquartile range, mean  $\pm$  standard deviation, and percentage for nonparametric, parametric and categorical variables, respectively. Quantitative data analysis without normal distribution was performed by Kruskal-Wallis test. Quantitative data analysis with

normal distribution was performed by analysis of variance for one factor (ANOVA), using post-hoc Tukey test for multiple comparisons. Qualitative data were analyzed using chi-square test to compare proportions, using, if necessary, the Monte Carlo test. In all analyzes, a p value  $< 0.05$  was considered statistically significant (two-tailed test).

Linear regression was carried out using total and partial domain scores of SNOT-22 as dependent variables. Demographic, clinical and tomographic data with statistical significance were used as independent variables. Predictors were selected for the final multiple regression model by backward method based on clinical judgment and analysis of non-collinear and statistical significance ( $p < 0.1$ ). A significance level of  $p < 0.05$  was considered.

Sample size calculation was estimated from two previous studies (10,21). Considering a minimally score variation of 16 points on SNOT-22 questionnaire, and mean and standard deviation of  $44.1 \pm 20.4$  in patients with CRS, the study would require 26 patients in each group (scores on SNOT-22  $\leq 10$ , SNOT-22 between 11-29 and SNOT-22  $\geq 30$ ). A standardized magnitude of the effect 0.8, bidirectional  $\alpha = 0.05$  and  $\beta = 1 - 0.8$  were used. Whereas HCPA CF Program for Adults follows about 150 patients, it is estimated that allocating 80 patients the sample size could be reached for this study.

## RESULTS

From February 2012 to March 2014, 91 patients with CF diagnosis were allocated to this work. To divide the sample into groups according to SNOT-22 score, patients were classified in three groups: Group 1 = asymptomatic (less than or equal to 10 points), Group 2 = mild symptoms (11 to 29 points) and Group 3 = moderate to severe symptoms (greater than or equal to 30 points).

Regarding demographic data, 45.1% of patients were male, with no difference among groups. There was a statistically significant difference among groups in terms of average age and age of CF diagnosis. Patients with higher scores on SNOT-22 were older and age of CF diagnosis were later compared to

groups 1 and 2 ( $p < 0.05$ ). Twenty-three patients in the sample (25.3%) were homozygous for the mutation delta F508, with no difference among groups in relation to mutation type. The demographic characteristics of patients are shown in Table 1.

There was no difference among groups in relation to nutritional status, Shwachman score, gastrointestinal involvement and diabetes. The sputum exam was similar among the three groups, as well as lung function assessed by spirometry. Information about clinical and functional characteristics are shown in Table 2.

Table 3 shows data from ENT evaluation. Approximately 50% of patients reported complaints consistent with chronic rhinitis. This fact was more prevalent in group 3 ( $p < 0.05$ ). Symptoms which are used as criteria for clinical diagnosis of rhinosinusitis were also more observed in patients with the highest SNOT-22 score ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference among groups concerning diagnosis of sinus disease by endoscopic and tomographic diagnosis criteria. However, tomographic diagnosis was the most prevalent criteria in the sample - 84.6% had CT findings compatible with CRS.

Pathological findings and anatomical abnormalities were evaluated in sinus CT scans. The most common feature observed was the aplasia or hypoplasia of sphenoid sinus (84.7%), but there was no significant difference among the three groups. A higher prevalence of lack of pneumatization variants in group 2 than in group 1 ( $p < 0.05$ ) was observed. The other tomographic characteristics are described in Table 4.

Table 5 contains the results of simple and multiple linear regression models in order to assess association of clinical variables with SNOT-22 questionnaire, controlled for age and sex. The score was divided into two parts to determine relationship of the variables in each domain: sinonasal symptoms and quality of life. In multiple regression, age, female gender and positive bacteriology for *P. aeruginosa* in sputum were associated with a higher score in SNOT-22 sinonasal symptoms domain. Regarding questions about quality of life, there was association with a higher score with these variables: smell alteration and absence

of medial bulging of lateral nasal wall in sinus CT scans. In analysis of the total score, multiple regression model showed a positive association with age and presence of *P. aeruginosa* in sputum.

## DISCUSSION

Both in analysis among three groups as in regression models, the most significant variable was the average age. This study revealed that patients in group 3 (score greater than 29 on SNOT-22) had a higher average age than in groups 1 and 2. This finding may be explained by the fact that older patients would be more able to qualify and quantify their sinonasal symptoms in the measuring instrument. Several previous studies have shown that patients with CF tend to underestimate their sinonasal complaints, owing to those patients present severe clinical manifestations that affect more quality of life (23,24). However, these studies were conducted in mixed sample of children and adults, a fact that undermines the real interpretation of the data, since there is a great variability of symptoms between children and adults.

It is very likely that adult patients in this study have a survival bias, since survival is higher in less serious cases of CF. In this way, the older group would be the healthiest group in theory, although this difference was not found in analysis of clinical and functional characteristics. A tendency to have a less severe underlying disease by presenting a longer survival and hence a later diagnosis of CF, it would enable a better understanding of their symptoms of the upper airway.

Only 25% of patients were homozygous for delta F508 mutation, genotype associated with a more severe phenotype (25–27). Regarding sinus disease associated with genetic mutation, studies are controversial. Some studies show no association, while others report a higher prevalence of sinonasal changes in homozygous delta F508 (28–31). Our study revealed no association with genotype and increased nasal symptoms.

An association of sinonasal symptoms with female sex patients was found. Some articles have reported a higher prevalence of CRS in women, which could

explain the finding in our study (32,33).

The presence of *P. aeruginosa* in sputum was associated with higher scores on SNOT-22, both in sinonasal symptoms domain as in total score. This bacterium is related to an accelerated loss of lung function, especially for its character of persistence and chronicity (7,34,35). Prior studies have shown a high concordance of sputum exam with culture of middle meatus secretion (24,36,37). A recent study showed correlation of chronic lung colonization with nasal endoscopic changes (23). This study did not include a paranasal sinus bacteriological exam. However the presence of *P. aeruginosa* in sputum in patients with a CRS clinical condition leads to a greater probability of this bacterium being also a pathogen in upper airway. Therefore, it is understandable that this finding is related to a higher score in SNOT-22, especially in sinonasal symptoms domain.

Headache, postnasal drip and mainly smell dysfunction showed an association with a higher score in quality of life domain of SNOT-22. Usually, severe smell dysfunction is a symptom of more advanced sinus disease, where the olfactory cleft is committed. Direct damage to the olfactory epithelium by previous bacterial or viral infections may explain this dysfunction (38). It is known that smell is related to taste. So, olfactory impairment may affect appetite and quality of life, and consequently the nutritional status, which is already compromised in many CF patients. Previous studies have shown a prevalence of 12% of hyposmia, while this present study found a rate of 38.5% (39).

There was a high prevalence of symptoms of chronic rhinitis, especially in group 3, showing a statistical significance. Prevalence of chronic rhinitis and allergic rhinitis in CF are similar to prevalence in general population, approximately around 20-40% (6,24,40). Patients with symptoms of chronic rhinitis tended to score higher on the scale, since many symptoms of CRS are superimposed to chronic rhinitis. This shows that the questionnaire does not serve as an instrument for diagnosis of CRS. However, the study showed that patients with a higher score in SNOT-22 tended to meet criteria for clinical diagnosis of rhinosinusitis.

This study showed that patients with CF tend to have many CT findings, and 85% of patients would meet diagnosis of rhinosinusitis if tomographic criteria was considered. These anatomical changes may be present in general population, though there is a much higher prevalence of these findings in patients diagnosed with CF (41,42). There was a 68.2% rate of aplasia or hypoplasia of frontal sinus and 84.7% of aplasia or hypoplasia of sphenoid sinus, in agreement with previous studies (43), but a difference among groups was not found. An association of the type and extent of sinus disease with severity of lung function or clinical condition was also not observed. The cause of anatomical variation and opacification of the paranasal sinuses is still uncertain, wherein there are several theories that point to a multifactorial cause of chronic inflammation and chronic infection sequelae (24,44).

The lack of pneumatization variants in CT was a significant finding, mainly it was most found in group 2 and 3. In previous studies, this feature was seen in almost all patients with CF (43,45,46), unlike this study, which showed that 48% of patients had one of the variants. It is suggested that chronic sinus disease process can explain this variation in CF patients, since early chronic inflammation could prevent adequate pneumatization of the sinuses. It would be an analogy to the reduction of pneumatization in temporal bone in people with chronic otitis media (47,48).

Medial bulging of lateral nasal wall is an important information because it is almost exclusively found in CF patients, with prevalence ranging from 12 to 76% (39,49). Its emergence, usually since childhood, stems from the pressure that the content of the maxillary antrum exerts on the elastic bone structure, the medial wall of the maxillary sinus (50). Usually it would be associated with nasal obstruction, due to a narrowing of the nasal cavity through the process. However, this study found a higher prevalence of this feature in asymptomatic patients. One explanation is that medial bulging is an early process since childhood, causing adaptation and underestimation of nasal symptoms. In this sample composed exclusively for adults, there was a rate of 49% of this finding, while other studies show a prevalence from 57 to 74% (39,51).



## Clinical implication

This work has the unique feature of having studied the sinusal findings in adult CF patients. This study comprised only patients older than 16 years old, a factor that gives greater consistency and uniformity to the findings, as growth and pneumatization of the sinuses is completed only in adolescence (44). There are few published studies about CRS and quality of life in CF adults. To date, there is no mention of any studies about this subject in this population in Scielo database. In Medline, there is only one Italian study with 33 adult CF patients which used the SNOT-22 (52). In other articles about this topic, the samples were compound of mixed population of children and adolescents or only pediatric population.

In general analysis, the study showed that patients, especially the younger ones, report few symptoms regarding their sinonasal complaints over the presence of endoscopic changes and the high prevalence of CT findings. This finding interrogates, as previous studies, the interpretation of sinonasal changes: patients have few complaints due to an absence of a real inflammatory sinus pathology or an underestimation of the real symptoms of the upper airway?

This study suggests that many of the CT findings should not be interpreted as signs of active inflammation. Thus, there would be no basis in repetitive request of CT scans unless patients have symptoms or endoscopic signs indicative of rhinosinusitis. Therapeutic procedures, as the frequent use of antibiotic regimens or an indication of surgical intervention, only based on CT findings should be further evaluated, especially by a team with experience in rhinology area.

Endoscopic signs as nasal polyposis, secretion and edema in middle meatus are consistent that the patient is a carrier of an active inflammatory sinus disease. However, this study failed to show this association with a worse lung function or a low SK score. Instead of, the presence of *P. aeruginosa* associated with higher scores on SNOT-22 questionnaire is an important finding, since its presence is associated with worsening of lung function. This finding raises the hypothesis that the sinuses may carry an oligosymptomatic chronic infection and may be a bacterial reservoir causing pulmonary exacerbations, even if the patient does not present a classical picture of CRS.

## Limitations

Although rhinosinusitis is a broadly studied disease, there is a difficulty in CRS diagnosis. There is already a rhinosinusitis consensus and the diagnosis is clinical, based on symptoms. Notwithstanding, a requirement of conducting additional tests to confirm the diagnosis and to indicate the severity and etiology of the disease was reported (13,53). However, several studies show that there is poor correlation between CT, physical exam and symptoms in rhinosinusitis (54–56). This fact, already inherent to this pathology, plus the nasal findings difficult to define in patients with CF, generates more doubts about the real clinical significance of sinonasal alterations.

Initially, Lund-Kennedy endoscopic and tomographic scores has been proposed to evaluate pre and post-surgical patients. Although these scores are used as outcomes, even in non-surgical patients in various studies of rhinology area. Notwithstanding the radiographic staging system has been studied, compared and validated, the validity of the endoscopic score has not yet been thoroughly evaluated (22).

As the staging system mentioned above, SNOT-22 questionnaire was originally developed for evaluation of surgical outcomes for patients submitted to functional endoscopic sinus surgery (FESS) (57). Due to absence of other validated questionnaires to evaluate quality of life in CRS, SNOT-22 has also been widely used in studies with non-surgical outcomes. In validation studies of this questionnaire, it has proven useful to differentiate groups of patients with and without nasal disease (10). In the validation study for the Portuguese language, it was defined as normal a score less than or equal to 10 (21). Recently, a study in CF children reported that a higher score than 11 in SNOT-22 would be a predictor of the presence of nasal polyposis (58). The division of the groups by SNOT-22 scores was based according to a work that showed a good correlation of SNOT-22 with the visual analog scale (VAS), which ranks rhinosinusitis as mild, moderate and severe (59).

Because there are many symptoms overlapping the upper and lower

airway diseases, the involvement of pulmonary status could have influenced the SNOT-22 score. A limitation of the study was not have applied the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ), which would be specific to assess the quality of life in CF. However, the low scores on SNOT-22 in most patients (median 19 points) denotes a probable little repercussion of pulmonary symptoms in this questionnaire.

This study has exclusively a significant sample of 91 adult patients, a feature that it is hardly found in other studies in CF. However there is a limitation to be a cross-sectional study. Few variables were statistically significant when the study was analyzed in subgroups according to the scores on SNOT-22. It can be explained if we consider that the study population can be very homogeneous in its clinical characteristics due to survival bias.

## **CONCLUSION**

In conclusion, the study showed that, despite the high prevalence of CT findings, patients report little intensity of sinonasal symptoms in SNOT-22. The study data show that older patients and patients with *P. aeruginosa* bacteria are associated with higher scores on the questionnaire. Thus, decision in the treatment of upper airways disease should be grounded in combination of information, especially symptoms and endoscopic exam data. Further investigation, in the form of improved design studies, is necessary for assessment of the definite interperetation of the sinonasal findings in the adult CF patients.

## REFERENCES

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681–9.
2. Ziegler B, Rovedder PME, Dalcin P de TR, Menna-Barreto SS. Padrões ventilatórios na espirometria em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2009 Sep;35(9):854–9.
3. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med*. 1998;19(3):423–41.
4. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S – 39S.
5. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in sinonasal mucosa of patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Aug;134(8):825–31.
6. Mak GK, Henig NR. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001 Aug;21(1):51–63.
7. Umetsu DT, Moss RB, King V V, Lewiston NJ. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1077–8.
8. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros*. European Cystic Fibrosis Society; 2009. p. S10–4.
9. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Prades E, Roca J, et al. United airways: the impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectatic patient's quality of life. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1524–9.
10. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009 Oct;34(5):447–54.
11. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2005;19(1):91–6.
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012 Mar;50(S23):1–298.
13. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz J a., Kennedy DW, Duncavage J a., Hoffman SR, et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1997;117(4):372–9.

14. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *J Dis Child*. 1958 Jul;96(1):6–15.
15. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3):s35–40.
16. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(4):555–61.
17. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *Eur Radiol*. 2003 Jun;13(6):1451–60.
18. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta radiol*. 2001;42(5):482–93.
19. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. Jan;33(4):397–406.
20. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3):2–81.
21. Kosugi EM, Chen VG, da Fonseca VM, Cursino MM, Mendes Neto JA, Gregorio LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(5):663–9.
22. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho K-S, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope*. 2014 Oct;124(10):2216–23.
23. Freitas MR de, Vasconcelos DN, Freitas AE de HA, Maia Filho JH, Castro e Silva C de. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(4):480–6.
24. Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996 Feb;29(1):193–205.
25. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000 Jan;67(2):117–33.
26. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1308–13.

27. Rosenstein BJ. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Lancet*. 1994;343(8900):746–7.
28. Do BAJ, Lands LC, Saint-Martin C, Mascarella MA, Manoukian JJ, Daniel SJ, et al. Effect of the F508del genotype on outcomes of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Jul;78(7):1133–7.
29. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003 Apr;28(2):125–32.
30. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5 Pt 1):1412–6.
31. Ho LP, Samways JM, Porteous DJ, Dorin JR, Carothers A, Greening AP, et al. Correlation between nasal potential difference measurements, genotype and clinical condition in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2018–22.
32. Chen Y, Dales R, Lin M. The Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope*. 2003 Jul;113(7):1199–205.
33. Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital Health Stat* 10. 2012 Jan;(252):1–207.
34. King V V. Upper respiratory disease, sinusitis, and polyposis. *Clin Rev Allergy*. 1991;9(1-2):143–57.
35. Silva Filho LVR da, Ferreira F de A, Reis FJC, Britto MCA de, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):495–512.
36. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009 Jun;64(6):535–40.
37. Taylor RF, Morgan DW, Nicholson PS, Mackay IS, Hodson ME, Pitt TL. Extrapulmonary sites of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1992 Jun;47(6):426–8.
38. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. 2008.
39. Brihaye P, Clement P a R, Dabb I, Desprechin B. Pathological-Changes of the Lateral Nasal Wall in Patients with Cystic-Fibrosis (Mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;28(2-3):141–7.

40. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol.* 2000 Dec;30(6):481–9.
41. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstrom A-C, Stierna P, Hjelte L. Nasal Polyps in Cystic Fibrosis : Clinical Endoscopic Study With Nasal Lavage Fluid Analysis. *Chest.* 2002 Jan 1;121(1):40–7.
42. Duvoisin B, Schnyder P. Do abnormalities of the frontonasal duct cause frontal sinusitis? A CT study in 198 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(6):1295–8.
43. April MM, Tunkel DE, DeCelie-Germana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis. *Am J Rhinol.* 1995;9(5):277–80.
44. Ledesma-Medina J, Osman MZ, Girdany BR. Abnormal paranasal sinuses in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Radiological findings. *Pediatr Radiol.* 1980 Feb;9(2):61–4.
45. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta radiol.* 2002 Jan;43(1):21–8.
46. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodriguez FJ. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):394–9.
47. Yildirim N, Sone M, Mutlu C, Schachern PA, Paparella MM, Le CT. Histopathologic features of the temporal bone in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(1):75–8.
48. Seifert CM, Harvey R, Mathews JW, Meyer T a., Ahn C, Woodworth B, et al. Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis. *Rhinology.* 2010 Jun;48(2):233–8.
49. Nishioka GJ, Barbero GJ, König P, Parsons DS, Cook PR, Davis WE. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Oct;113(4):440–5.
50. Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belgica.* 1997 Jan;51(4):323–37.
51. April MM, Tunkel DE, DeCelie-Germana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis. *Am J Rhinol.* 1995;9(5):277–80.
52. Savastano V, Bertin S, Vittori T, Tripodi C, Magliulo G. Evaluation of chronic rhinosinusitis management using the SNOT-22 in adult cystic fibrosis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014 Jan;18(14):1985–9.

53. Penteado H, Gobbo DC, Jovino J, Carlos J, Lima B. Comparação entre Tomografia Computadorizada e Endoscopia Nasal no Diagnóstico de Rinossinusite Crônica. *Intl Arch Otorhinolaryngol*. 2007;11(4):402–5.
54. Nassar Filho J, Anselmo-Lima WT, Santos AC. Participação das Variações Anatômicas do Complexo Ostiomeatal na Gênese da Rinossinusite Crônica, Analisadas por Tomografia Computadorizada. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2001;67(4):489–95.
55. Stewart MG, Johnson RF. Chronic sinusitis: symptoms versus CT scan findings. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(1):27–9.
56. Araújo Neto SA de, Martins P de SL, Souza AS, Baracat ECE, Nanni L. O papel das variantes anatômicas do complexo ostiomeatal na rinossinusite crônica. *Radiol Bras*. 2006;39(3):227–32.
57. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? *Clin Otolaryngol*. 2006 Apr;31(2):103–9.
58. Thamboo A, Santos RCD, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK. Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study. *JAMA Otolaryngol - head neck Surg*. 2014 Oct;140(10):934–9.
59. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49(4):420–8.



**Table 1 – General characteristics of cystic fibrosis patients.**

Variable	Total (n=91)	Group 1 (n=27)	Group 2 (n=43)	Group 3 (n=21)	<i>p</i>
Sex, n (%)					
Male	41 (45.1)	13 (48.1)	22 (51.2)	6 (28.6)	0.217
Female	50 (54.9)	14 (51.9)	21 (48.8)	15 (71.4)	
Age in years, mean (SD)	25.71 (8.13)	22.62 (6.5)	25.53 (6.89)	30.05 (10.51)	0.006
Race, n (%)					
Caucasian	79 (86.8)	24 (88.9)	37 (86)	18 (85.7)	0.93
Non-caucasian	12 (13.2)	3 (11.1)	6 (14)	3 (14.3)	
Mutation, n (%)					
Delta F508 homozygosis	23 (25.3)	9 (33.3)	10 (23.2)	4 (19)	0.208
Delta F508 heterozygosis	39 (42.9)	9 (33.3)	23 (53.6)	7 (33.3)	
Non-identified/Other mutations	29 (31.9)	9 (33.3)	10 (23.2)	10 (47.7)	
Age in years of CF diagnosis, median (IR)	5 (15.75)	2,33 (10.5)	5 (15.5)	12 (28.96)	0.035

Group 1 = SNOT-22 ≤ 10; Group 2 = 11 ≤ SNOT-22 ≤ 29; Group 3 = SNOT-22 ≥ 30.

IR = interquartile range; SD = standard deviation; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22

Chi-square test; Kruskal-Wallis test

**Table 2 – Clinical and functional characteristics of cystic fibrosis patients.**

Variable	Total (n=91)	Group 1 (n=27)	Group 2 (n=43)	Group 3 (n=21)	<i>p</i>
BMI, mean (SD)	21.08 (3.4)	21.3 (3.8)	20.8 (3.3)	21.5 (3.1)	0.69
SK score, median (IR)	70 (20)	70 (25)	70 (20)	65 (20)	0.475
Clubbing, n (%)	57 (62.6)	18 (66.7)	26 (60.5)	13 (62)	0.87
Pancreatic insufficiency, n (%)	67 (73.6)	19 (70.4)	35 (81.4)	13 (62)	0.227
Diabetes mellitus, n (%)	17 (18.7)	4 (14.8)	7 (16.3)	6 (28.6)	0.41
Hepatic score alteration, n (%)	34 (37.4)	13 (48.1)	13 (30.2)	8 (38.1)	0.32
Meconium ileus, n (%)	8 (8.8)	5 (18.5)	3 (7)	0	0.068
Sputum bacteriology					
<i>S. aureus</i> , n (%)	58 (63,7)	18 (66,7)	30 (69,8)	10 (47,6)	0.171
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	50 (54,9)	12 (44,4)	24 (55,8)	14 (66,7)	0.167
<i>B. cepacia</i> , n (%)	12 (13,2)	4 (14,8)	7 (16,3)	1 (0,05)	0.424
Spirometry					
FEV <sub>1</sub> % predicted, mean (SD)	60,4 (28,6)	69,2 (31,9)	57,3 (26,8)	55,5 (26,1)	0.176
FVC% predicted, mean (SD)	73,8 (26,6)	80,1 (28,4)	72,1 (24,2)	68,9 (28,3)	0.305
Hospital admission/year, median (IR)	0 (0)	0 (1)	0 (1)	1 (3)	0.067

Group 1 = SNOT-22 ≤ 10; Group 2 = 11 ≤ SNOT-22 ≤ 29; Group 3 = SNOT-22 ≥ 30.

IR = interquartile range; SD = standard deviation; BMI = body mass index; SK = Shwachman-Kulczycki; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity

Chi-square test; Kruskal-Wallis test; ANOVA

**Table 3 –ENT evaluation characteristics of cystic fibrosis patients.**

Variable	Total (n=91)	Group 1 (n=27)	Group 2 (n=43)	Group 3 (n=21)	<i>p</i>
Nasal obstruction, n (%)	51 (56)	13 (48.1)	23 (53.3)	15 (71.4)	0.245
Rhinorrhea, n (%)	61 (67)	14 (51.9)	30 (69.8)	17 (81)	0.091
Headache, n (%)	43 (47.2)	7 (25.9)	20 (46.5)	16 (76.2)	0.002
Post-nasal drip, n (%)	55 (60.4)	8 (29.6)	29 (67.4)	18 (85.7)	<0.01
Smell dysfunction, n (%)	35 (38.5)	4 (14.8)	17 (39.5)	14 (66.7)	0.001
Rhinosinusitis diagnosis					
Clinical, n (%)	64 (70.3)	13 (48.1)	32 (74.4)	19 (90.5)	0.005
Endoscopic, n (%)	57 (62.6)	17 (63)	28 (65.1)	12 (57.1)	0.748
Tomographic, n (%)	77 (84.6)	22 (81.5)	37 (86)	18 (85.7)	0.44
FESS, n (%)	17 (18.7)	3 (11.1)	7 (16.3)	7 (33.3)	0.126
Rhinitis symptoms, n (%)	46 (50.5)	8 (29.6)	23 (53.5)	15 (71.4)	0.014
Lund-Kennedy score, median (IR)	2 (6)	2 (5)	2 (6)	2 (7)	0.288
Nasal polyposis, n (%)	25 (28.1)	5 (18.5)	14 (32.5)	6 (28.6)	0.453
Intranasal corticosteroids, n (%)	31 (34.1)	8 (29.6)	14 (32.5)	9 (42.8)	0.606
Family history of CRS, n (%)	27 (29.7)	10 (37)	12 (27.9)	5 (23.8)	0.574
RS last year, n (%)	19 (20.9)	5 (18.5)	7 (16.3)	7 (33.3)	0.271
SNOT-22 score					
Sinonasal domain, median (IR)	11 (10)	5 (4)	11 (6)	23 (10)	
Quality of life domain, median (IR)	6 (9)	1 (3)	6 (8)	23 (14)	
Total score, median (IR)	18 (20)	7 (4)	19 (10)	42 (19)	

Group 1 = SNOT-22 ≤ 10; Group 2 = 11 ≤ SNOT-22 ≤ 29; Group 3 = SNOT-22 ≥ 30.

IR = interquartile range; SD = standard deviation; FESS = functional endoscopic sinus surgery;

CRS = chronic rhinosinusitis; RS = rhinosinusitis; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22

Chi-square test; Kruskal-Wallis test

**Table 4 – Paranasal sinus CT findings in cystic fibrosis patients.**

Variable	Total (n=85)	Group 1 (n=26)	Group 2 (n=40)	Group 3 (n=19)	<i>p</i>
Frontal sinus aplasia/hypoplasia, n (%)	58 (68.2)	17 (65.3)	30 (75)	11 (57.8)	0.391
Sphenoid sinus aplasia/hypoplasia, n (%)	72 (84.7)	22 (84.6)	36 (90)	14 (73.6)	0.266
Maxillary sinus aplasia/hypoplasia, n (%)	12 (14.1)	3 (11.5)	6 (15)	3 (15.7)	0.899
Ethmoid sinus alteration, n (%)	67 (78.8)	18 (69.2)	35 (87.5)	14 (73.6)	0.171
Absence of pneumatization variants, n (%)	44 (51.7)	8 (30.7)	26 (65)	10 (52.6)	0.035
Medial bulging of LNW, n (%)	42 (49.4)	13 (50)	24 (60)	5 (26.3)	0.076
Advanced ethmomaxillary disease, n (%)	21 (24.7)	7 (26.9)	9 (22.5)	5 (26.3)	0.905
Sphenoethmoid recess inflammatory pattern, n (%)	48 (56.4)	17 (65.3)	22 (55)	9 (47.3)	0.469
Lund-MacKay score, median (IR)	14 (9.5)	13.5 (14)	14 (7)	12 (14)	0.879

Group 1 = SNOT-22 ≤ 10; Group 2 = 11 ≤ SNOT-22 ≤ 29; Group 3 = SNOT-22 ≥ 30.

IR = interquartile range; LNW = lateral nasal wall; CT = computed tomography; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22

Chi-square test; Kruskal-Wallis test

**Table 5. Simple and multiple linear regression models analysis for SNOT-22.**

SNOT-22 domain	Simple regression	$\beta$ (95% CI)	Multiple regression	$\beta$ (95% CI)	Adjusted R <sup>2</sup>
Sinonasal symptoms	Age (years)	0.397 (0.215; 0.58)***	Age (years)	0.415 (0.234; 0.595)***	0.281
	Sex	-3.9 (-7.056; -0.743)**	Sex	-3.371 (-6.401; -0.341)**	
	Age of CF diagnosis (years)	0.187 (0.059; 0.316)***	<i>P. aeruginosa</i>	2.743 (-0.294; 5.78)**	
	Meconium ileus	-6.22 (-11.799; -0.641)**			
	Lung surgery	5.591 (0.538; 10.645)**			
	<i>P. aeruginosa</i>	3.946 (0.625; 7.267)**			
Quality of life	Age (years)	0.385 (0.151; 0.618)***	Smell dysfunction	6.073 (1.861; 10.286)***	0.225
	Age of CF diagnosis (years)	0.232 (0.074; 0.391)***	Medial bulging LNW	-4.374 (-8.671; -0.077)**	
	Headache	5.609 (1.781; 9.436)***			
	Post-nasal drip	5.12 (1.175; 9.065)**			
	Smell dysfunction	6.318 (2.428; 10.207)***			
	Medial bulging LNW	-4.786 (-8.644; -0.927)**			
	FESS	5.265 (0.255; 10.275)**			
Total score	Age (years)	0.782 (0.417; 1.147)***	Age (years)	0.585 (0.186; 0.983)**	0.162
	Age of CF diagnosis (years)	0.419 (0.166; 0.673)***	<i>P. aeruginosa</i>	6.34 (-0.036; 12.717)**	
	Meconium ileus	-12.643 (-23.778; -1.508)**			
	Medial bulging LNW	-6.476 (-12.642; -0.311)**			
	<i>P. aeruginosa</i>	6.625 (-0.259; 13.508)*			
	Rhinitis symptoms	10.212 (4.095; 16.329)***			
	FESS	10.061 (2.018; 18.105)**			
	CRS clinical diagnosis	12.322 (5.716; 18.928)***			

\*  $p < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$ . SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test-22, CI = confidence interval, CF = cystic fibrosis, CRS = chronic rhinosinusitis, LNW = lateral nasal wall, FESS = functional endoscopic sinus surgery

## 6 CONCLUSÃO

Conforme a revisão de literatura realizada para o presente trabalho, o acometimento nasossinusal é muito comum em crianças e adultos com FC. A fisiopatologia da FC predispõe a mucosa nasossinusal à inflamação crônica e às infecções recorrentes por estase de muco e alterações anatômicas que diminuem a aeração sinusal. A existência de pólipos nasais não eosinofílicos, presença de bactérias incomuns ou achados radiológicos específicos podem sugerir o diagnóstico de FC, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais ou pulmonares, principalmente na população adulta.

A RSC com polipose nasal desfavorece a função de filtração das vias aéreas superiores, contribuindo para que esta seja um hospedeiro de patógenos, tais como a *P. aeruginosa*. Essa bactéria tem influência na piora da função pulmonar, estando relacionada a má evolução do quadro clínico do paciente após o transplante pulmonar.

Muitas vezes o diagnóstico da rinosinusite é controverso, principalmente na população com FC, já que muitos pacientes tendem a subestimar suas queixas das vias aéreas superiores. Frequentemente, o diagnóstico de rinosinusite é firmado com base nos achados radiológicos. A revisão dos estudos tomográficos nos pacientes com FC para o presente trabalho revelou que alterações dos seios esfenoidais e frontais são muito prevalentes nestes pacientes. A medialização da parede nasal lateral é um achado muito relatado e considerado até patognomônico de FC. Entretanto, muitos destes achados não são considerados sinais de sinusopatia inflamatória ativa e nem critérios para o diagnóstico de rinosinusite.

No trabalho original realizado com os pacientes do presente estudo, detectou-se um alta prevalência de alterações tomográficas. Se considerado o critério tomográfico para diagnosticar rinosinusite, a maioria dos pacientes teria firmado este diagnóstico, apesar do relato de poucos sintomas nasossinusais no questionário SNOT-22. A aplasia ou hipoplasia do seio esfenoidal foi a alteração tomográfica mais encontrada no estudo. Os pacientes que faziam parte do grupo com maior pontuação no SNOT-22 tinham uma idade média mais elevada e uma idade de diagnóstico mais tardio da FC. Na análise de regressão múltipla do

escore total do SNOT-22, os dados mostraram que pacientes com mais idade e portadores da bactéria *P. aeruginosa* estavam associados a uma maior pontuação no questionário.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos estudos são necessários para confirmar e aprofundar o significado dos achados deste estudo. O presente trabalho constatou que existe uma escassez de estudos na área otorrinolaringológica em pacientes adultos com FC. Como o aumento da sobrevida nesta população é um fato mais recente das últimas duas décadas, a maioria dos estudos abordam a população adulta juntamente com a pediátrica. Entretanto é conhecido que as características nasossinusais diferem bastante entre a os adultos e crianças. Isso torna relevante a abordagem específica de cada faixa etária para melhor elucidação dos aspectos clínicos da sinusopatia na FC.

Na avaliação prática, a principal questão se direciona no adequado diagnóstico de rinosinusite e na correta interpretação dos achados. Como alterações tomográficas sinusais são muito frequentes na FC, um diagnóstico de rinosinusite pode ser realizado de forma inadequada, principalmente se não houver uma avaliação crítica do quadro clínico do paciente. O fato que dificulta essa questão é de que muitas vezes as poucas queixas nasossinusais não condizem com as extensas alterações tomográficas, e vice-versa.

Um diagnóstico correto do quadro sinusal se torna crucial principalmente quando condutas cirúrgicas, como a CENS, são consideradas. A CENS tem um papel importante quando o tratamento conservador não resolve os sintomas e quando a doença nasossinusal está ligada à deterioração do quadro pulmonar. Entretanto, a dificuldade maior encontrada é saber quais pacientes realmente se beneficiariam da cirurgia, já que tanto a ausência de sintomas não descarta a rinosinusite e as inúmeras alterações tomográficas não são sinônimos de inflamação ativa. Vários autores tem defendido a CENS como uma conduta rotineira

pré-transplante, mas há trabalhos que mostram que não há benefícios em muitos casos.

Paulatinamente, novos tipos de tratamento na FC têm surgido para a melhora do quadro pulmonar. Um exemplo são os moduladores da proteína CFTR, que tentam resgatar a atividade desta proteína, mostrando uma boa resposta na função pulmonar em grupos selecionados de pacientes com determinadas mutações. Uma adequada compreensão da rinossinusite na FC possibilitaria o uso dessas inovadoras terapias para a melhora das vias aéreas superiores, considerando a teoria da via aérea única – havendo reposta na árvore traqueobrônquica, poderia haver uma resposta na mucosa nasossinusal. Neste sentido, estudos que abordem especificamente a população adulta com FC e suas manifestações nasossinusais são necessárias, com o intuito de diferenciar as “verdadeiras” rinossinusites das alterações tomográficas sem repercussão clínica.



## APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

### REGISTRO BASAL

Dados Demográficos	Data:
--------------------	-------

Nome:

Registro HCPA:

Sexo: ( ) M / ( ) F

Data de nascimento:

Cor: ( ) B / ( ) N / ( ) P / ( ) A / ( )

outra

Telefone:

Celular:

E-mail:

História da Doença
--------------------

Idade da 1ª internação:

1º sintomas:

Diagnóstico:

Nº irmãos:

Irmãos FC:

Parentes FC:

Íleo meconial: ( ) Sim ( ) Não

Prolapso retal: ( ) Sim ( ) Não

Obstrução intestinal: ( ) Sim ( ) Não

Insuf. Pancreática: ( ) Sim ( ) Não

Baqueteamento digital: ( ) Sim ( ) Não

RSC familiar 1º grau: ( ) Sim ( ) Não

Na:

Na:

Mutação 1:

Cl:

Cl:

Mutação 2:

### REGISTRO EVOLUTIVO CLÍNICO

Clínica	Data:
---------	-------

Peso:

Altura:

IMC:

Escore de Schwachman:

Escore hepático:

Comorbidades:

Cirurgias prévias:

Medicações em uso:

ATB em uso:

Spray nasal – qual e desde quando:

Número de internações no último ano:

Uso de quais ATB:

Número de exacerbações ambulatoriais no último ano:

Uso de quais ATB:

Número de internações 6 meses após avaliação:

Uso de quais ATB:

Número de exacerbações ambulatoriais 6 meses após avaliação:

Uso de quais ATB:

<b>Microbiologia do escarro</b>
---------------------------------

**Bacteriologia até 12 meses prévia a avaliação:**

**Data:**

*H. influenzae*: ( ) Sim ( ) Não

*P. aeruginosa* não-mucóide: ( ) Sim ( ) Não

*S. aureus*: ( ) Sim ( ) Não

*P. aeruginosa* mucóide: ( ) Sim ( ) Não

Micobactéria não-TBC: ( ) Sim ( ) Não

*Aspergillus*: ( ) Sim ( ) Não

*B. cepacia*: ( ) Sim ( ) Não

Outros: ( ) Sim ( ) Não

**Bacteriologia até 12 meses após a avaliação:**

**Data:**

*H. influenzae*: ( ) Sim ( ) Não

*P. aeruginosa* não-mucóide: ( ) Sim ( ) Não

*S. aureus*: ( ) Sim ( ) Não

*P. aeruginosa* mucóide: ( ) Sim ( ) Não

Micobactéria não-TBC: ( ) Sim ( ) Não

*Aspergillus*: ( ) Sim ( ) Não

*B. cepacia*: ( ) Sim ( ) Não

Outros: ( ) Sim ( ) Não

**REGISTRO EVOLUTIVO COMPLEMENTAR**

<b>Função Pulmonar</b>
------------------------

**Espirometria até 12 meses prévia a avaliação:****Data:**

CVF: CVF%: VEF1/CVF: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_%

VEF1: VEF1%: % melhora VEF1 pós BD:

Conclusão:

**Teste da caminhada 6 min:****Data:**

Distância (metros): Borg repouso: Borg esforço:

FC máx.: SatO2mín:

**Espirometria 6 meses após a avaliação:****Data:**

CVF: CVF%: VEF1/CVF: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_%

VEF1: VEF1%: % melhora VEF1 pós BD:

Conclusão:

**Imagem****TC Seios da Face (Escore Lund-MacKay):****Data:**

Maxilar D (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Maxilar E (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Frontal D (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Frontal E (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Esfenoidal D (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Esfenoidal E (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Etmoide ant D (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Etmoide ant E (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Etmoide post D (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Etmoide post E (0) sem alteração (1) opacif. parcial (2) opacif. total

Complexo ostiomeatal D: (0) Não obstruído (2) Obstruído

Complexo ostiomeatal E: (0) Não obstruído (2) Obstruído

Escore: \_\_\_\_\_

**TC Seios da Face (Alterações anatômicas):**

## Seio Frontal:

Direito:      ( ) Aplasia              ( ) Hipoplasia              ( ) Normal  
 Esquerdo:    ( ) Aplasia              ( ) Hipoplasia              ( ) Normal  
 Alteração:    ( ) Unilateral            ( ) Bilateral              ( ) Normal

## Seio Esfenoidal:

Direito:      ( ) Aplasia              ( ) Hipoplasia              ( ) Normal  
 Esquerdo:    ( ) Aplasia              ( ) Hipoplasia              ( ) Normal  
 Alteração:    ( ) Unilateral            ( ) Bilateral              ( ) Normal

## Seio Maxilar:

Direito:      ( ) Aplasia              ( ) Hipoplasia              ( ) Normal  
 Esquerdo:    ( ) Aplasia              ( ) Hipoplasia              ( ) Normal  
 Alteração:    ( ) Unilateral            ( ) Bilateral              ( ) Normal

## Seio Etmoidal:

Alteração:    ( ) Unilateral            ( ) Bilateral              ( ) Normal

## Variantes de Pneumatização:

( ) Sim              ( ) Não  
*Agger nasi:*              ( ) Sim              ( ) Não  
 Células de Haller:              ( ) Sim              ( ) Não  
 Concha bolhosa:              ( ) Sim              ( ) Não  
 Pneumatização do osso nasal:              ( ) Sim              ( ) Não  
 Pneumatização da *crista galli*:              ( ) Sim              ( ) Não

Pneumatização do clinóide anterior:              ( ) Sim              ( ) Não

Pneumatização do processo pterigoide do osso esfenoidal: ( ) Sim ( ) Não

## Medialização da Parede Nasal Lateral:

Direto:      ( ) Sim              ( ) Não  
 Esquerdo:    ( ) Sim              ( ) Não

## Doença Maxilo-Etmoidal Avançada:

Direto:      ( ) Sim              ( ) Não  
 Esquerdo:    ( ) Sim              ( ) Não

## Padrão Inflamatório do Recesso Esfenoetmoidal:

Direto:      ( ) Sim              ( ) Não  
 Esquerdo:    ( ) Sim              ( ) Não

<b>Anamnese Otorrinolaringológica</b>	<b>Data:</b>
---------------------------------------	--------------

**Nº de episódios de faringoamigdalite com uso de ATB no último ano:**

**Sintomas Nasais:**

Obstrução: ( ) Sim ( ) Não

Rinorréia: ( ) Sim ( ) Não

Tipo: ( ) Aquosa ( ) Mucóide ( ) Purulenta

Prurido: ( ) Sim ( ) Não

Espirros ( ) Sim ( ) Não

Epistaxe: ( ) Sim ( ) Não

Roncos/apnéia: ( ) Sim ( ) Não

Gotejamento pós-nasal: ( ) Sim ( ) Não

Cefaléia: ( ) Sim ( ) Não

Alteração do olfato: ( ) Sim ( ) Não

Nº de episódios de RS com uso de ATB no último ano:

**Sintomas Otológicos:**

Hipoacusia: ( ) Sim ( ) Não

Otorréia: ( ) Sim ( ) Não

Tipo: ( ) Serosa ( ) Mucóide ( ) Purulenta ( ) Sanguinolenta

Otalgia: ( ) Sim ( ) Não

Zumbido: ( ) Sim ( ) Não

Vertigem/Tontura: ( ) Sim ( ) Não

Plenitude aural: ( ) Sim ( ) Não

Nº de episódios de OM no último ano com uso de ATB no último ano:

**Cirurgias Vias Aéreas Superiores:** ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual?

( ) Septoplastia ( ) Turbinectomia ( ) CENS por RSC ( ) Mucocele ( ) Epistaxe

( ) Adenoidectomia ( ) Amidalectomia ( ) Tubo de Ventilação ( ) Timpanoplastia

( ) Timpanomastoidectomia ( ) Outras:

<b>Exame Físico</b>	<b>Data:</b>
---------------------	--------------

### Endoscopia Nasal

Escore de Lund-Kennedy:

FND: Pólipo	(0) ausente	(1) meato médio	(2) cavidade nasal
Edema	(0) ausente	(1) leve/moderado	(2) degeneração polipoide
Secreção	(0) ausente	(1) hialina	(2) espessa/mucopurulenta
FNE: Pólipo	(0) ausente	(1) meato médio	(2) cavidade nasal
Edema	(0) ausente	(1) leve/moderado	(2) degeneração polipoide
Secreção	(0) ausente	(1) hialina	(2) espessa/mucopurulenta

Total: \_\_\_\_\_

Cornetos inferiores: ( ) Eutróficos ( ) Hipertróficos ( ) Degenerados ( ) Ausentes

Ausentes

Coloração: ( ) róseo ( ) Pálido ( ) Hiperemiado

Desvio septal: FND: ( ) Obstrutivo ( ) Não-obstrutivo ( ) Ausente

Área: 1 – 2 – 3 – 4

FNE: ( ) Obstrutivo ( ) Não-obstrutivo ( ) Ausente

Área: 1 – 2 – 3 – 4

Adenoide: ( ) Obstrutivo ( ) Não-obstrutivo ( ) Ausente

### Oroscopia

( ) Grau 0 ( ) Grau 1 ( ) Grau 2 ( ) Grau 3 ( ) Grau 4

### Otoscopia

OD: ( ) Normal ( ) Efusão ( ) Perfuração central ( ) Perfuração marginal

( ) Retração difusa ( ) Retração atical/QPS ( ) Timpanosclerose ( ) Colesteatoma

OE: ( ) Normal ( ) Efusão ( ) Perfuração central ( ) Perfuração marginal

( ) Retração difusa ( ) Retração atical/QPS ( ) Timpanosclerose ( ) Colesteatoma

**Acumetria**

VAD = VAE       VAD > VAE       VAD < VAE

OD: Rinne:  positivo       negativo

OE: Rinne:  positivo       negativo

Weber:  Indiferente       Lateraliza para D       Lateraliza para E

## **APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (MAIORES DE 18 ANOS)**

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Características clínicas do acometimento das vias áreas superiores, correlação genótipo-fenotípica e qualidade de vida em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística típica e atípica”, de responsabilidade do pesquisador Paulo de Tarso Roth Dalcin.

O comprometimento do nariz e dos seios da face é uma das principais manifestações otorrinolaringológicas da fibrose cística. Na literatura, é descrita a alta ocorrência de sinusite crônica nos pacientes com fibrose cística. Acredita-se que o comprometimento nasal e dos seios da face possa colaborar com o quadro de infecções do pulmão, como traqueobronquites e pneumonias. Gotejamento pós-nasal tem sido considerado uma das principais causas das infecções de vias áreas inferiores. É importante o tratamento deste quadro, já que respiração adequada faz parte de uma melhor qualidade de vida. Portanto, pela elevada probabilidade de as vias aéreas superiores estarem acometidas pela fibrose cística, é indicado o acompanhamento médico otorrinolaringológico para um melhor manejo da doença.

Durante o acompanhamento, poderemos avaliar o quadro nasal e dos seios da face, possibilitando um acompanhamento de rotina para detecção de problemas das vias aéreas superiores. Isto possibilitará um melhor manejo no tratamento dos sintomas nasais e dos seios da face, sendo de importância pela relação deste quadro com as infecções pulmonares. O acompanhamento otorrinolaringológico consistirá em 2 a 3 consultas anuais, conforme a necessidade clínica, não havendo necessidade de comparecimentos extras ao acompanhamento de rotina. Durante a consulta com duração de 30 min, haverá a avaliação clínica, o preenchimento de um questionário de qualidade de vida e exame físico otorrinolaringológico de rotina, incluindo o exame de endoscopia nasal. Durante este exame, poderá haver um pequeno desconforto nasal, que poderá ser aliviado com o uso de anestésicos tópicos nasais usados rotineiramente nas consultas.

Esta pesquisa tem por objetivo estudar as doenças nasais e dos seios da face nos pacientes atendidos pela Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose



Cística do HCPA, estabelecendo associações com (a) as características clínicas da doença, (b) exame otorrinolaringológico completo, incluindo endoscopia nasal, (c) tomografia de seios da face sem contraste e (d) qualidade de vida. Portanto, estamos convidando você (paciente) a participar deste estudo.

Durante a consulta, na Zona 13 ou 19 do HCPA, você receberá o convite para participação na pesquisa, devendo assinar esse consentimento, após esclarecimento adequado. Você terá a garantia de esclarecimentos sobre o estudo antes, durante e após a assinatura deste termo. Este consentimento foi elaborado em 2 vias, sendo uma de posse para o pesquisador e uma para o participante do estudo.

**Será garantida a confidencialidade no estudo, isto é, o sigilo dos dados de identificação do paciente. Será divulgado apenas o conjunto de resultados do grupo de pacientes estudados.**

Fica reservado a você o direito de, a qualquer momento, retirar-se da pesquisa sem comprometer o acompanhamento com a equipe.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

Nome do paciente:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Nome do pesquisador:

**Pesquisador responsável:** Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Serviço de Pneumologia do HCPA, 2º pavimento, sala 2350

Fones: (51) 2101-8241 ou (51) 9964-6612

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: (51) 3359-8304

## **APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (MENORES DE 18 ANOS)**

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Características clínicas do acometimento das vias áreas superiores, correlação genótipo-fenotípica e qualidade de vida em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística típica e atípica”, de responsabilidade do pesquisador Paulo de Tarso Roth Dalcin.

O comprometimento do nariz e dos seios da face é uma das principais manifestações otorrinolaringológicas da fibrose cística. Na literatura, é descrita a alta ocorrência de sinusite crônica nos pacientes com fibrose cística. Acredita-se que o comprometimento nasal e dos seios da face possa colaborar com o quadro de infecções do pulmão, como traqueobronquites e pneumonias. Gotejamento pós-nasal tem sido considerado uma das principais causas das infecções de vias áreas inferiores. É importante o tratamento deste quadro, já que respiração adequada faz parte de uma melhor qualidade de vida. Portanto, pela elevada probabilidade de as vias aéreas superiores estarem acometidas pela fibrose cística, é indicado o acompanhamento médico otorrinolaringológico para um melhor manejo da doença.

Durante o acompanhamento, poderemos avaliar o quadro nasal e dos seios da face, possibilitando um acompanhamento de rotina para detecção de problemas das vias aéreas superiores. Isto possibilitará um melhor manejo no tratamento dos sintomas nasais e dos seios da face, sendo de importância pela relação deste quadro com as infecções pulmonares. O acompanhamento otorrinolaringológico consistirá em 2 a 3 consultas anuais, conforme a necessidade clínica, não havendo necessidade de comparecimentos extras ao acompanhamento de rotina. Durante a consulta com duração de 30 min, haverá a avaliação clínica, o preenchimento de um questionário de qualidade de vida e exame físico otorrinolaringológico de rotina, incluindo o exame de endoscopia nasal. Durante este exame, poderá haver um pequeno desconforto nasal, que poderá ser aliviado com o uso de anestésicos tópicos nasais usados rotineiramente nas consultas.

Esta pesquisa tem por objetivo estudar as doenças nasais e dos seios da face nos pacientes atendidos pela Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose

Cística do HCPA, estabelecendo associações com (a) as características clínicas da doença, (b) exame otorrinolaringológico completo, incluindo endoscopia nasal, (c) tomografia de seios da face sem contraste e (d) qualidade de vida. Portanto, estamos convidando você (paciente) a participar deste estudo.

Durante a consulta, na Zona 13 ou 19 do HCPA, você receberá o convite para participação na pesquisa, devendo assinar esse consentimento, após esclarecimento adequado. Você terá a garantia de esclarecimentos sobre o estudo antes, durante e após a assinatura deste termo. Este consentimento foi elaborado em 2 vias, sendo uma de posse para o pesquisador e uma para o participante do estudo.

**Será garantida a confidencialidade no estudo, isto é, o sigilo dos dados de identificação do paciente. Será divulgado apenas o conjunto de resultados do grupo de pacientes estudados.**

Fica reservado a você o direito de, a qualquer momento, retirar-se da pesquisa sem comprometer o acompanhamento com a equipe.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

Nome:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

Nome:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Nome:

**Pesquisador responsável:** Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Serviço de Pneumologia do HCPA, 2º pavimento, sala 2350

Fones: (51) 2101-8241 ou (51) 9964-6612

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: (51) 3359-8304

## ANEXO 1 - ESCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN-KULCZYCKI

Pontuação	Atividade Geral	Achados Radiológicos
25	Atividade normal plena; joga bola; vai a escola regularmente	campos pulmonares limpos
20	falta resistência e cansa ao final do dia; boa frequência escolar	mínimas marcas de acentuação broncovascular; enfisema primário
15	descansa voluntariamente durante o dia; cansa facilmente após exercício; frequência escolar satisfatória	enfisema leve; sinais de atelectasias; marcas de aumento broncovascular
10	professor particular; repousa muito; dispnéia após caminhada curta;	enfisema moderado; áreas de atelectasias difusas com áreas de infecção sobrepostas; bronquiectasias mínimas
05	ortopnéia; confinado a cama ou cadeira	extensivas alterações com fenômeno pulmonar obstrutivo e infecção; atelectasias lobares e bronquiectasias

Pontuação	Nutrição	Exame Físico
25	mantém peso e altura próximo do percentil 25; bom tônus e massamuscular; fezes bem formadas- quase normais	normal: s/ tosse; FC e FR normais; pulmões limpos; boa postura
20	peso e altura aproximadamente no percentil de 15 a 20; fezes levemente anormais; tônus e massa muscular tônus e massa muscular satisfatórios	Tosse rara ou "pigarro"; FC e FR normais no repouso; mínimo enfisema; pulmões limpos; s/ baqueteamento
15	peso e altura acima do percentil 3; fezes usualmente anormais, volumosas e pobremente formadas; tônus pobre e massa muscular reduzida; pouca distensão abdominal (se tiver)	tosse ocasional (ao levantar pela manhã); FR levemente elevada; enfisema suave; MV rude; roncos localizados raramente; baqueteamento precoce
10	peso e altura abaixo do percentil 3; fezes pouco formadas, volumosas, ofensivamente gordurosas; músculo fraco e massa reduzida; distensão abdominal suave/ moderada	tosse freqüente, usualmente produtiva; retração torácica; enfisema moderado; deformidade torácica; roncos usualmente presentes; baqueteamento 2/3
05	marcada má-nutrição; protuberância abdominal abundante; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente	Tosse grave paroxística, taquipnéia e taquicardia; alteração pulmonar extensa; sinais de falência cardíaca direita; 3/4 baqueteamento

Classificação	Pontos
grave	< 40
moderado	55 - 41
leve	70 - 56
bom	85 - 71
excelente	100 - 86

(Quadros elaborados a partir do artigo original de Shwachman, 1958)

Fonte: retirado de Santos *et al.*<sup>85</sup>

## ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO SNOT-22 VERSÃO EM LÍNGUA PORTUGUESA

### Quadro 1. Versão em Língua Portuguesa do SNOT-22.

#### QUESTIONÁRIO SNOT-22 (Português-BR)

Abaixo, você encontrará uma lista de sintomas e problemas sociais/emocionais que afetam os pacientes que sofrem de rinosinusite. Nós gostaríamos de saber mais sobre esses problemas e ficariamos gratos por responder as seguintes perguntas sobre os seus sintomas. Não há nenhuma resposta certa ou errada e somente você pode nos fornecer esta informação. Avale por favor como foram seus problemas nas duas últimas semanas. Obrigado pela sua participação. Caso tenha alguma dúvida no preenchimento do questionário solicite auxílio ao médico.

Considerando a gravidade dos problemas, classifique a intensidade dos sintomas circulando o número correspondente da escala →	Nenhum problema	Problema muito leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave	Pior problema possível
1. Necessidade de "assoar" o nariz	0	1	2	3	4	5
2. Espirros	0	1	2	3	4	5
3. Nariz "escorrendo"	0	1	2	3	4	5
4. Tosse	0	1	2	3	4	5
5. Secreção do nariz indo para a garganta	0	1	2	3	4	5
6. Secreção grossa saindo do nariz	0	1	2	3	4	5
7. Sensação de ouvido cheio ou tampado	0	1	2	3	4	5
8. Tontura ou vertigem	0	1	2	3	4	5
9. Dor de ouvido	0	1	2	3	4	5
10. Dor ou pressão no rosto	0	1	2	3	4	5
11. Dificuldade para conseguir dormir	0	1	2	3	4	5
12. Acorda no meio da noite	0	1	2	3	4	5
13. Falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4	5
14. Acorda cansado	0	1	2	3	4	5
15. Fadiga ou cansaço durante o dia	0	1	2	3	4	5
16. Diminuição do seu rendimento para realizar atividades do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
17. Diminuição da sua concentração para realizar atividades do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
18. Frustrado, agitado ou irritado	0	1	2	3	4	5
19. Tristeza	0	1	2	3	4	5
20. Sensação de vergonha	0	1	2	3	4	5
21. Dificuldade para sentir "cheiros" ou "gostos"	0	1	2	3	4	5
22. Nariz entupido	0	1	2	3	4	5

TOTAL: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ RH: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_ DATA DA CIRURGIA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_ CIRURGIA REALIZADA: \_\_\_\_\_

Após a cirurgia, você ficou: ( ) Muito melhor; ( ) Pouco melhor; ( ) Igual; ( ) Pouco pior; ( ) Muito pior; comparado a antes da cirurgia.