

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA

**RINOSSINUSITE FÚNGICA EM PACIENTES
COM DOENÇA NASOSSINUSAL CRÔNICA**

Celso Dall'Igna

Orientadores: Prof. Dr. Bruno Carlos Palombini

Profa. Dra. Elisabeth Araújo

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina - Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Porto Alegre
2004

D147r **Dall'igna, Celso**

Rinossinusite fúngica em pacientes com doença nasossinusal crônica / Celso Dall'igna ; orient. Elisabeth Araújo, Bruno Palombini, 2004.
128 f. : il. color.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Pneumologia. Porto Alegre, RS - BR, 2004.

1. Sinusite 2. Doenças fúngicas 3. Rinite 4. Fungos I.

Araújo, Elisabeth II. Palombini, Bruno Carlos III. Título.

NLM: WV 340

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

*Para Adriana, Daniela, Oscar
e Francisco, pela compreensão dos
momentos de ausência necessários para
a elaboração dessa pesquisa.*

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que contribuíram para execução desta tese, especialmente

- À **Dra. Elisabeth Araújo**, pelo estímulo, interesse científico, confiança e receptividade que tornaram possível o desenvolvimento desta pesquisa.
- Ao **Prof. Dr. Bruno Carlos Palombini** por seu pioneirismo no estudo das vias aéreas e pelo contínuo estímulo e incentivo.
- À **Dra. Daniela Pernigotti Dall'Igna**, pelo incentivo e pela inestimável colaboração na elaboração e revisão.
- Ao acadêmico **Oscar Phelippe Pernigotti Dall'Igna**, pela ajuda na elaboração do texto, gráficos e cálculos estatísticos.
- Ao **Dr. Fábio Anselmi**, pela ajuda na compilação e análise dos resultados.
- À bióloga **Cristina de Carvalho Dornelles**, pela assessoria estatística.
- À **Dra. Lucia Helena Kluge Carvalhal**, pela ajuda na elaboração da bibliografia.
- Ao **Marco Aurélio da Silva**, secretário do Curso de Pós-Graduação, pela colaboração e atenção ao longo destes anos.
- À **Profa. Maria do Horto Soares Motta**, pela revisão de linguagem e padronização do texto.
- Ao **Laboratório Weinmann**, pela colaboração na realização do estudo.
- Aos **pacientes e voluntários** que possibilitaram a realização desta pesquisa.

LISTA DE ABREVIATURAS	VII
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE FIGURAS	IX
RESUMO	X
SUMMARY	XIV
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
2.1 Objetivo Geral	5
2.2 Objetivos Específicos	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Micologia Médica	7
3.2 Doenças Fúngicas	10
3.3 Rinossinusites	11
3.4 Rinossinusites Fúngicas	18
3.4.1 Rinossinusite Fúngica Invasiva	19
3.4.2 Bola Fúngica	21
3.4.3 Infestação Saprófita	23
3.4.4 Rinossinusite Fúngica Alérgica	23
3.5 Diagnóstico das Infecções Micóticas	27
3.5.1 Microscopia	28
3.5.2 Exames Culturais	29
3.5.3 Testes Imunológicos	30
3.5.4 Exame Histopatológico.....	32
3.5.5 Exames de Imagem	32
3.6 Tratamento das Rinossinusites Fúngicas.....	36
4 PACIENTES E MÉTODOS	41
4.1 Delineamento do Estudo	42
4.2 Características da População Estudada	42
4.2.1 Critérios de Inclusão	42
4.2.2 Critérios de Exclusão	43
4.2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão dos Controles	43
4.3 Método de Coleta das Amostras	44
4.3.1 Pacientes	44
4.3.2 Controles	44

	Página
4.4 Avaliação dos Pacientes	45
4.4.1 Anamnese	45
4.4.2 Exame Otorrinolaringológico	45
4.3,3 Estudo Radiológico	45
4.4.4 Exame Microbiológico	46
4.4.5 Exame Histopatológico.....	47
4.5 Classificação dos Pacientes	48
4.6 Seguimento dos Pacientes	48
4.7 Análise Estatística	49
4.8 Cálculo do Tamanho de Amostra	49
4.9 Aspectos Éticos	50
5 RESULTADOS.....	51
5.1 Resultado dos Pacientes	52
5.2 Resultado dos Controles.....	65
6 DISCUSSÃO	66
7 CONCLUSÃO	87
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
ANEXOS.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS

ABPA	aspergilose broncopulmonar alérgica
ANOVA	<i>Analyses of Variance</i>
C	centígrado
CIM	concentração inibitória mínima
DNA	ácido desoxirribonucléico
<i>et al.</i>	e outros
EUA	Estados Unidos da América
GMS	<i>Gomori Moderadura Silver</i>
HE	hematoxilina-eosina
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IgE	imunoglobulina E
IgG	imunoglobulina G
kg	quilograma
mg	miligrama
mm	milímetro
µm	milimicras
N	número
NCCLS	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standards</i>
PAS	ácido periódico de Schiff
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
<i>sp.</i>	espécie
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
RAST	<i>radioallergosorbent test</i>
RNM	ressonância nuclear magnética
RSC	rinossinusite crônica
RSF	rinossinusite fúngica
RSFA	rinossinusite fúngica alérgica
TC	tomografia computadorizada

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Fatores associados com o diagnóstico de rinosinusite crônica	13
Tabela 2: Sinais físicos encontrados na rinosinusite crônica	14
Tabela 3: Resumo das rinosinusites fúngicas invasivas	21
Tabela 4: Critérios diagnósticos da rinosinusite fúngica alérgica	25
Tabela 5: Estadiamento endoscópico objetivo da RSFA	26
Tabela 6: Achados micromorfológicos teciduais dos principais fungos filamentosos...28	
Tabela 7: Espécies de fungos mais encontradas nos seios da face.....	30
Tabela 8: Achados de imagem de acordo com a doença rinosinusal.....	35
Tabela 9: Achados à endoscopia nasal.....	54
Tabela 10: Tipos de achados à TC segundo a classificação de Kennedy	55
Tabela 11: Achados tomográficos.....	55
Tabela 12: Tipos de fungos identificados ao exame cultural micológico.....	56
Tabela 13 : Germes identificados ao exame bacteriológico.....	56
Tabela 14: Tipos de procedimento cirúrgico realizado.....	57
Tabela 15: Tipos de rinosinusite fúngica.....	58
Tabela 16: Avaliação dos sintomas no período pós-operatório.....	62

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Aspecto microscópico de fungos <i>Aspergillus</i> (A) <i>Penicillium</i> (B) e <i>Candida</i> (C)	8
Figura 2: A) Ciclo normal da função ciliar e da mucosa mantendo o óstio aberto B) Eventos que levam à obstrução do óstio e à rinosinusite crônica	16
Figura 3: A) Esquema da drenagem mucociliar para o meato médio B) Desvio de septo nasal sobre o complexo ostiomeatal.....	17
Figura 4: Classificação dos tipos de apresentação clínica da rinosinusite fúngica e sua relação com o estado imunológico do paciente.....	19
Figura 5: Aspecto das hifas e cristais de Charcot-Leyden na RSFA	24
Figura 6: Ciclo inflamatório responsável pela rinosinusite fúngica alérgica	24
Figura 7: Aspecto tomográfico e da mucina alérgica na rinosinusite fúngica alérgica	26
Figura 8: TC com imagem metálica e aspecto endoscópico da bola fúngica	33
Figura 9: Aspectos tomográficos com erosão óssea em 2 casos de RSF invasiva	34
Figura 10: RNM em corte axial e coronal de um paciente portador de RSFA	35
Figura 11: Intervenções terapêuticas na RSFA.....	38
Figura 12: Apresentação clínica pré-operatória dos pacientes em estudo	53
Figura 13: Achados pré-operatórios segundo o tipo de RSF.....	59
Figura 14: Comparação dos achados à tomografia computadorizada	60
Figura 15: Achados trans-operatórios nos casos de RSFA e Bola Fúngica	61
Figura 16: Evolução dos sintomas dos pacientes com RSFA após a intervenção cirúrgica	62
Figura 17: Evolução dos sintomas dos pacientes com bola fúngica após a intervenção cirúrgica	63
Figura 18: Reintervenções segundo o tipo de RSF.....	64

RESUMO

RESUMO

Nas últimas décadas houve aumento das infecções fúngicas, e a rinossinusite fúngica tem sido mais freqüentemente diagnosticada. O conhecimento da flora fúngica, da sua prevalência e da apresentação sintomática em pacientes portadores de rinossinusite crônica (RSC) permitirá um melhor entendimento da doença, fato importante para a realização do diagnóstico, estabelecimento do tratamento e formulação do prognóstico.

Este estudo visou avaliar a prevalência de rinossinusite fúngica (RSF) em pacientes com RSC submetidos à cirurgia endoscópica, classificar seus diversos tipos, identificar as principais espécies de fungos e determinar sua evolução após o tratamento com cirurgia endoscópica.

Foram incluídos na pesquisa 62 pacientes com diagnóstico de RSF selecionados entre 890 portadores de (RSC) submetidos à cirurgia endoscópica dos seios da face e igual número de controles sadios para comparação dos achados microbiológicos.

A avaliação dos pacientes compreendeu anamnese, exame otorrinolaringológico com videoendoscopia nasal, tomografia computadorizada dos seios da face e exames microbiológico e histopatológico; sendo os mesmos classificados quanto ao tipo de RSF em portadores de bola fúngica, infecção saprófita, RSF invasiva, rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) e RSF indolente. Os dados tiveram tratamento estatístico para comparação, utilizando-se o teste t de Student, o teste do qui-

quadrado, o teste exato de Fischer, o teste T de Wilcoxon e ANOVA (*Analyses of Variance*). O erro aceitável foi de 5%.

Por serem os tipos de RSF mais freqüente, os portadores de bola fúngica e os de RSFA foram comparados quanto aos sinais e sintomas, evidências radiológicas, tipos de fungos, achados cirúrgicos e evolução após o tratamento.

A prevalência de RSF foi de 6,7% em portadores de RSC submetidos à cirurgia endoscópica dos seios paranasais, e o tipo de fungo mais encontrado foi do gênero *Aspergillus*.

O tipo de RSF mais freqüente foi bola fúngica em mais da metade dos casos, seguido pela RSFA, presente em mais de um terço dos pacientes. Os diagnósticos de RSF indolente e de infecção saprófita foram pouco freqüentes.

Uso de corticosteróides tópicos, história de intolerância prévia à aspirina e de asma brônquica, bem como presença de pólipos foram significativamente mais freqüentes nos pacientes com diagnóstico de RSFA, quando comparados com os portadores de bola fúngica. Também apresentaram achados tomográficos com maior freqüência de erosão óssea, microcalcificações e espessamento da mucosa.

Os tipos de fungos foram semelhantes nos grupos com diagnóstico de bola fúngica e RSFA, tendo este último apresentado, durante a cirurgia, uma maior freqüência de polipose nasal, de obstrução do meato médio e de microcalcificações, quando comparado com o de bola fúngica.

A evolução sintomática após a cirurgia endoscópica foi mais favorável nos portadores de bola fúngica, que necessitaram menor número de reintervenções.

A prevalência e os tipos de fungos encontrados nos controles sadios foram semelhantes aos dos pacientes portadores de RSC.

Com este estudo poderemos aumentar nosso conhecimento e compreensão sobre a doença fúngica, que nos fará aumentar a suspeita clínica, a acuidade do diagnóstico e a efetividade dos tratamentos, proporcionando um prognóstico melhor a nossos pacientes.

SUMMARY

SUMMARY

Over the last decades fungal infections had increased and the diagnosis of fungal rhinosinusitis (FRS) has been made more frequently. Knowledge about fungal flora, its prevalence and symptomatic presentation in patients with chronic rhinosinusitis (CRS) will permit a better understanding of this disease, helping to establish diagnosis, choose a correct treatment and determine prognosis.

The purpose of this study is to evaluate the prevalence of FRS in patients with CRS submitted to endoscopic sinus surgery, identify main species of fungi and classify FRS, as well as determine evolution after sinus surgery.

Sixty-two patients with diagnosis of FRS, selected among 890 patients with CRS submitted to endoscopic sinus surgery, and an equal number of healthy controls for microbiologic comparison were studied. Patients were submitted to anamnesis, ENT exam with nasal video endoscopy, computerized-tomography (CT) scan of paranasal sinus, microbiologic cultures and histopatologic exam. Patients were classified into five distinct entities: fungus ball, saprophytic infestation, invasive FRS, allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and indolent FRS. Data was analyzed using Student *t* test, *Chi*-square test, Fischer exact test, Wilcoxon *T* test and ANOVA (Analyses of Variance). The acceptable alpha-error was 5 %.

Fungus ball and AFRS, the two more frequent classes of FRS, were compared for signs and symptoms, radiological evidences, fungi species, surgical findings and evolution after treatment.

The prevalence of FRS was 6,7% in patients with CRS submitted to endoscopic sinus surgery, and the most frequent fungal specie was *Aspergillus sp.* Fungus ball was the most frequent class of FRS, occurring in more than half of patients, followed by AFRS, present in more then one thirds of cases. The diagnosis of indolent RSF and saprophytic infestation was occasional.

Use of topical steroids, history of aspirin intolerance and asthma, and presence of nasal polyps were more frequent in patients with diagnosis of AFRS, when compared to fungus ball carriers. They also presented a larger frequency of bone erosion, microcalcifications and mucosal thickening on CT scan. Fungi specimens were similar in both groups. Patients with diagnosis of AFRS, when compared with patients with fungus ball, presented a larger frequency of nasal polyps, obstruction of middle meatus and microcalcifications on surgery. Evolution after endoscopic sinus surgery was more favorable in patients with fungus ball, with a minor number of recurrences.

The prevalence and fungal species found in healthy controls were similar to the patients with CRS.

With this study we will be capable to increase our knowledge and understanding the fungal disease, which will enhance our clinical suspicion, the accuracy of the diagnosis and the effectiveness of the treatments, offering a improved prognosis to our patients.

1

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os fungos estão presentes na maior parte dos ecossistemas, existindo mais de 20.000 espécies já identificadas(30). Possuem uma função vital na natureza, produzindo enzimas que decompõem e reciclam a matéria orgânica. Vários deles têm uma utilização benéfica para a humanidade, como, por exemplo, na produção de bebidas, pães, antibióticos e drogas imunossupressoras.

Nas duas últimas décadas a medicina foi testemunha do aumento das infecções fúngicas em humanos, causadas por mais de 250 espécies diferentes, em decorrência do aumento do uso de drogas imunossupressoras para o tratamento do câncer e para o controle da rejeição de órgãos transplantados, das infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), do diabetes mérito, do uso de cateteres vasculares e urinários e do emprego de antibióticos de largo espectro. Desde uma comum candidíase até uma mortal aspergilose, as micoses estão freqüentemente presentes em todos os níveis da prática médica diária(38).

A rinosinusite crônica (RSC) pode ser definida como sinais e sintomas de inflamação persistente nos seios paranasais após tratamento clínico adequado. Os pacientes com a doença são submetidos a múltiplos e prolongados cursos de tratamento medicamentoso e a repetidos procedimentos cirúrgicos.

A rinosinusite fúngica (RSF) é referida na literatura médica há mais de dois séculos. Entretanto, somente nos últimos 25 anos vem recebendo a devida atenção, com o aumento da suspeição diagnóstica e melhora das técnicas laboratoriais de detecção dos fungos. Sua classificação, baseada na relação imunológica entre o fungo e seu hospedeiro e no grau de invasão da mucosa, é importante para a escolha de um

tratamento efetivo e para o estabelecimento do prognóstico. O conhecimento do tipo de flora fúngica, da sua prevalência, da apresentação sintomática, dos aspectos do exame físico e dos exames subsidiários em pacientes portadores de RSC permitirá um melhor entendimento da doença, alertando os médicos envolvidos com esses pacientes para o diagnóstico e tratamento adequado.

O presente estudo foi idealizado para que se venha a conhecer a prevalência de infecções por fungos em pacientes portadores de RSC submetidos a tratamento cirúrgico, sua classificação segundo o tipo de RSF, assim como sua apresentação clínica e sua evolução com o tratamento realizado.

E, para um melhor entendimento do papel dos fungos nas patologias das vias aéreas superiores, foi idealizada uma comparação com a prevalência de fungos em voluntários sadios.

2

OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

2.1 - OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de rinosinusite fúngica em pacientes com rinosinusite crônica submetidos à cirurgia endoscópica dos seios paranasais.

2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as principais espécies de fungos encontradas nos pacientes com rinosinusite crônica submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal.
- Avaliar a frequência dos diversos tipos de rinosinusite fúngica em pacientes ambulatoriais.
- Comparar sinais e sintomas, evidências radiológicas, tipos de fungos, e achados cirúrgicos em pacientes com rinosinusite fúngica alérgica e bola fúngica, assim como avaliar sua evolução após o tratamento com cirurgia endoscópica.
- Identificar a frequência de culturas positivas para fungos encontradas em controles sadios e comparar com as espécies identificadas nos pacientes com rinosinusite fúngica.

3

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Micologia Médica

Os fungos, assim como seus hospedeiros humanos, são eucarióticos, isto é, cada célula possui pelo menos um núcleo e uma membrana nuclear, retículo endoplasmático, mitocôndria e aparelho secretor. Esta similaridade do processo macromolecular com o do humano dificulta a descoberta de produtos quimioterápicos e tem sido explorada por geneticistas e microbiologistas na investigação e no entendimento das variações dos processos eucarióticos(3,4,6). Os fungos são aeróbicos obrigatórios ou facultativos e quimiotróficos, produzindo enzimas que degradam substâncias orgânicas para serem absorvidas passiva ou ativamente.

Na sua grande maioria estão presentes na água, no solo e em restos orgânicos. A maior parte das micoses é causada por fungos que compõem a flora normal ou são adaptados para sobreviverem no organismo humano(21). Podemos didaticamente dividir as micoses em superficiais, cutâneas, subcutâneas, sistêmicas e oportunistas, sendo possível haver superposição entre elas. Durante a infecção, a maioria dos pacientes desenvolve uma resposta imunológica celular ou humoral aos antígenos fúngicos(6,84). Grande número das micoses é de tratamento difícil. Os fungos patológicos não produzem toxinas potentes, e a base de sua patogenicidade ainda não está completamente esclarecida(21).

Os fungos crescem como filamentosos ou leveduras. Os primeiros caracterizam-se por colônias multicelulares com ramos cilíndricos tubulares de diâmetros que variam de 2 a 10 μm e são denominados hifas. A massa de hifas que se desenvolve *in vitro* chama-se micélio. Aquelas que penetram no meio de suporte e absorvem nutrientes são hifas vegetativas ou de substrato. As que se projetam acima da superfície do micélio são denominadas aéreas e geralmente possuem a estrutura reprodutora. Em condições normais de laboratório, os fungos filamentosos formam colônias com características próprias, como forma, textura, velocidade de crescimento e pigmentação(6). Os gêneros e, muitas vezes, as espécies podem ser identificadas ao exame microscópico (figura 1), através da análise de sua morfologia ou de seus esporos de reprodução assexuada(21).

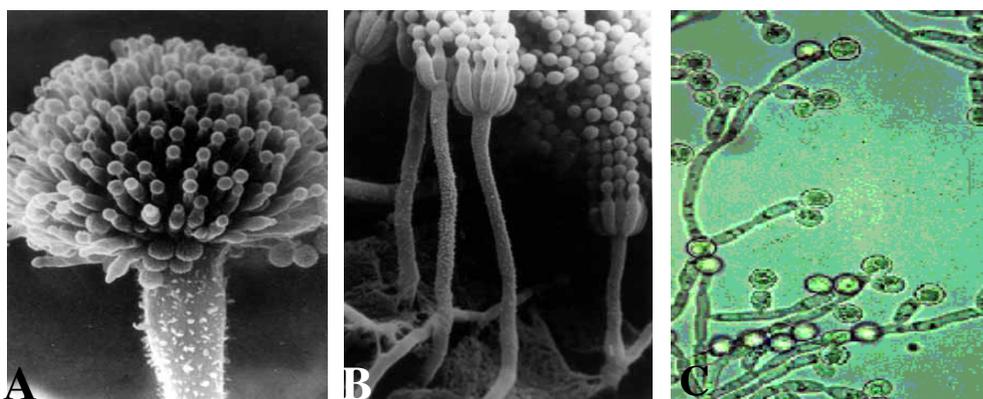


Figura 1: Aspecto microscópico de fungos *Aspergillus* (A), *Penicillium* (B) e *Candida* (C).

Disponível em: www.fiocruz.br/ccs/estetica/fungo.htm

Leveduras são células únicas, geralmente esféricas ou elípticas, com diâmetro entre 3 e 15 μm , e que se reproduzem por brotamento. Sob certas condições de crescimento, algumas formas patogênicas produzem brotos que não se destacam, tornando-se alongadas. A continuação do processo produz uma cadeia de filamentos alongados, chamados pseudo-hifas. As colônias são geralmente moles, opacas, com 1 a

3 mm de diâmetro, de cor amarelo claro. Devido ao fato da forma microscópica e das colônias serem muito similares, as espécies podem ser identificadas com base em testes fisiológicos e em alguns fatores morfológicos. Algumas espécies de fungos são dimórficas e têm a capacidade de crescer como filamentosas ou leveduras, dependendo das condições ambientais(91).

Todos os fungos têm uma parede celular rígida que determina a sua forma. Ela é composta por várias camadas de carboidratos, longas cadeias de polissacarídeos, glicoproteínas e lipídios. Nos processos infecciosos, a parede celular tem importante papel, pois seus componentes propiciam a aderência do fungo às células do hospedeiro. Os polissacarídeos da parede celular podem ativar uma rota alternativa da cascata do complemento e estimular a reação inflamatória(134). O material da parede é pouco degradado pelo hospedeiro, podendo ser detectado por colorações especiais. A maioria dos antígenos fúngicos são os polissacarídeos e as glicoproteínas da parede celular, que induzem resposta imunológica, com a produção de anticorpos identificáveis por métodos laboratoriais(81,82).

Além do crescimento vegetativo em filamentos ou leveduras, os fungos produzem esporos para aumentar a sua sobrevivência. Esporos podem ser dispersos no ambiente, resistem a condições extremamente adversas e germinam quando encontram ambiente favorável. Derivam de reprodução sexuada ou assexuada, chamadas, respectivamente, de estados telemórfico ou anamórfico(21,96).

3.2 As Doenças Fúngicas

Os fungos exógenos normalmente iniciam a infecção por uma porta de entrada, aderindo-se a células ou tecidos(21,38). Devem ter capacidade de se reproduzir no interior do hospedeiro, obter nutrientes adequados e resistir às defesas imunológicas naturais e específicas(21). Para os patógenos dimórficos a sobrevivência requer uma alteração inicial para haver crescimento. Por exemplo, após a inalação, as hifas de *C. immitis*, *H. capsulatum* e *P. brasiliensis* transformam-se em leveduras(6,3,134).

Alguns fungos são capazes de colonizar os epitélios sem penetrar ou invadir sua superfície. Muitos casos de RSF são caracterizados pela colonização e não pela invasão. Esses fungos podem provocar uma resposta inflamatória e imunológica importante, semelhante à desencadeada por aqueles que invadem os tecidos(91).

Poucos fungos produzem toxinas potentes, que possam causar doenças graves em humanos após sua exposição ou ingestão. À exceção de algumas espécies de *Aspergillus* e *Fusarium*, os fungos com características toxogênicas não são agentes de rinosinusite(4,6,21). Outro mecanismo patológico é provocado por antígenos da parede celular que estimulam uma reação de hipersensibilidade no hospedeiro(30,91,116).

A RSF inicia pela inalação de esporos e sua nidação na mucosa da via aérea superior(21). Ocasionalmente, as células fúngicas nos seios da face podem originar-se de uma infecção preexistente no pulmão, ou em outra parte do organismo(29). A viabilidade dos esporos inalados depende de quatro fatores: o número de partículas inaladas; seu tamanho, que influencia na profundidade de penetração na via aérea; a virulência particular de cada fungo e a integridade e especificidade das defesas do

hospedeiro(5). Alguns fatores de risco estão associados às infecções micóticas: o uso de corticosteróides na candidíase, a atopia na rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) e a cetoacidose diabética na mucormicose rinocerebral(2,5,6,38,41,83).

Segundo Schell(118), o simples isolamento de um fungo em uma cultura não é evidência suficiente para que ele seja o fator etiológico da doença. Muitos fungos produzem esporos aéreos dispersos no ambiente e espécies podem aparecer em culturas na ausência de doença. Para ser afirmada a etiologia fúngica, outros critérios diagnósticos devem estar presentes.

Muitas micoses, assim como as maiorias dos casos de RSF, ocorrem em indivíduos predispostos à doença pelo comprometimento de seu sistema imunológico. A diminuição da imunidade celular em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), discrasias sangüíneas ou usuários de drogas imunossupressoras e citotóxicas reconhecidamente aumenta a incidência de infecções micóticas(5,6,38,55,83). Casos de candidíase, criptococose e aspergilose estão associados a tratamento recente com corticosteróides. As condições imunológicas do hospedeiro podem determinar o risco de desenvolvimento das formas invasiva, não-invasiva ou alérgica da RSF(5,6,38).

3.3 As Rinossinusites

Por consenso, a Sociedade Brasileira de Rinologia e a Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço sugerem que o termo *rinossinusite* é o mais adequado para denominar a patologia que compromete não apenas os seios

paranasais mas também as cavidades nasais, na grande maioria dos casos(2,5,6,38,56). Duas situações clínicas, a bola fúngica e a sinusite odontogênica, raramente atingem o nariz. Nesses casos, é apropriada a substituição do termo *rinossinusite* por *sinusite*(2,5,6,38).

A Sinusite Fúngica Alérgica é mantida como entidade isolada desde que foi descrita, há duas décadas. Não é comum observarmos a doença afetando exclusivamente os seios paranasais, pois compromete também o nariz(5,38). Apesar de o termo ser mantido na literatura médica por tradição, a denominação mais correta seria RSFA(5,6,8,38,77), que será adotada neste estudo.

A prevalência da rinossinusite tem aumentado nos últimos anos e pode ser considerada como um problema maior de saúde pública, afetando aproximadamente 14% da população americana adulta(57). Quase a totalidade dos pacientes (97%) com diagnóstico de RSC recebe prescrição medicamentosa(89) e para cerca de 20% dos casos é indicado tratamento cirúrgico(61,62).

Os estudos que analisaram o impacto da doença crônica na qualidade de vida mostram a RSC com morbidade semelhante à da doença broncopulmonar obstrutiva crônica, da insuficiência cardíaca congestiva e da *angina pectoris*(46). Em conjunto com as doenças cardíacas e a artrite, a RSC é responsável pelo maior número de casos de faltas ao trabalho, à escola e a atividades sociais(10,47).

A RSC é definida pela *Internacional Conference on Sinus Disease*(56) como sinais e sintomas de inflamação nos seios paranasais que persistem por mais de 8 a 12 semanas, associada a alterações documentadas por técnicas de imagem após pelo

menos 4 semanas de tratamento clínico adequado. Doença persistente sem resposta à observação ou a tratamento clínico, com evidência de hiperplasia de mucosa na avaliação radiológica é o conceito adotado por Stankiewicz *et al.*(126).

Lanza *et al.*(72) caracterizam a RSC no adulto pela duração de mais de 12 semanas, com o diagnóstico confirmado pela presença de dois ou mais fatores maiores ou de um maior e dois menores, estabelecidos na tabela 1.

Tabela 1: Fatores associados com o diagnóstico de rinossinusite crônica

Fatores maiores	Fatores menores
Dor / pressão facial	Cefaléia
Congestão nasal	Febre
Obstrução nasal	Halitose
Secreção nasal/pós-nasal	Fadiga
Hiposmia / anosmia	Dor dentária
Secreção nasal ao exame	Tosse

Adaptado de Lanza *et al.*(72)

O diagnóstico na criança pode ser definido pela presença de sinais e sintomas persistentes por um período superior a 12 semanas ou 6 episódios por ano de rinossinusite bacteriana, todos com duração mínima de 10 dias e associados a alterações à tomografia computadorizada (TC) após 4 semanas de tratamento(62).

Os achados do exame físico tradicional e com endoscopia rígida ou flexível foram sistematizados por Hadley e Schaeffer(53) e estão evidenciados na tabela 2.

Tabela 2: Sinais físicos encontrados na rinosinusite crônica

Externos:	- edema e eritema da região maxilar, ocular, orbitária ou frontal
Rinoscopia anterior:	
-hiperemia	-crostas
-edema	-secreção purulenta
-pólipos	
(modificação dos sintomas após vasoconstricção tópica)	
Endoscopia nasal:	
-cornetos pálidos	- desvio de septo
-concha bulbosa	- corneto paradoxal
-secreção purulenta no complexo ostiomeatal	
-formações polipóides	

Adaptado de Hadley e Schaeffer(53)

Manning(83) considera palidez e diminuição da sensibilidade da mucosa da cabeça do corneto médio como sinal de doença não invasiva, e sangramento por fragilidade da mucosa do septo ou da parede lateral como sinal de doença invasiva.

A classificação da rinosinusite em adultos e crianças proposta pelo Consenso Brasileiro sobre Rinosinusite(5) baseia-se no tempo de evolução dos sintomas: aguda até 4 semanas, subaguda de 4 a 12 semanas e crônica com mais de 12 semanas. A rinosinusite é tida como recorrente quando ocorrem 4 a 6 episódios agudos em 1 ano, sem sintomas entre as crises. A RSC é classificada como agudizada quando se observa agravamento de seus sintomas(139). Rinosinusite é dita complicada quando há um comprometimento local, orbitário, intracraniano ou sistêmico em qualquer uma das fases(65).

A fisiopatologia das rinosinusites é devida a múltiplos fatores na maioria dos pacientes e pode ter diferenças entre adultos e crianças, nas quais geralmente ocorre após infecção aguda das vias aéreas superiores(6,19,36,62,63). A incidência dessas infecções na população infantil é alta por diversas razões, principalmente devido à baixa resposta imunológica aos vírus pela falta de exposição prévia e pela freqüente presença em ambientes como creches e escolas em que o contato próximo com outras crianças facilita o contágio(3,8,61,136).

A infecção do trato respiratório superior causa edema da mucosa nasal com obstrução dos óstios dos seios paranasais e conseqüente dificuldade de aeração e de drenagem do muco, facilitando o desenvolvimento dos microrganismos(9,19,80,37,67,133). Nas crianças a dimensão reduzida das cavidades e de seus respectivos óstios tem um papel importante no desenvolvimento da rinosinusite após uma infecção viral(19,63,79).

Outras condições podem predispor os pacientes à rinosinusite (figura 2). Alterações no transporte mucociliar, como na mucovicosose ou na síndrome do cílio imóvel, e imunodeficiências são patologias freqüentemente diagnosticadas em pacientes com rinosinusites recorrentes(6,30,38,50,70,100). Diminuição permanente ou transitória da resposta imunológica, aumento da viscosidade e dificuldade de drenagem do muco facilitam a colonização e a infecção de repetição(5,6,29,65).

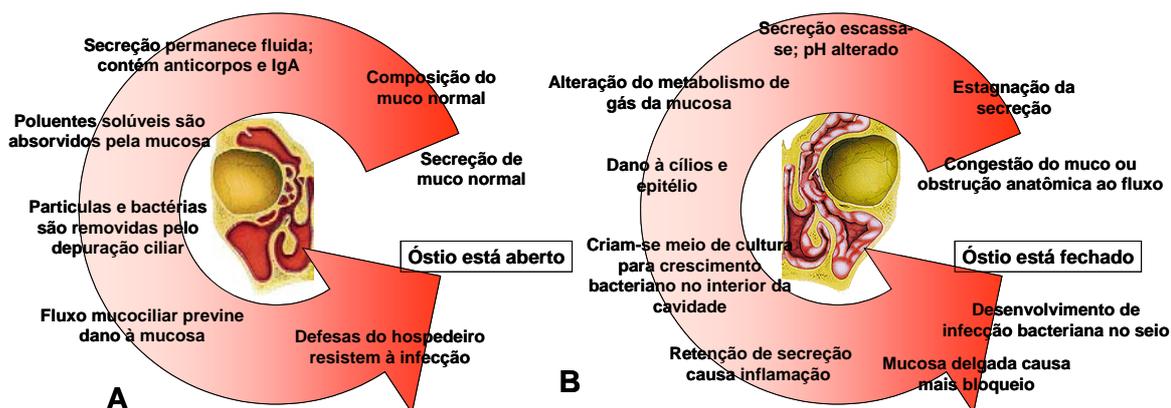


Figura 2: A) Ciclo normal da função ciliar e da mucosa mantendo o óstio aberto
B) Eventos que levam à obstrução do óstio e à rinossinusite crônica
 Adaptado de Kennedy(65)

O papel da alergia no desenvolvimento da rinossinusite tem sido sugerido por diversos autores, mas não foi ainda comprovado(5,6,12,39,42,62,82,120). A liberação de vários mediadores da inflamação, principalmente a histamina, decorrente da reação antígeno-anticorpo, causa aumento na permeabilidade vascular, desestabilização dos lisossomos e outras reações que produzem edema da mucosa, com conseqüente obstrução dos óstios. A obstrução reduz a tensão de oxigênio, muda o transporte mucociliar (figura 3 A) e causa a transudação de líquidos para o interior do seio da face(6,19,65,70,122). Esse ambiente é favorável à proliferação bacteriana(13,16,18,31) e, se for prolongada, a estase do muco facilita ocasionalmente a colonização ou infecção fúngica(3,69,132,133).

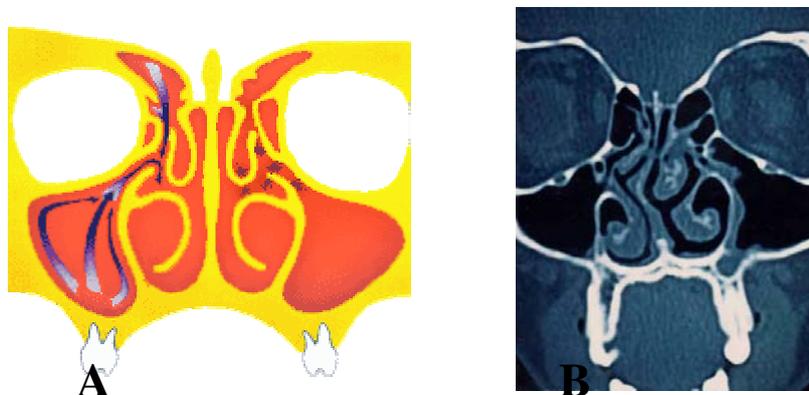


Figura 3: A) Esquema da drenagem mucociliar para o meato médio

Disponível em: www.m-ww.de/krankheiten/hno/sinusitis.html

B) Desvio de septo nasal sobre o complexo ostiomeatal

As alterações anatômicas nasais e dos seios da face podem ter um papel importante no desenvolvimento das rinossinusites, também por obstrução dos óstios e suas conseqüências(19,122,124,132,137). Hipertrofia de corneto médio ou inferior, concha bulhosa (pneumatização do corneto médio), desvio ou esporão septal (figura 3 B) podem ser responsáveis por obstruções permanentes ou transitórias, facilitando as infecções como co-fatores, quando existe pequeno edema da mucosa causado por infecção ou alergia(6,52,33,125).

3.4 Rinossinusites Fúngicas

A prevalência e a incidência da RSF variam muito na literatura(3,6,8). Lessa *et al.*(74) encontraram uma prevalência de fungos de 4,4% em 706 portadores de RSC submetidos a cirurgia endoscópica em hospital universitário em São Paulo. Vennewald(134) *et al.* evidenciaram culturas positivas para fungos em 25% dos 131 pacientes com imunodeficiência submetidos à cirurgia, e Marple(86,87) estima que 5% a 10% dos doentes com RSC são portadores de doença fúngica.

A classificação das RSFs é baseada na relação imunológica entre o fungo e o hospedeiro, existindo dois tipos básicos da doença: invasivo ou não-invasivo(6,38,56,65,77,78). A forma invasiva pode ser aguda (fulminante) ou crônica (indolente), dependendo do tempo de evolução e dos achados histopatológicos. As RSFs não-invasivas são diagnosticadas como bola fúngica (micetoma), infestação saprófita ou RSFA (figura 4). As manifestações podem ser superpostas e progredir de uma forma não-invasiva para uma invasiva, dependendo das alterações no estado imunológico do paciente(65,70,72,109).

O prognóstico depende muito mais da resposta do hospedeiro do que do tipo particular de fungo que causa a infecção(6,120,121).

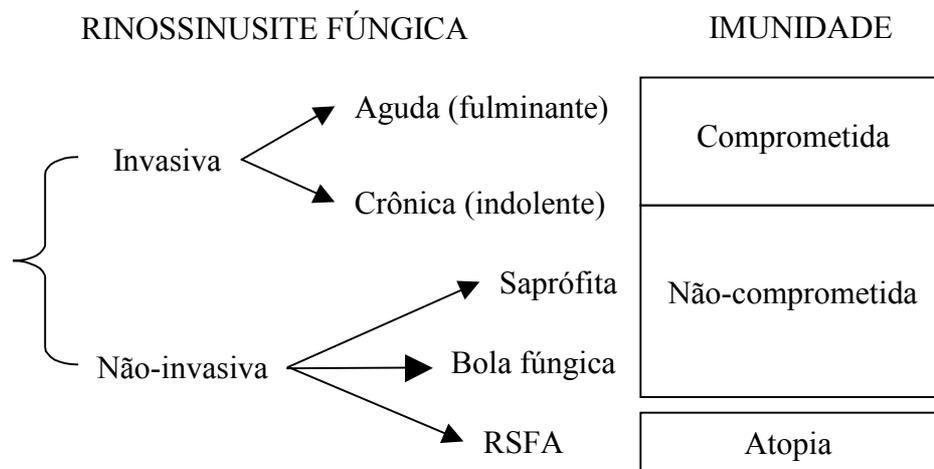


Figura 4 : Classificação dos tipos de apresentação clínica da rinossinusite fúngica e sua relação com o estado imunológico do paciente

3.4.1 Rinossinusite Fúngica Invasiva

A RSF invasiva geralmente afeta pacientes diabéticos ou com sistema imunológico comprometido. A forma aguda, ou fulminante, ataca aqueles com resposta imunológica alterada por doença ou por medicamento, e a forma crônica, ou indolente, os imunocompetentes(5,6,64,78,127).

Ferguson(39) sugere a denominação de RSF invasiva aguda para a doença que afeta pacientes imunocomprometidos, com tempo de evolução inferior que 4 semanas e com marcada invasão vascular ao exame histopatológico. A forma crônica tem evolução superior a 4 semanas, invasão vascular ausente ou mínima e sem evidências de comprometimento do sistema imunológico. deShazo *et al.*(27) dividiram a RSF invasiva em granulomatosa e não granulomatosa, de acordo com a histopatologia. Aparentemente, essa separação não mostra diferença no prognóstico ou no tipo de tratamento a ser instituído.

Manning(83) caracteriza como forma crônica indolente aquela que afeta pacientes imunocompetentes com invasão tecidual lenta, que pode progredir durante anos. Histologicamente caracteriza-se por granulomas com rara invasão tecidual, sendo as espécies mais encontradas nas culturas as do gênero *Aspergillus*. Apresenta grande índice de recorrência com o passar dos anos, mesmo com tratamento cirúrgico e antifúngico adequado.

A distinção entre doença fúngica invasiva aguda ou crônica, na prática, é determinada pelo tempo de evolução da patologia. Pacientes imunocomprometidos com doença aguda podem, sob tratamento, ter uma melhora na sua resposta imunológica e ser enquadrados como portadores de doença crônica, embora muitos deles não respondam ao tratamento inicial e evoluam para a morte(55).

O número de pacientes imunocomprometidos suscetíveis à RSF invasiva está aumentando na mesma proporção em que têm sua sobrevida prolongada. Em geral esses pacientes provêm de programas de transplante de medula óssea aguardando doadores, são portadores de leucemias, ou fazem uso de drogas contra rejeição em transplantes de órgãos sólidos.(6,8,90)

Diabéticos não controlados são afetados preferencialmente por fungos da classe dos zigomicetos (*Murcur, Rhizopus, Absidia*), que se desenvolvem bem em ambientes ácidos e com altas taxas de glicose (tabela 3)(6,45,105). O diabetes torna-se progressivamente mais difícil de ser controlado à medida que a doença fúngica evolui. Pacientes com SIDA são mais propensos à infecção por *Candida*, cuja incidência progressivamente aumenta com a melhora do prognóstico pela terapia anti-retroviral(6,55,127).

As espécies de *Aspergillus* e *Zigomicetes* são os germes mais frequentes na RSF invasiva. Ocasionalmente, algumas espécies raras de fungos, geralmente não patogênicas, têm sido encontradas em doença invasiva(3,6,8,108).

Tabela 3:Resumo das rinosinusites fúngicas invasivas

Doença	Organismo Mais Comum	Histologia	Hospedeiro
Crônica	Espécies de <i>Aspergillus</i>	Granulomas com pouca invasão tecidual	Imunocompetente
Aguda	Zigomicetes <i>Murcur,Rhizopus,Absidia</i>	Necrose tissular Invasão vascular	Glicemia descompensada Cetoacidose
	Espécies de <i>Aspergillus</i>	Necrose Invasão vascular	Granulocitopenia Corticosteróides sistêmicos Antibióticos SIDA

3.4.2 Bola Fúngica

A bola fúngica é caracterizada por um emaranhado de hifas no interior do seio da face, sem invasão tecidual e com mínima reação inflamatória da mucosa. O papel do fungo é saprófita, o seio envolvido é geralmente único e o estado imunológico do hospedeiro na maioria das vezes é competente e não atópico(6,30,40,83). Os termos micetoma ou aspergiloma, como sinônimos de bola fúngica, são inadequados, por denominarem patologias invasoras, o que não condiz com a realidade(3,6,8,104,105).

A causa mais referida é a persistência de esporos na cavidade nasal ou sua entrada nas cavidades paranasais com posterior germinação e crescimento, quando não há remoção pelo sistema mucociliar. Os seios da face mais atingidos são os maxilares, seguidos pelos esfeinodais, frontais e, raramente, pelos etmoidais(40). A prevalência

é maior em mulheres e na população idosa, não sendo comum a associação com outras condições clínicas gerais (diabetes, leucemia, uso de imunossuppressores, asma) ou locais (rinite alérgica, desvio de septo, polipose)(38,40,72).

Ferguson(40) considera que os pacientes mais idosos são mais susceptíveis e, revisando três grandes séries, encontrou pacientes com idades de 18 a 86 anos, sem descrição de casos pediátricos ou associados à hipersensibilidade à aspirina. O mesmo autor refere considerações especiais para a progressão da bola fúngica em RSF invasiva em pacientes imunocomprometidos com leucemia linfocítica crônica, em programa de transplante de órgãos ou em uso de corticosteróides sistêmicos. Sugere que sejam utilizados antifúngicos sistêmicos profiláticos, de acordo com a sensibilidade do fungo.

A apresentação clínica é semelhante à da RSC secundária à infecção bacteriana: obstrução nasal, rinorréia purulenta, cacosmia e dor facial persistentes por meses ou anos(30). O estudo radiológico mostra opacificação completa ou subtotal do seio envolvido, geralmente único, com esclerose ou afinamento da parede óssea(40,65).

As culturas são positivas em aproximadamente metade dos casos, sendo as espécies de *Aspergillus* as mais encontradas(99). As dificuldades para a obtenção de material para culturas podem ser atribuídas ao uso de técnicas inadequadas ou à falta de viabilidade dos fungos(73). Dificuldade idêntica tem sido mencionada na bola fúngica pulmonar(6,115).

3.4.3 Infestação Saprófita

A infestação saprófita é um fenômeno de incidência desconhecida, descrito como a presença assintomática de fungos visíveis em crostas mucosas no nariz ou no seio de face. Ocorre com maior frequência em pacientes submetidos à cirurgia endoscópica prévia, pela formação de crostas e ruptura do transporte mucociliar. As hifas e os esporos podem ser identificados quando as amostras de crostas são examinadas e a cultura revela uma grande variedade de fungos. A colonização saprófita deve ser diferenciada dos casos em que o fungo é encontrado de maneira esporádica em culturas individuais, quando não há colônias visíveis(6,38,105,134).

3.4.4 Rinossinusite Fúngica Alérgica

A RSFA é reconhecida como entidade clínica isolada desde o início dos anos 80 quando Kartzeinstein *et al.*(59) constataram, em alguns pacientes com sinusite crônica, alterações histológicas semelhantes à da aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). São evidenciados muco com numerosos eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden (figura 5 B), raras hifas (Figura 5 A) e reação inflamatória da mucosa sem invasão por fungos. Os danos são resultantes, possivelmente, da eosinofilia local associada à presença do fungo e à resposta alérgica causando uma reação inflamatória e imunológica com microvasculite focal, trombose, isquemia e necrose. Várias espécies de fungos podem ser as causadoras, principalmente as dos gêneros *Aspergillus*, *Curvularia*, *Alternatia*, *Bipolaris*, *Rhizomucor* e *Helminthosporium* .

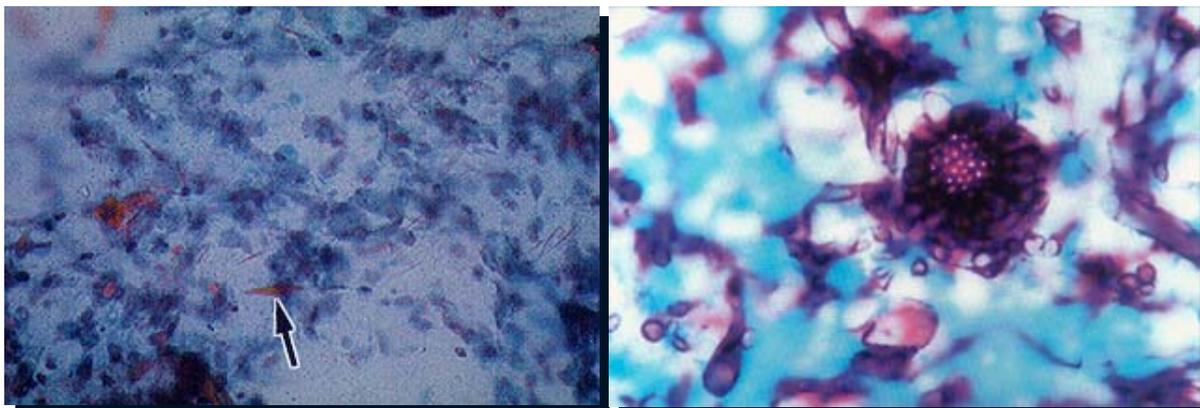


Figura 5 : aspecto das hifas (A) e cristais de Charcot-Leyden (B) na rinossinusite fúngica alérgica

A fisiopatologia da RSFA continua controversa na literatura. Marple(86) considera que os eosinófilos têm um papel importante no desenvolvimento da RSFA e de algumas RSCs (figura 6), mas os fatores que desencadeiam a inflamação eosinofílica

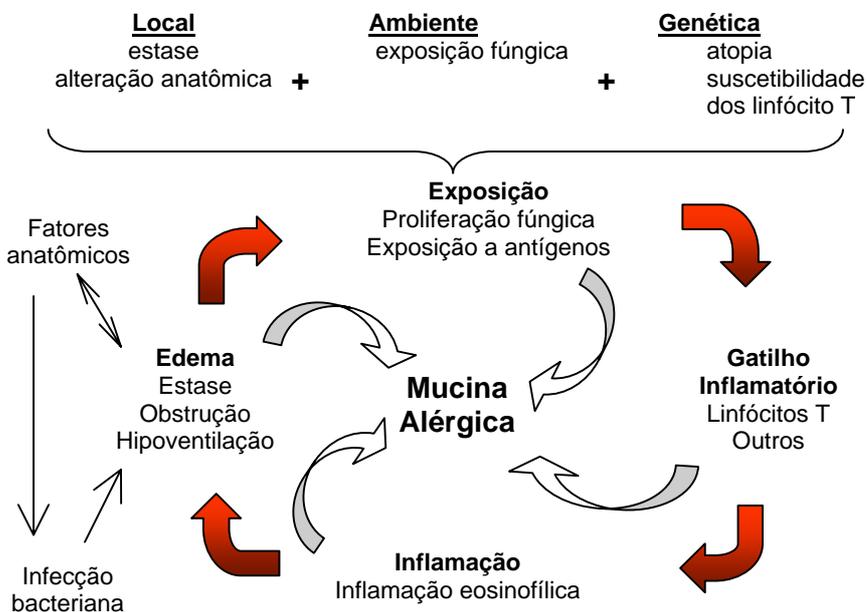


Figura 6: Ciclo inflamatório responsável pela rinossinusite fúngica alérgica.

Modificado de Marple(86)

continuam sendo questionados. A reação em cascata que leva à RSFA é multifatorial, envolvendo a sensibilidade medida pela IgE (atopia), receptores específicos de células T, exposição aos fungos e fatores locais da defesa da mucosa.

O quadro clínico dos pacientes portadores de RSFA caracteriza-se por sinusite crônica, atopia, polipose nasal e deformidade facial progressiva sem invasão fúngica da mucosa sinusal, tem seus critérios diagnósticos listados na tabela 4 (24,29,54,97,109).

Tabela 4: Critérios diagnósticos da rinosinusite fúngica alérgica.

- | |
|---|
| 1-Hipersensibilidade tipo I confirmada por testes |
| 2-Polipose nasal |
| 3-Imagem característica à TC ou à RNM |
| 4-Exame histológico sem invasão tecidual e com evidência de muco eosinofílico |
| 5-Exame direto ou cultura positiva para fungos |

A tomografia computadorizada (TC) (figura 7) mostra envolvimento de vários seios com lesões expansivas, mas não invasivas, podendo haver erosões ósseas por compressão(70,78). O estudo do muco evidencia eosinofilia; na avaliação imunológica, dosagens de IgE e IgG específicas para fungos estão em níveis elevados, e as culturas ou colorações especiais, são positivas para fungos . A presença de ABPA deve ser investigada(54,59).

Stewart e Hunsaker(129) encontraram elevação significativa da IgG e da IgE específica para fungos nos pacientes com RSFA dosada por radioimunoensaio (RAST) e sugerem que o exame seja utilizado como rastreamento nos pacientes com polipose e RSC para o diagnóstico precoce da doença.

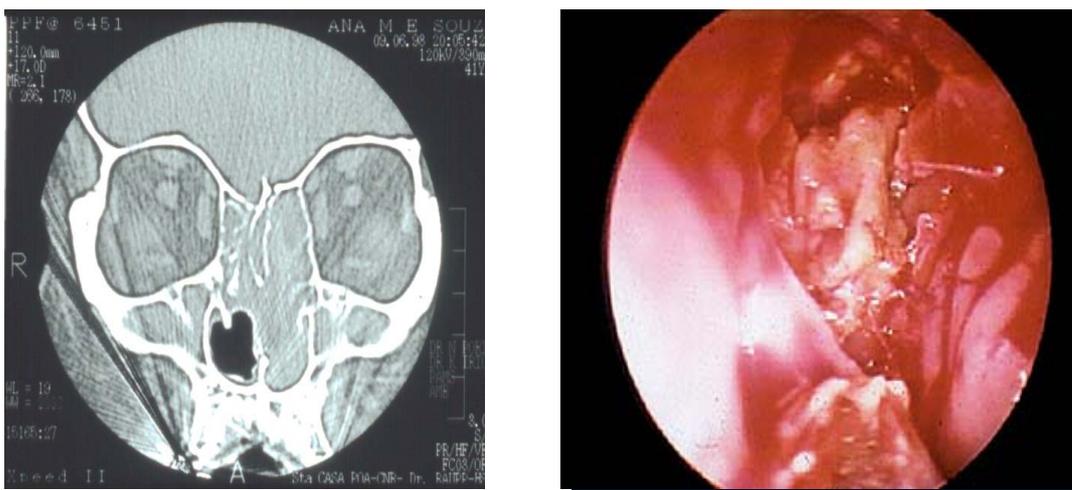


Figura 7: Aspecto tomográfico e da mucina alérgica na rinossinusite fúngica alérgica

A RSFA pode ser estadiada de acordo com os achados do estado da mucosa na avaliação endoscópica, segundo os critérios descritos por Kupferberg *et al.*(70), resumidos na tabela 5.

Tabela 5: Estadiamento endoscópico objetivo da rinossinusite fúngica alérgica

Estágio	Critério
0	Sem evidencia de doença
I	Mucosa edemaciada ou mucina alérgica
II	Mucosa polipóide ou mucina alérgica
III	Pólipos e concreções fúngicas

Ponikau *et al.*(109) obtiveram culturas positivas para fungos em 202 (96%) de uma série de 210 pacientes consecutivos portadores de RSC, identificando 40 gêneros diferentes e uma média de 2,7 organismos por paciente. O método usado foi o de lavagens nasais com solução salina e, surpreendentemente, identificaram culturas

positivas em 100% de 14 voluntários sadios. Elementos fúngicos foram encontrados em 82 (81%) e mucina alérgica em 97 (96%) de 101 casos cirúrgicos consecutivos, sem evidências de hipersensibilidade mediada por IgE aos alérgenos fúngicos. Os autores propõem que o denominador da RSFA seja a presença de eosinófilos na mucina e não a hipersensibilidade tipo I, substituindo o uso da expressão RSFA por rinosinusite fúngica eosinofílica. Os dados foram contestados por vários autores devido à hipersensibilidade do método de identificar fungos e pela presença de mucina eosinofílica na RSC com o fungo como saprófita, sendo a presença de atopia imprescindível no diagnóstico da RSFA.

Uma nova entidade, denominada rinosinusite mucínica eosinofílica, foi proposta por Ferguson(39) para pacientes com doença bilateral, histologicamente semelhante à RSFA, exceto pela ausência de hifas fúngicas. É mais freqüente em pacientes idosos, com maior sensibilidade à aspirina, maior incidência de asma, menores níveis de IgE e deficiência de IgG na metade dos casos. A causa não seria uma reação alérgica ao fungo em indivíduos predispostos, mas uma desregulação sistêmica dos controles imunológicos.

3.5 Diagnóstico das Infecções Micóticas

Para o diagnóstico das micoses, várias técnicas de laboratório podem ser empregadas: exame microscópico, culturas e testes sorológicos das amostras ou biópsias, técnicas radiológicas e métodos de detecção do DNA: *polymerase chain reaction (PCR)*.

3.5.1 Microscopia As amostras devem ser examinadas diretamente sob microscopia óptica, misturadas a uma solução de 10% ou 20% de hidróxido de potássio. A lâmina deve conter pequena quantidade de material, e a preparação deve ser de pouca espessura, para facilitar a identificação das espécies. O uso do microscópio com luz ultravioleta de comprimento de onda apropriado aumenta a sensibilidade do método(21). Exsudatos e tecidos devem ser preparados com as colorações habituais, como a hematoxilina-eosina (HE), *Gomori mataramina silver* (GMS) ou o ácido periódico de Schiff (PAS), existindo cores diversas para a parede celular e facilitando a identificação de melanina e outros pigmentos(6). O exame traz informações importantes, requerendo uma avaliação cuidadosa da parede celular para facilitar a identificação de melanina e outro pigmento. Tamanho, morfologia e quantidade de fungos, assim como a presença de pigmentos, devem ser anotados(98). Os fungos estão presentes na forma de hifas, leveduras ou combinados. Podem ser observados septos e esporos, como também a textura e a espessura da superfície (tabela 6). Na maioria dos casos de RSF os agentes fúngicos estão presentes como hifas(21,83,91).

Tabela 6: Achados micromorfológicos teciduais dos principais fungos filamentosos

Micromorfologia	<i>Aspergillus</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Scedospor</i>	Zigomicetos
Largura	3 - 6	3 - 8	2 - 5	6 - 25
Contorno	paralelo	paralelo	irregular	irregular
Ramificação	dicotômica	ângulo reto	aleatória	irregular
Orientação das ramificações	paralela ou radial	aleatória	freqüente	aleatória
Septações	freqüente	freqüente	sim	raras
Angiotropismo	sim	sim		sim

3.5.2 Exames Culturais

Os fungos crescem naturalmente se tiverem fontes de carboidratos e nitrogênio. O meio comumente usado em laboratório é o de Sabouraud-ágar (pH 5,0), que não favorece o crescimento de bactérias. As características morfológicas dos fungos usadas na identificação são tradicionalmente as descritas no crescimento no meio de Sabouraud-ágar a 30°C. Técnicas para aumentar a sensibilidade do método de identificação das amostras incluem o uso de medicações antibacterianas (gentamicina ou cloranfenicol, por exemplo) ou cicloexamida adicionadas ao meio, inibindo o crescimento de bactérias e fungos saprófitas, respectivamente. Os agentes mais comuns da RSF (tabela 7) têm sua identificação baseada na aparência da conídia, produzida *in vitro*. Havendo a presença de esporos, o gênero pode ser identificado com maior facilidade. O uso de diversos manuais e algoritmos taxonômicos serve de guia para o micologista identificar a espécie(2,8,73,105).

As dificuldades de identificação dos fungos ocorrem quando não são encontrados esporos, suas formas são polimórficas ou produzem estruturas reprodutoras atípicas. A identificação de alguns tipos específicos pode ser auxiliada com o uso de exoantígenos específicos para a espécie. Métodos baseados na identificação do DNA estão sendo desenvolvidos para gêneros ou espécies individuais(5,82,91). O PCR baseia-se no estudo da variabilidade de regiões do DNA ribossômico, específicas para cada espécie(60,65,120). Outras técnicas associam o PCR ao polimorfismo de outros genes e a provas com oligonucleotídeos específicos(6,8).

Tabela 7: Espécies de fungos mais encontradas nos seios da face

Categoria	Gênero	
Zigomicetes	<i>Absidia</i> <i>Mucor</i> <i>Rhizopus</i>	<i>Cunninghamella</i> <i>Rhizomucor</i>
Hifas hialinas	<i>Aspergillus</i> <i>Chrysosporium</i> <i>Paecilomyces</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Scedosporium</i>	<i>Blastomidermatites</i> <i>Fusarium</i> <i>Penicillium</i> <i>Scopulariopsis</i>
Dematiaceos	<i>Alternaria</i> <i>Cladosporium</i> <i>Exserohilum</i>	<i>Bipolaris</i> <i>Curvularia</i>
Ascomicetos	<i>Candida</i>	
Basidomicetos	<i>Coprinus</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Schizophyllum</i>	<i>Ustilago</i>

3.5.3 Testes Imunológicos

É possível a identificação de anticorpos circulantes específicos para algumas espécies de fungos em pacientes com RSF. Antígenos comerciais estão disponíveis para um grande número de agentes, mas não existem para outros, como para as espécies de *Bipolaris*. Anticorpos IgE e IgG específicos podem ser detectados no soro por radioimunoensaio ou por técnicas imuno-enzimáticas(6,12,70,86). Identificando as espécies e associando os testes imunológicos sanguíneos ou cutâneos, esses exames

podem auxiliar na diferenciação das formas invasivas, não invasivas ou alérgicas da RSF(129).

Marbry *et al.*(82), comparando os testes imunológicos por RAST com os de diluição intradérmicos em uma série de pacientes com RSFA, não conseguiram demonstrar uma relação consistente entre eles, provavelmente devido à variação dos diversos antígenos. Os autores afirmam que os testes cutâneos têm maior sensibilidade, principalmente nos casos de hipersensibilidade tardia e sugerem o uso do RAST como rastreamento e o de testes cutâneos quando for indicada imunoterapia.

Manning *et al.*(84) documentaram o RAST positivo para IgE de antígenos fúngicos em 16 casos consecutivos de RSFA e, comparando-o com o resultado negativo nos controles com RSC e polipose, consideraram-no uma evidência imunológica da doença. Sugerem que o teste pode ajudar a rotina diagnóstica, devendo ser usado na avaliação pré-operatória de pacientes com RSC. Stewart e Hunsaken(129) também reconhecem que o diagnóstico precoce da RSFA pode ser facilitado com o uso do RAST em pacientes com polipose e RSC.

Stroud *et al.*(128), em um estudo de prevalência de hipersensibilidade a antígenos fúngicos com testes intradérmicos, encontraram uma diferença significativa entre os pacientes com sintomas de RSC e os controles sadios, concluindo que o papel da hipersensibilidade no desenvolvimento da doença rinossinusal não está completamente elucidado e que o acompanhamento a longo prazo de pacientes sintomáticos com hipersensibilidade a fungos pode esclarecer o papel da alergia na história natural da RSC e da RSFA.

3.5.4 Histopatologia

As amostras da mucosa e o material removido do interior das cavidades devem ser encaminhados para exame anatomopatológico. Presença de edema com espessamento da lâmina própria da mucosa, infiltrado linfoplasmocitário e fibrose perivascular caracterizam uma inflamação crônica inespecífica. Se, além dos anteriores, for encontrado infiltrado neutrocitário, a reação inflamatória será crônica supurativa; se for eosinofílico, crônica alérgica. A presença de hifas filamentosas e segmentadas, em conjunto com a inflamação crônica, caracteriza a invasão fúngica(3,5,6). Mucina alérgica com eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e algumas hifas não invasivas são compatíveis com RSFA(2,6,59,62).

Técnicas citológicas (Papanicolau, Leischman) avaliam também a celularidade e a presença de cristais de Charcot-Leyden. Colorações especiais para fungos (Gorcott, Fontana-Masson) documentam a melanina da parede fúngica(6,8).

3.5.5 Exames de Imagem

O uso da radiologia convencional pouco pode acrescentar no diagnóstico da RSF(98,142), a não ser quando aparecem áreas de densidade metálica (figura 8) no interior de um seio paranasal, sinal característico da bola fúngica ou da RSFA. Os achados radiológicos mais frequentes (velamento total, espessamento nodular da mucosa e ausência de nível hidroaéreo) são comuns a outras etiologias, como a RSC ou a neoplasia maligna.

A TC é recomendada sempre que houver suspeita diagnóstica de RSF(1,2,6,8,23,51,85). No início da doença, as evidências são compatíveis com inflamação crônica da mucosa. Posteriormente, nos casos invasivos, podem ser observadas destruição óssea e reação inflamatória nas estruturas adjacentes. A ressonância nuclear magnética (RNM) é mais sensível que a TC no diagnóstico da RSF invasiva, podendo detectar precocemente reação inflamatória na órbita ou no nervo óptico e a formação de abscessos intracranianos(6,85).

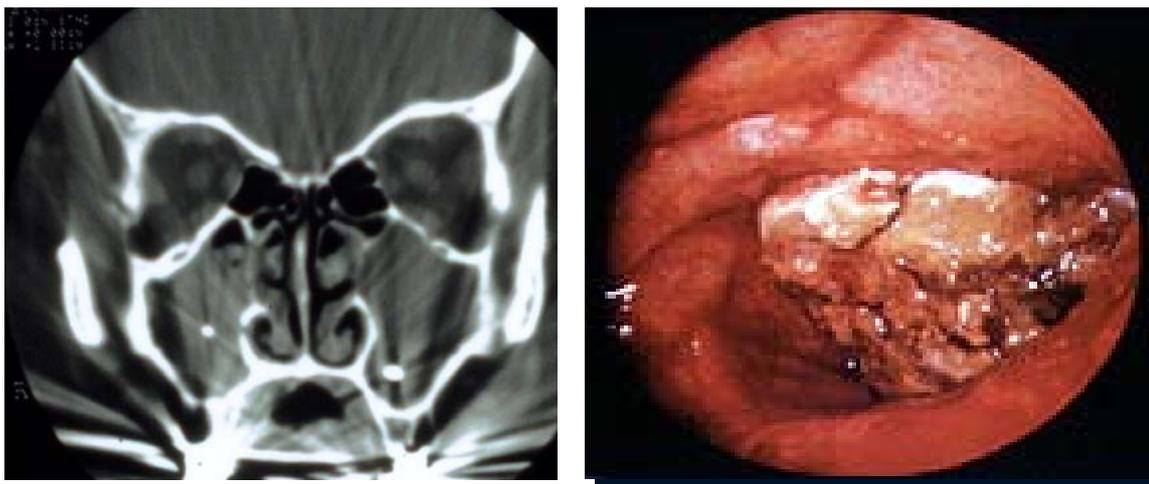


Figura 8 : TC com imagem metálica e aspecto endoscópico da bola fúngica

Nussebaum *et al.*(99), em um estudo de RSFA, encontraram sinais de erosão óssea à TC em 20% dos pacientes, sendo o seio etmoidal o mais comprometido e a órbita e a fossa craniana anterior os espaços adjacentes mais atingidos. Como a erosão também está presente nos casos de RSF invasiva (figura 9), a suspeita e o diagnóstico

pré-operatório de RSFA são importantes para evitarem-se cirurgias abertas ou radicais desnecessárias.

3 Revisão da Literatura

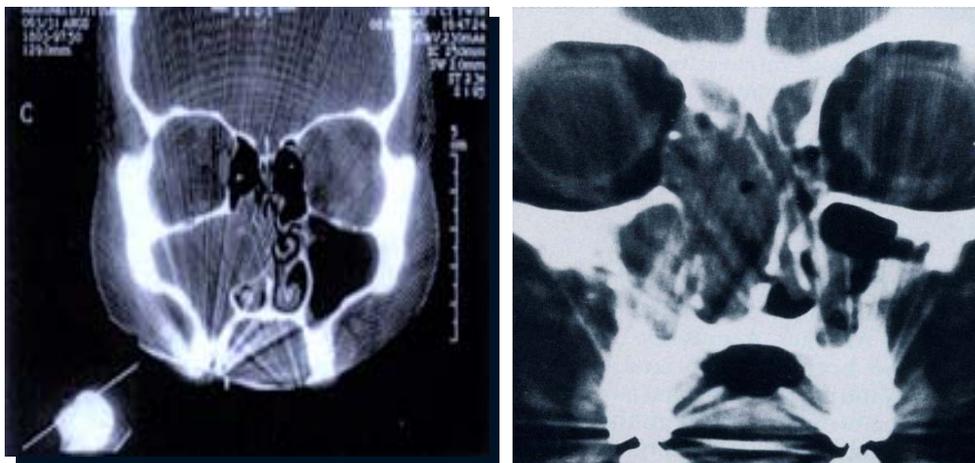


Figura 9 : Aspectos tomográficos com erosão óssea em 2 casos de rinossinusite fúngica invasiva

Áreas centrais de alta atenuação à TC são compatíveis com o diagnóstico de bola fúngica ou RSFA. Nesta última, também aparecem expansão dos seios e erosão óssea. Comprometimento de áreas intra-orbitárias e intracranianas não são incomuns, e mucocelos em áreas posteriores à obstrução pela mucina alérgica podem ser encontradas(44,68).

Yoon *et al.*(141), analisando TC de pacientes submetidos à cirurgia, encontraram calcificações em 51% de 39 pacientes RSF e em apenas 3% de 471 portadores de RSC. A localização da calcificação era central em 95% dos casos com fungo e periférica em 81% dos casos sem evidência de fungos. Os autores concluem que o achado de calcificações intra-sinusais à TC pode ser útil para diferenciar os casos de fungos antes do procedimento cirúrgico dos seios da face.

A RNM é útil para confirmar o diagnóstico da RSFA (figura 10). A mucina alérgica tem um alto conteúdo protéico, que resulta em sinal baixo na imagem em T1 e perda do sinal em T2. Podem-se delimitar precisamente áreas de mucosa polipóide

3 Revisão da Literatura

hipertrófica com a RNM, mas a TC é imprescindível para o planejamento dos limites cirúrgicos e a observação das referências anatômicas(12).

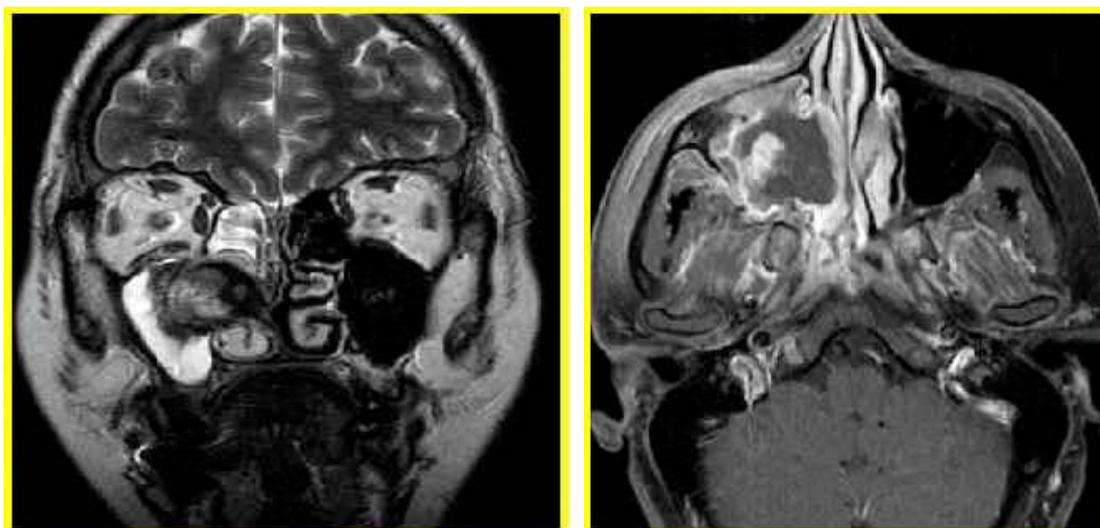


Figura 10: RNM em corte axial e coronal de um paciente portador de rinosinusite fúngica alérgica

Manning *et al.*(85) compilaram os achados de imagem da TC e da RNM de acordo com a doença rinosinusal (tabela 8).

Tabela 8: Achados de imagem de acordo com a doença rinosinusal

Doença	TC	RNM T1	RNM T2
Invasiva Aguda	inflamação mucosa reforço na dura mater ou órbita	mesmo	mesmo
Invasiva Indolente	inflamação mucosa destruição óssea	hiperintensidade do sinal no tecido adjacente	mesmo
Bola Fúngica	alta atenuação central geralmente no seio maxilar	sinal central intermediário ou hipointenso	áreas centrais sem sinal

RSFA	Múltiplos seios, unilateral hiperatenuação borrada	geralmente hipointenso	
Mucocele	baixa atenuação	geralmente hipointenso	sinal muito hiperintenso

Adaptado de Manning(85)

3 Revisão da Literatura

3.6 Tratamento das Rinossinusites Fúngicas

A maioria dos autores, em publicações recentes, concorda em que o tratamento com drogas antifúngicas por via sistêmica, isoladamente, ainda não é efetivo para a RSF(5,6,86,120). A terapêutica requer intervenção cirúrgica, preferencialmente por técnica endoscópica, que tem como objetivos principais estabelecer o diagnóstico com a colheita de material para exame, debridar o tecido desvitalizado e devolver drenagem e ventilação permanentes ao seio envolvido. A remoção completa do material fúngico e da mucina alérgica reduz a resposta antígeno-anticorpo em pacientes atópicos. A mucosa sadia deve ser cuidadosamente preservada para que os tecidos subjacentes (periósteo, dura-máter e periórbita) fiquem protegidos de ferimentos penetrantes(56,63,70,83,86).

Curativos pós-operatórios adequados, com uso de material endoscópico e por tempo prolongado, devem ser realizados(6). Remoção de crostas, realização de lavagens salinas e controle da alergia com corticosteróides sistêmicos e tópicos são essenciais ao sucesso do tratamento. Mesmo em condições ideais, pequenos resíduos de fungos podem permanecer no local, levando à recidiva da doença se não controlados no pós-operatório(1,25,65,67).

O tratamento da bola fúngica, mesmo em pacientes assintomáticos, consiste na remoção cirúrgica e aeração do seio comprometido(5,40). O acesso ao seio maxilar pode ser realizado por via endoscópica, podendo o fungo ser removido por meatotomia média. A abordagem pela fossa canina permite um outro ângulo de visão que pode

3 Revisão da Literatura

facilitar o procedimento(40,65). Seja qual for o acesso, lavagens repetidas devem ser realizadas(5). O seio esfenoidal também pode ser tratado por via endoscópica, e o fungo removido por alargamento do óstio natural(5,62). As recidivas não são freqüentes(32,70,103).

Estes mesmos princípios devem ser utilizados nos casos de RSFA. O microdebridador é útil para uma remoção menos traumática da mucosa polipóide e, em conjunto com uma aspiração eficiente, constituem os melhores instrumentos para a remoção da mucina alérgica(6,7,61,70,113). A remoção deve ser completa para interromper a resposta imunológica ao antígeno, diminuindo a recorrência.

Existe consenso na literatura quanto ao uso de corticosteróides orais e tópicos na RSFA(3,6,70,83,87,120). As doses de corticosteróides orais devem ser de 1 a 2 mg/kg/dia de predisona, devendo o tratamento ser iniciado antes da cirurgia e permanecer por uma semana a um mês após. O objetivo é a diminuição da reação inflamatória da mucosa, melhorando a visualização, reduzindo o sangramento e diminuindo o edema pós-operatório(70,120). Recomenda-se, após o procedimento, a realização de lavagens com solução salina e o uso de corticosteróides tópicos(3,6,70,120).

Folker *et al.*(43), em um estudo usando imunoterapia específica no pré-operatório de doentes com RSFA, demonstraram importante redução do edema e da formação de pólipos, diminuição do uso de corticosteróides locais e sistêmicos e melhora da qualidade de vida quando comparados aos controles. Mabry e Mabry(81), entretanto, usando imunoterapia nas mesmas condições, concluem que o tratamento parece ser benéfico, mas somente estudos com maior duração podem ser conclusivos. Os vários tipos de intervenção terapêutica estão mostrados na figura 11.

3 Revisão da Literatura

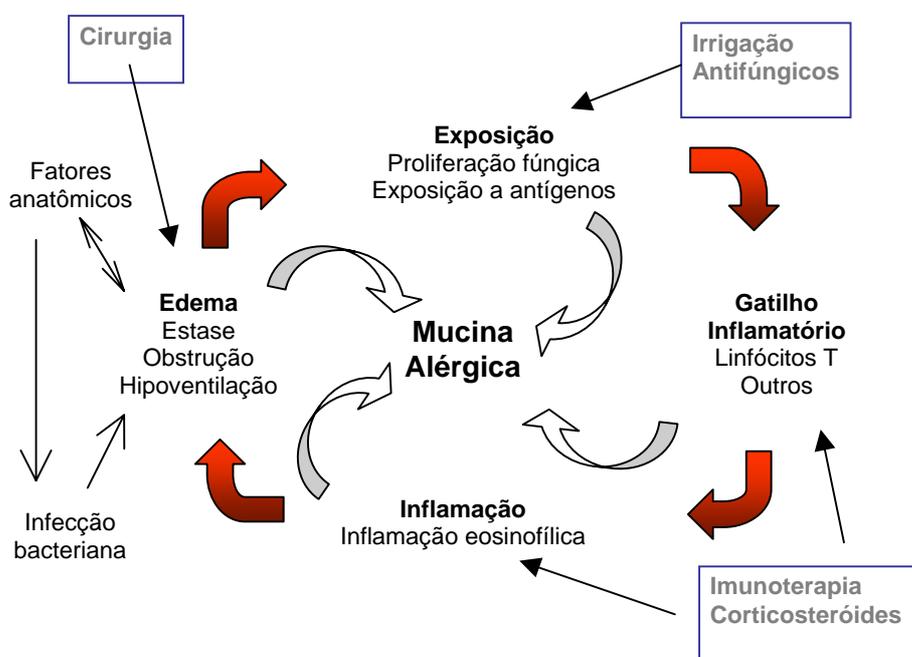


Figura 11: Intervenções terapêuticas na rinossinusite fúngica alérgica
Modificado de Marple(86)

Marple *et al.*(88), estudando por um período de 4 a 10 anos 17 pacientes com RSFA submetidos a tratamento cirúrgico, concluíram que, após a cirurgia, o tipo de tratamento escolhido (corticosteróides orais ou tópicos, imunoterapia ou uso de antifúngicos) não parece afetar a evolução a longo prazo. Os pacientes apresentaram

boa evolução com normalização da mucosa em 29% dos casos e espessamento leve em 76%, todos com título elevado de IgE específica para fungos. Os resultados sugerem que, após o controle inicial bem sucedido da RSFA, muitos pacientes podem atingir um estado de doença quiescente.

Kupfenberg e Bent(71) sugerem que, no pós-operatório de RSFA, os pacientes sejam submetidos a endoscopia nasal a cada 4 a 6 semanas para a detecção precoce de possíveis recidivas. Utilizam também a dosagem seriada de IgE total e específica contra fungos para avaliar o sucesso terapêutico, embora estes valores não mostrem correlação com os achados subjetivos e objetivos da RSFA. Os autores também consideram que o estadiamento proporciona ao médico um controle pós-operatório mais adequado, facilitando o uso da terapia medicamentosa adjuvante e avaliando a necessidade de reintervenções cirúrgicas.

A RSF invasiva tem o tratamento cirúrgico como atitude necessária para controlar ou erradicar a doença(5,6,56,66,71,76,123). Não existe consenso sobre tratar-se a doença granulomatosa ou não granulomatosa de maneira diferente e recomenda-se remoção completa do tecido doente com ampla aeração do seio comprometido(124). deShazo *et al.*(25,26) sugerem que a doença crônica não granulomatosa deve ser tratada da mesma maneira agressiva adotada na RSF aguda, seguida de medicação antifúngica por 6 semanas. Afirmam também que a doença granulomatosa reage bem à cirurgia, não necessitando de medicação antifúngica sistêmica, discordando de Stringer e Ryan(127), que usam doses de 0,4 a 2 mg/kg/dia de anfotericina B por 6 semanas ou até o controle sintomático.

O uso de medicações antifúngicas sistêmicas é indicado para pacientes com doença fúngica invasiva. São doentes graves cujo tratamento pode requerer uma equipe, envolvendo cirurgião, infectologista, hematologista e oncologista. Anfotericina B deve ser usada na dose de 0,25 a 1 mg/kg/dia, limitada pelos efeitos colaterais(43,75,127). Agentes antifúngicos de uso tópico parecem mostrar algum benefício no controle das

recidivas pós-peratórias, mas dados conclusivos ainda estão pendentes(83). Ponikau *et al.*(110) sugerem o uso de anfotericina B, e Rains e Mineck(114), de itraconazol .

Podemos concluir que a RSF é uma doença cuja incidência continua a aumentar, vindo a ser identificada com mais frequência em razão do avanço dos diagnósticos por imagem e da maior suspeita diagnóstica dos médicos em relação ao problema.

A endoscopia nasal de rotina e a TC aumentaram nossa capacidade de diagnosticar, classificar e estadiar as RSFs(8). Com os avanços realizados pela cirurgia endoscópica dos seios da face, nossa habilidade de tratar e erradicar a doença fúngica continua a crescer, mas futuras pesquisas certamente levarão a tratamentos cirúrgico e medicamentoso mais eficientes, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

4

PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

O presente estudo compreendeu duas etapas:

- Na primeira realizou-se um estudo de coortes em um subgrupo de pacientes portadores de RSC submetidos a tratamento cirúrgico dos seios da face pelo método endoscópico, no período compreendido entre janeiro de 1988 e dezembro de 2002, com diagnóstico de RSF, em que o fator em estudo foi a classificação dos pacientes, e o desfecho, a evolução de cada um deles.

- A seguir realizou-se um estudo de casos e controles comparando-se os achados de fungos em meato médio em voluntários sadios com os de portadores de RSF.

4.2 Características da População Estudada

Os casos são oriundos de clínica privada e previdenciária, com procedimentos realizados no Hospital Moinhos de Ventos e no Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Foram avaliados 890 pacientes portadores de RSC submetidos a procedimento cirúrgico endoscópico dos seios da face e selecionados para estudo 62 com o diagnóstico de RSF, confirmado por exame micológico direto e/ou cultural e/ou por exame anatomopatológico.

Consideraram-se portadores de RSC crônica pacientes que apresentassem:

a) sinais e sintomas com duração de no mínimo 3 meses, sem resposta a tratamento medicamentoso com amoxicilina associada a clavulanato e/ou cefalosporina de segunda geração, por 4 semanas(56).

b) comprometimento rinossinusal evidenciado por TC dos seios paranasais. Os exames tomográficos foram classificados segundo o proposto por Kennedy(62):

I - doença sinusal unilateral ou limitada ao etmóide

II - doença etmoidal bilateral com envolvimento de outro seio

III - doença etmoidal bilateral com envolvimento de dois ou mais seios em cada lado

IV - pansinusite ou polipose nasal difusa

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que não concordaram em participar do estudo ou assinar o termo de consentimento informado, os que não tiveram um seguimento pós-operatório mínimo de 6 meses e os que não preencheram os critérios acima.

4.2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão dos Controles

Foram incluídos indivíduos sadios sem história de rinossinusite aguda ou crônica, alergia respiratória, fibrose cística, polipose nasal, discinesia ciliar, síndrome da imunodeficiência adquirida, imunossupressão ou diabetes mérito e que não tivessem feito uso de antimicrobianos, corticosteróides, drogas antineoplásicas, atomizadores

nasais ou cocaína no período de 21 dias anterior à realização do estudo(95).

Foram excluídos portadores de desvio de septo que impedisse a visualização do meato médio(34,35).

4.3 Método de Coleta das Amostras

4.3.1 Pacientes

As secreções do meato médio e ou do seio da face comprometido foram coletadas unilateralmente, sob visão endoscópica, com aspirador esterilizado em autoclave de 2 mm de diâmetro acoplado em recipiente de coleta *Specimen Trap* modelo 076-0490 (Sherwood Medical, St. Louis, EUA).

4.3.2 Controles

As amostras foram coletadas sob visão unilateral endoscópica (endoscópios rígidos Storz de 4 mm ou 2,7 mm, com angulação de 30° ou 0°)(4,113).

Os equipamentos eram esterilizados previamente com imersão em glutaraldeído a 2% durante 20 minutos e, após, lavados com água esterilizada para remover o desinfetante.

Turundas de algodão, embebidas em neotutocaína a 4%, eram introduzidas na cavidade nasal por 5 minutos. O endoscópio era introduzido após a abertura do vestíbulo com espéculo nasal utilizado para retrainir a ala nasal, minimizando-se a possibilidade de contaminação da amostra pelo vestíbulo nasal e pelas vibrissas(22,48,122,130). A coleta era realizada com a colocação do *swab* diretamente

no meato médio até suas fibras ficarem úmidas(2,4,94).

4.4 Avaliação dos Pacientes

Na avaliação dos pacientes incluídos no estudo foram considerados os itens abaixo.

4.4.1 Anamnese

Compreendida história clínica geral e dirigida para a área otorrinolaringológica com a avaliação dos seguintes dados: obstrução nasal, rinorréia, prurido nasal, espirros, gota pós-nasal, epistaxe, alterações do olfato, queixas de orofaringe, cefaléia, rouquidão, tosse, asma e expectoração.

4.4.2 Exame Otorrinolaringológico

O exame incluía videoendoscopia nasal, realizada com endoscópio rígido de 4 mm e ângulo de 30° e 0° ou endoscópio flexível de 6 mm, sob anestesia local, com algodão embebido com neotutocaína a 2%, e vasoconstricção com oximetazolina quando necessário. Foram observados os seguintes dados: desvio do septo nasal, tamanho (antes e após o uso de vasoconstritor) e aspecto dos cornetos médio e inferior, coloração da mucosa, presença e tipo de secreção, polipose, degeneração polipóide e o estado do meato médio.

4.4.3 Estudo radiológico

Foi realizada TC dos seios da face, sem contraste intravenoso, nos planos axial e coronal, com o paciente em decúbito dorsal. Presença de microcalcificações e imagem

metálica no interior do seio da face foram consideradas como sugestivas da presença de fungos(2,5,6,85,141).

4.4.4 Exame microbiológico

As amostras clínicas foram coletadas durante o procedimento cirúrgico e colocadas em meio de transporte de Stuart (Starplex Scientific, Ontário, Canadá) para cultivo de microorganismos aeróbios, e em caldo de tioglicolato para cultivo de anaeróbios. O material foi encaminhado ao Serviço de Microbiologia do Laboratório Weinmann do Hospital Moinhos de Vento ou ao Instituto de Pesquisa Diagnóstica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no máximo 1 hora após a coleta.

Para a cultura aeróbia, o material era semeado em placas contendo o meio de ágar McConkey (Difco, Detroit, EUA ou Becton Dickinson, Maryland, EUA) e Trypticase Soy ágar (Difco, Detroit, EUA) enriquecido com 10% de sangue de carneiro (ágar sangue) e incubado a 37^o C por 24 horas. Não havendo crescimento bacteriano, os meios eram reincubados por mais de 24 horas antes de serem liberados como negativos(107,135).

O cultivo para germes anaeróbios foi realizado através de semeadura em ágar sangue de carneiro, tendo como base o ágar sangue de brucela (Difco, Detroit, EUA) e a bacteróide bile esculina ágar, com incubação por até 72 horas em atmosfera da anaerobiose proporcionada pelos sistemas Gaspak (Becton Dickinson, Maryland, EUA), Anaerocult (Merck SA, Brasil) ou Anaerobac (Probac, São Paulo, Brasil). O caldo tioglicolato era utilizado como *back up* para semeadura de anaeróbios em caso de

suspeita de presença de germes na amostra (estimada pelo método de Gram) e ausência de crescimento nas placas. Após o isolamento e a confirmação de se tratar de germe anaeróbio, a identificação do microorganismo era feita com a utilização do sistema API para germes anaeróbios (Bio Merieux, França).

A análise micológica foi realizada através do exame direto do material, entre lâmina e lamínula, e a cultura do material em meio de Sabouraud com ou sem cloranfenicol e *ciclohexamida*. A incubação foi a 25^o-35^o C, e as culturas foram observadas até 20 dias para liberação como negativas para fungos. A identificação dos fungos e leveduras foi feita a partir da morfologia microscópica e da utilização de *kit* comercial para identificação de leveduras (Sistema API, Bio-Merieux, França), respectivamente.

4.4.5 Exame Histopatológico

As amostras da mucosa do seio envolvido, de acordo com os achados histopatológicos, foram classificadas como:

- a) inflamação crônica inespecífica (edema com espaçamento da lâmina própria da mucosa, infiltrado linfoplasmocitário e fibrose perivascular);
- b) inflamação crônica supurativa (características anteriores com infiltrado neutrocitário);
- c) inflamação crônica alérgica (inflamação crônica com infiltrado eosinofílico);
- d) inflamação crônica com invasão fúngica (visualização de hifas filamentosas e segmentadas com coloração pelo método PAS e Grocott).

4.5 Classificação dos Pacientes

Os pacientes foram classificados quanto ao tipo de RSF, de acordo com os achados cirúrgicos e histopatológicos, como portadores de bola fúngica, infecção saprófita, RSF invasiva, RSFA e RSF indolente, conforme os critérios adotados por Ferguson (38,40):

- a) bola fúngica: caracterizada por um emaranhado de hifas no interior do seio da face, sem invasão tecidual e com mínima reação inflamatória da mucosa;
- b) infestação saprófita: presença assintomática de fungos visíveis em crostas mucosas no nariz ou no seio de face, sem invasão da mucosa;
- c) rinosinusite fúngica invasiva: infecção fúngica com invasão tecidual ao exame histopatológico, com ou sem invasão vascular;
- d) rinosinusite fúngica alérgica: presença de muco com numerosos eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden, raras hifas e reação inflamatória da mucosa, sem invasão por fungos;
- e) rinosinusite fúngica indolente ou crônica invasiva: presença de fungos com invasão vascular ausente ou mínima.

4.6 Seguimento dos pacientes

O seguimento dos pacientes foi realizado pelo autor com anamnese, exame otorrinolaringológico completo e exame endoscópico nasal. O acompanhamento foi realizado por um período mínimo de seis meses.

4.7 Análise Estatística

Os dados foram coletados das fichas e dos exames dos pacientes e anotados em protocolo específico (anexo 1).

Foi empregado o programa MS Excel 2000 para armazenar e processar os dados. O pacote estatístico utilizado foi o SPSS 8.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

A comparação de médias foi realizada empregando-se o teste t de Student.

Para a comparação de proporções foi usado o teste do qui-quadrado, com correção de Yates(140) quando o número de graus de liberdade fosse igual a um, e o teste exato de Fischer se o número esperado para determinada característica fosse inferior a 5 pacientes.

Os sintomas foram comparados usando-se uma escala de escores com o teste t para amostras emparelhadas (dados paramétricos) e o teste T de Wilcoxon (dados não paramétricos para amostras emparelhadas), e ANOVA (*Analyses of Variance*) para medidas repetidas para a comparação de médias.

O erro aceitável foi de 5% ($p < 0,05$).

4.8 Cálculo do Tamanho de Amostra

Para $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$ e desejando identificar diferenças de exposição entre casos e controles de pelo menos 20% a 25%, estimou-se um tamanho amostral mínimo de 60 pacientes por grupo (total = 120).

4.9 Aspectos Éticos

O projeto teve seu protocolo aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Anexo 2). Os procedimentos clínicos e cirúrgicos e os exames laboratoriais analisados nesta investigação fazem parte da investigação e tratamento rotineiro dos pacientes com rinossinusite.

Por ocasião da avaliação individual dos pacientes elegíveis, foi solicitada assinatura de consentimento pós-informação (Anexo 3). Os voluntários foram esclarecidos sobre o estudo e deram consentimento verbal, não tendo nenhum deles sido remunerado.

5

RESULTADOS

5 – RESULTADOS

5.1 Resultado dos Pacientes

O delineamento do estudo foi uma coorte de pacientes submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal como procedimento terapêutico de escolha, por terem RSC não responsiva ao tratamento farmacológico convencional. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados no Hospital e Moinhos de Vento e no Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia, ambos em Porto Alegre – RS, entre janeiro de 1988 e dezembro de 2002. Todos foram submetidos a anamnese, exame físico otorrinolaringológico convencional, endoscopia nasal, TC de seios da face e exames laboratoriais.

De um total de 890 procedimentos cirúrgicos nasossinusais realizados foram selecionados os casos em que foi detectada a presença de fungos identificados em exames laboratoriais, que são o objeto do presente estudo.

Foram analisados os dados de 62 (6,7%) pacientes com idade média de 40,6 anos (variando de 8 a 81 anos, mediana de 45,4 anos), sendo 25 do sexo masculino e 37 do sexo feminino, sem haver diferença significativa ($p = 0,13$)^{*} entre eles. Apenas 1 paciente era de cor negra, sendo os demais da cor branca.

Os sintomas e sinais encontrados foram obstrução nasal em 57 pacientes (92%), secreção nasal em 55 (88,7%), gota pós-nasal em 51 (82,2%), tosse em 43 (69,3%), rinite alérgica em 30 (48,3%), sensação de pressão facial em 24 (38,7%), alterações do

* teste t de Student

olfato em 21 (33,8%), irritação na garganta e asma brônquica em 21 (33,8%), dor facial em 9 (14,5%) e fadiga e história de intolerância à aspirina em 14 (22,5%) (figura 12). O tempo de duração dos sintomas variou de 3 meses a mais de 5 anos.

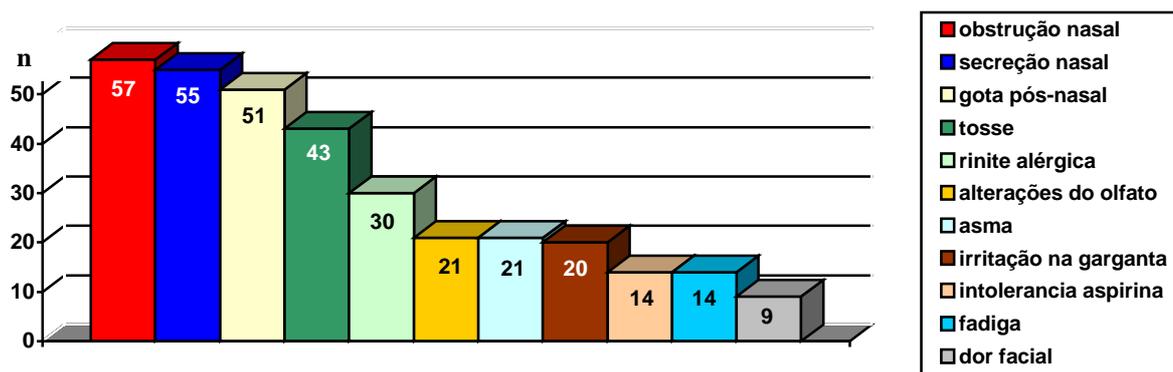


Figura 12 – Apresentação clínica pré-operatória dos pacientes em estudo

As comorbidades mais freqüentemente encontradas foram rinite em 33 pacientes (53,2%), asma brônquica em 21 (33,8%), hipertensão arterial sistêmica em 16 (25,8%) e intolerância à aspirina em 14 (22,5%). Com prevalência menor aparecem broncopneumonias de repetição (7 pacientes), bronquiectasias (6 pacientes), hepatite (4 pacientes), transplantes de órgãos e imunodeficiência primária (3 pacientes), diabetes melito e leucemia (2 pacientes), e casos isolados de fibrose cística, tuberculose e tumor de hipófise.

Quanto ao uso prévio de medicação, 59 pacientes (95,1%) haviam utilizado antibiótico de largo espectro no mês anterior à cirurgia, 37 (59,6%) eram usuários de corticosteróide nasal tópico, 25 (40,3%) utilizavam corticosteróide oral e 6 (9,7%) já haviam recebido algum tipo de medicação imunossupressora que não corticosteróide.

Apenas 11 pacientes (18,6%) haviam se submetido anteriormente à cirurgia nasossinusal: 3 a polipectomia endoscópica, 4 a sinusotomia, 1 a septoplastia, 1 a rinoplastia, 1 a septoplastia e polipectomia e 1 a turbinectomia e sinusotomia.

Os achados à endoscopia nasal foram: secreções nasais em 57 pacientes (91,9%), sendo 29 (46,7%) amareladas, 23 (25%) esverdeadas, 4 tinham cor marrom e 1 de cor preta; obstrução do meato médio em 47 (75,8 %), polipose em 25 (40,3%), sendo bilateral em 10 (16,1%) e unilateral em 15 (24,1%), hipertrofia de conchas inferiores em 17 (27,4%) e hipertrofia de adenóides em 3 (4,8%) (tabela 9).

Tabela 9 - Achados à endoscopia nasal

	n	%
Secreção nasal	57	91,9
Obstrução do meato médio	47	75,8
Polipose	25	40,3
Hipertrofia de cornetos	17	27,4
Hipertrofia de adenóides	3	4,8

Todos os pacientes apresentavam algum tipo de velamento à TC dos seios da face. Pansinusite ou polipose nasal difusa com velamento de todos os seios foram encontradas em 18 pacientes (29%), velamento maxilar unilateral em 16 (22,6%), velamento maxilar bilateral em 1, etmoidal unilateral em 1, acometimento etmoidal bilateral mais 1 seio em 10 (16,1%), etmoidal bilateral mais 2 ou mais seios em 9 (14,5%), etmoidal e maxilar unilateral em 5 (8,1%) e etmoidal unilateral mais maxilar bilateral em 2 pacientes. A tabela 10 mostra estes achados segundo a classificação de Kennedy(62).

Tabela 10 - Tipos de achados à TC segundo a classificação de Kennedy

	n	%
Tipo I	22	35,5
Tipo II	10	16,1
Tipo III	12	19,3
Tipo IV	18	29,1
Total	62	100

Os demais achados tomográficos estão mostrados na tabela 11. Considerou-se imagem sugestiva de fungo a presença de microcalcificações e/ou imagem metálica(85), que ocorreram em 38 pacientes (61,3%).

Tabela 11 - Achados tomográficos

	n	%
Velamento	62	100,0
Obstrução de meato médio	49	79,0
Espessamento ou esclerose óssea	34	54,8
Microcalcificações	28	47,4
Imagem metálica	18	29,0
Erosão óssea	16	25,4
Expansão do seio	11	17,7

O exame cultural micológico do material obtido durante a cirurgia mostrou os seguintes resultados: *Aspergillus* em 30 pacientes (48,4%), *Candida sp.* em 11 (17,7%), *Penicilium sp.* em 5 (8%), hifas septadas e ramificadas em 5 (8%) e *Alternaria sp.* em 3 (4,8%). A relação detalhada dos tipos de fungos esta descrita na tabela 12.

Tabela 12 - Tipos de fungos identificados ao exame cultural micológico

	n	%
<i>Aspergillus sp.</i>	21	33,8
<i>Candida sp</i>	11	17,7
<i>Penicillium</i>	5	8,0
hifas septadas e ramificadas	5	8,0
<i>Aspergillus niger</i>	3	4,8
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3	4,8
<i>Alternaria sp.</i>	3	4,8
<i>Fusarium sp</i>	2	3,2
<i>Pseudallescheria boydii</i>	2	3,2
<i>Aspergillus flavus</i>	2	3,2
<i>Aspergillus albicans</i>	1	1,6
<i>Epicoccum nigrum</i>	1	1,6
<i>Neosartorya fischari</i>	1	1,6
<i>Basidiomycete sp</i>	1	1,6
<i>Nodulisporium sp</i>	1	1,6
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1	1,6
<i>Schizofilum comuni</i>	1	1,6
<i>Ascomycetes sp</i>	1	1,6

O exame bacteriológico indicou infecção bacteriana associada em 47 pacientes, havendo o crescimento de *S. aureus* em 15 casos (31,9%), *P. aeruginosa* em 10 (21,2%) e *Haemophilus sp.* em 4 (8,5%). Em 10 pacientes (16,9%) não houve crescimento bacteriano e em 2 o exame não foi realizado (tabela 13).

Tabela 13 - Germes identificados ao exame bacteriológico

	n	%
<i>S. aureus</i>	15	31,9
<i>P. aeruginosa</i>	10	21,2
<i>Haemophilus sp.</i>	4	8,5
<i>M. catarralis</i>	3	6,3
<i>S. pneumoniae</i>	3	6,3
<i>S viridans</i>	2	4,2
<i>Bacterioides sp</i>	2	4,2
<i>Staphylo simulans</i>	2	4,2
Outros	9	19,9
Sem crescimento	10	21,2
Não realizado	2	4,2

Foram comparados os resultados dos exames micológico e bacteriológico de cada paciente, observando-se associação entre *Aspergillus sp.* e *S. aureus* em 5 pacientes, associação entre *Aspergillus sp.* e *P. aeruginosa* em 4, *Aspergillus niger* e *S. aureus* em 3, hifas septadas e ramificadas e *S. aureus* em 2 e *Candida sp.* e *P. aeruginosa* em 2. As demais combinações de resultados não se repetiram entre os pacientes estudados.

Durante a cirurgia, todos os pacientes apresentavam secreção na fossa nasal, sendo a secreção amarelada em 17 pacientes (27,4%), esverdeada em 12 (19,3%), preta-esverdeada em 11 (17,7%), preta em 8 (12,9%), preta-amarelada em 5 (8%), marrom em 4 (6,7%) e preto-marrom e verde-marrom em 2 (3,2%). Apenas 1 paciente apresentava secreção nasal esbranquiçada.

Polipectomia foi realizada em 23 pacientes, sendo em 6 unilateral e em 17 bilateral.

Além do procedimento cirúrgico para tratamento da rinossinusite, foram também realizados, em alguns pacientes, outros procedimentos coadjuvantes, apresentados na tabela 14. Não houve caso de concha bulosa.

Tabela 14 - Tipos de procedimento cirúrgico realizado

	n	%
Sinusotomia	62	100,0
Polipectomia	25	40,3
Turbinectomia	6	10,1
Adenoidectomia	4	7,5
Cauterização das conchas inferiores	1	2,5

O exame histopatológico definitivo mostrou inflamação crônica inespecífica em 25 casos (40,3%), inflamação crônica alérgica em 21 (33,8%), inflamação crônica

supurativa em 12 (19,3%) e invasão fúngica em 4 (6,4%). Quanto à classificação da RSF observou-se bola fúngica em 33 pacientes (53,2%), RSFA em 24 (38,7%) e RSFfúngica indolente em 3 (4,8%). Em 2 pacientes os fungos foram considerados saprófitas. Não houve nenhum caso de rinosinusite fúngica invasiva (tabela 15).

Tabela 15 - Tipos de rinosinusite fúngica

	n	%
Bola fúngica	33	53,2
RSF alérgica	24	38,7
RSF indolente	3	4,8
Infecção saprófita	2	3,2
RSF invasiva	0	-
Total	62	100.0

Entre os casos classificados como bola fúngica, obstrução nasal estava presente em 30 (90,9%) deles, secreção nasal posterior em 29 (87,8%) e de corticosteróides tópicos em apenas 9 (27,3). Tosse foi queixa em 19 (57,5%), intolerância à aspirina aparecem somente em 1 (3,5%) paciente e 6 (18,2%) tiveram pneumonia de repetição. Pólipo foi evidenciado em apenas 2 (7,1%) pacientes, e obstrução do meato médio em 7 (21,2%).

Os pacientes com RSFA apresentavam, em sua totalidade, obstrução nasal, secreção nasal posterior e uso prévio de corticosteróides tópicos e antibióticos sistêmicos. Tosse foi queixa em 14 (58,3%), 12 (50%) referiram intolerância à aspirina e apenas 5 (20,1%) tiveram pneumonia prévia (figura 13). Os achados cirúrgicos evidenciaram pólipos em 22 pacientes (91.6%), obstrução do meato médio em 21

(87,5%) e microcalcificações em 20 (81,8%) dos casos. O tipo de fungo mais frequente foi o *Aspergillus* (8 casos).

5 Resultados

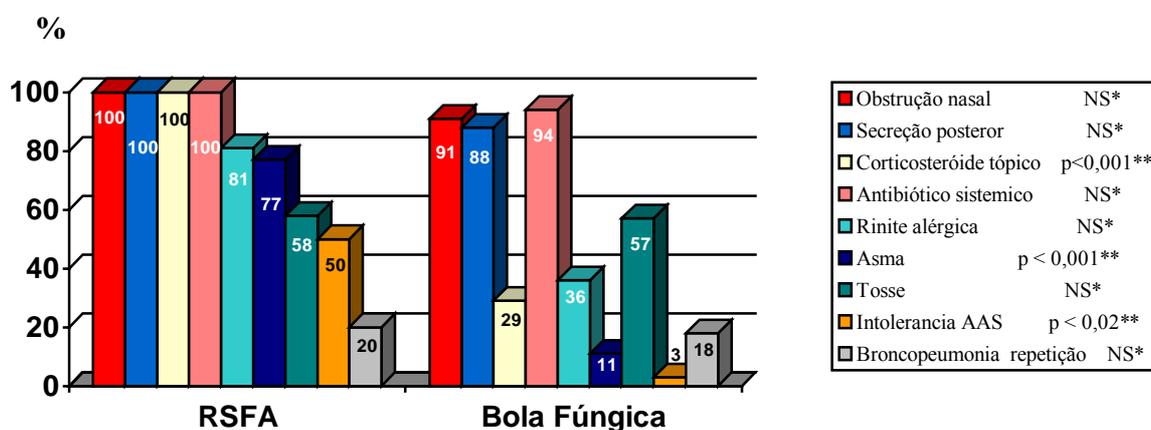


Figura 13: Achados pré-operatórios segundo o tipo de rinossinusite fúngica

p = Valores-p de Pearson para o teste do Qui-quadrado
 *NS – não significativo (p > 0,05)
 ** Correção de Yates do Qui-quadrado

Não houve diferença estatística ao serem comparados a idade média (p = 0,13)* e o sexo do grupo com diagnóstico de RSFA com os de bola fúngica. Os sintomas pré-operatórios foram analisados estatisticamente após serem colocados em uma escala e comparados globalmente entre os dois diagnósticos. O escore dos grupos, quando comparado, utilizando-se o teste t para amostras independentes, não evidenciou diferença entre eles (p= 0,715 ; IC 95%: -1,11 a 1,61).

Por outro lado, uso de corticosteróides tópicos, história de intolerância prévia à aspirina e asma brônquica, quando analisados individualmente, foram os únicos fatos que mostraram diferença estatística na comparação dos sintomas pré-operatórios entre os dois grupos, sendo mais frequentes nos pacientes com diagnóstico de RSFA. A presença de pólipos ao exame clínico pré-operatório em pacientes portadores de RSFA

(78,2%) foi significativamente maior ($p < 0.001$)* do que a dos com o diagnóstico de bola fúngica (6,0%).

5 Resultados

Comparando-se os estudos radiográficos com tomografia computadorizada dos dois grupos, o achado de obstrução do meato médio não mostrou diferença significativa.* Os demais achados, como a presença de erosão óssea, foram encontrados em 12 pacientes (50%) com RSFA e em 4 (12,1%) com bola fúngica ($p < 0.001$)*, microcalcificações em 19 (79,1%) e 10 (30,3%) ($p < 0.001$)*, e espessamento da mucosa em 8 (33,3%) e 2 (6,1%) pacientes ($p = 0,02$)**, respectivamente, evidenciando uma diferença significativa entre os grupos (figura 14).

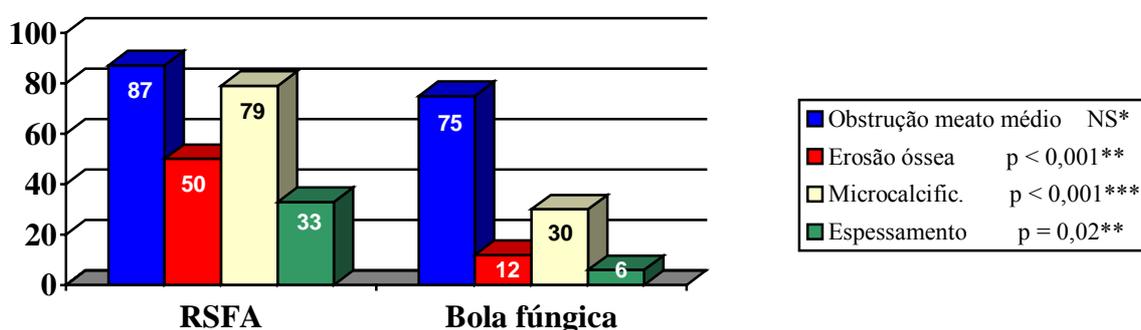


Figura 14: Comparação dos achados à tomografia computadorizada

p Valores-p de Pearson para o teste do Qui-quadrado

* não significativo

** correção de Yates do Qui-quadrado

*** teste exato de Fisher

Quanto ao tipo de fungo encontrado nas culturas, nos pacientes com diagnóstico de bola fúngica identificaram-se 17 (51,5%) do gênero *Aspergillus*, 7 (21,2%) do gênero

* teste t de Student

** teste Qui-quadrado com correção de Yates.

*** teste exato do de Fisher

* teste Qui-quadrado com correção de Yates.

** teste exato do de Fisher

Candida, 3 (9,1%), do gênero *Penicilium* e 6 (18,2%) de outros tipos; e nos com diagnóstico de RSFA 14 (58,3%) do gênero *Aspergillus*, 3 (12,5%) do gênero *Candida*,

5 Resultados

2 (8,3%) do gênero *Penicilium* e 5 (20,8%) de outros tipos; sem haver diferença estatística entre os grupos*.

Já os achados cirúrgicos dos pacientes com diagnóstico de RSFA evidenciaram uma frequência significativamente maior de polipose nasal (91,7% e 6,1%; $p < 0,001$)**, de obstrução do meato médio (87,5% e 24,2%; $p < 0001$ *** e microcalcificações (79,2 % e 33,3%; $p < 0,002$)** quando comparados com os achados cirúrgicos dos pacientes com o diagnóstico de bola fúngica (figura 15).

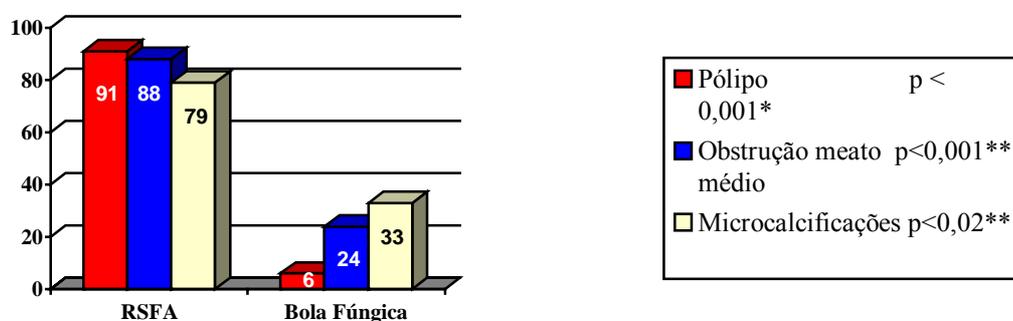


Figura 15: Achados trans-operatórios nos casos de rinossinusite fúngica alérgica e de bola fúngica

p = Valores-p de Pearson para o teste do qui-quadrado

* Teste exato de Fisher

** Correção de Yates do Qui-quadrado

* teste t de Student

** teste exato de Fisher

*** teste do qui-quadrado com correção de Yates.

O tempo de acompanhamento pós-operatório até o momento da análise dos dados foi em média de 19,4 meses, com desvio padrão de 6,3 meses. Vinte pacientes (32,2%) foram acompanhados de 6 meses a 1 ano, 14 (22,6%), de 1 a 2 anos 6 de 3 a 4

5 Resultados

anos (9,7%), 7(11,2%) de 4 a 5 anos e 15 (24,2%) tiveram mais de 5 anos de acompanhamento pós-operatório.

A avaliação geral dos sintomas no pós-operatório de todos os pacientes pode ser vista na tabela 16.

Tabela 16 - Avaliação dos sintomas no período pós-operatório

	Assintomático		Melhor		Inalterado		Pior	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Obstrução nasal	37	59,6	18	29,0	6	9,6	1	1,6
Gota pós-nasal	32	51,6	22	35,4	6	9,6	2	3,2
Pressão facial	55	88,7	4	6,4	3	4,8		
Secreção nasal	31	50,0	23	37,1	6	9,6	2	3,2
Irritação na garganta	51	82,2	10	16,1	1	1,6		
Dor facial	61	98,3	1	1,6				
Tosse	43	69,3	11	17,7	4	6,4	2	3,2
Fadiga	55	88,7	5	8,1	2	3,3		
Alterações do olfato	53	85,5	7	11,3	2	3,2		

Na figura 16 podemos evidenciar a melhora sintomática significativa das principais queixas dos pacientes portadores de RSFA, comparando sua presença no pré e no pós-operatório.

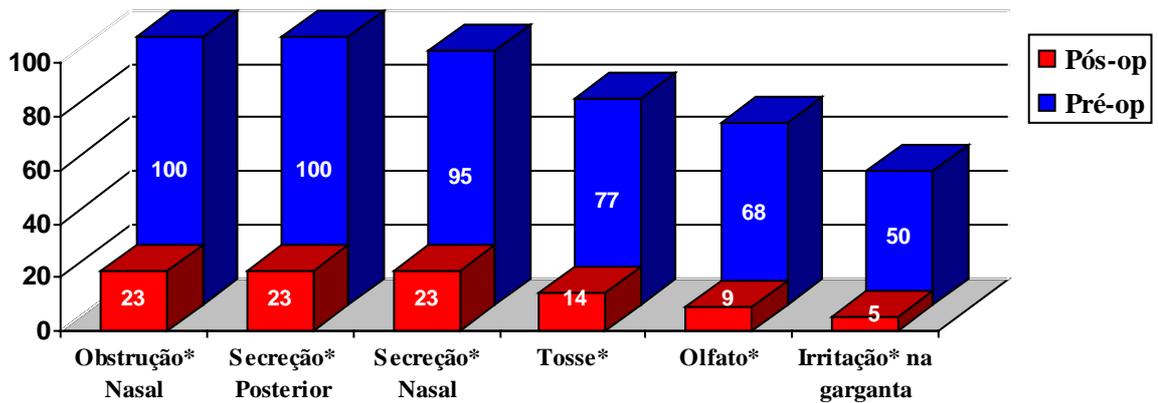


Figura 16 : Evolução dos sintomas dos pacientes com rinossinusite fúngica alérgica após a intervenção cirúrgica

* $p < 0,001$ para o teste do Qui-quadrado

5 Resultados

A mesma evolução favorável ocorreu com os portadores de bola fúngica, também com melhora significativa em todos os sintomas, como demonstrado na figura 17.

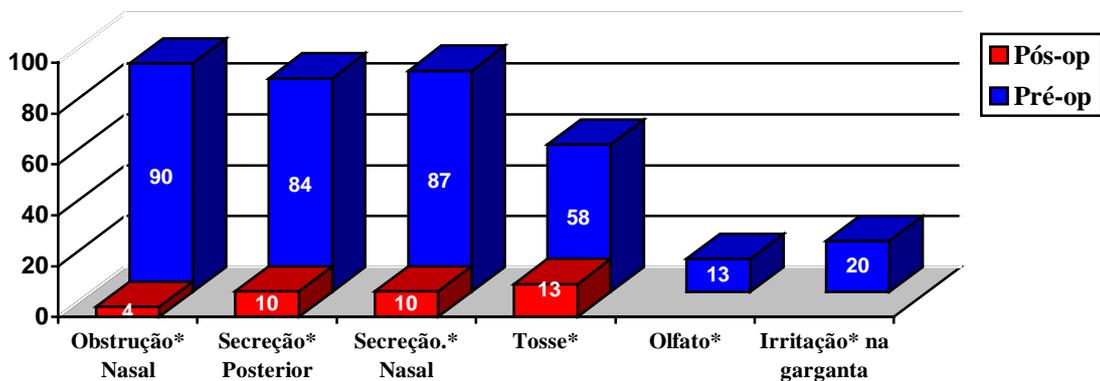


Figura 17 : Evolução dos sintomas dos pacientes com bola fúngica após a intervenção cirúrgica

* $p < 0,001$ para o teste do Qui-quadrado

Quando comparamos os sintomas dos dois grupos após o procedimento cirúrgico, usando a mesma escala de escores, evidenciamos que os sintomas nos pacientes com bola fúngica são significativamente menores dos que nos com RSFA, seja qual for o tipo teste realizado. O teste paramétrico (teste t para amostras emparelhadas) mostrou $p < 0,0001$ com IC 95% de 2,38 a 3,89; no teste T de Wilcoxon (não paramétrico para amostras emparelhadas) encontramos $p < 0,0001$, valor que se repetiu na ANOVA para medidas repetidas.

5 Resultados

Dezesseis pacientes (25,8%) apresentaram recorrência e 14 deles necessitaram de reintervenção cirúrgica: 9 pela recidiva da polipose nasal, 4 pela recidiva fúngica e 1 por rinorréia purulenta não responsiva a tratamento farmacológico. O intervalo entre o procedimento cirúrgico primário e a reintervenção variou de 10 meses a 11 anos.

Onze (45,8%) pacientes com RSFA necessitaram de reintervenção cirúrgica (figura 18): 10 (41,6%) devido à recidiva da doença e da polipose e em um caso em razão do aparecimento de doença contra-lateral. Apenas 3 pacientes (9%) com bola fúngica tiveram necessidade de submeter-se à nova cirurgia. O número de reintervenções foi significativamente maior ($p < 0,002$)* nos pacientes com RSFA do que nos portadores de bola fúngica .

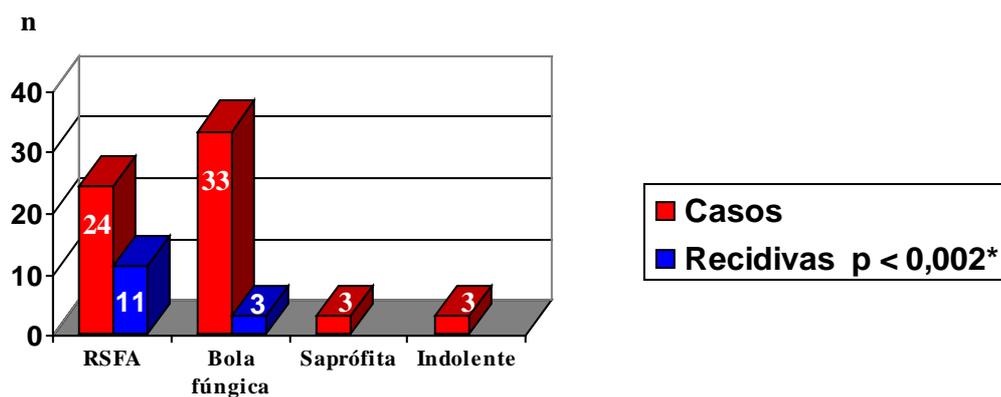


Figura 18 : Reintervensões segundo o tipo de rinosinusite fúngica

p = valores-p de Pearson para o teste do Qui-quadrado
 * correção de Yates do Qui-quadrado

5 Resultados

Quanto ao uso de medicamentos no período pós-operatório, 7 pacientes (11,2%) (3 com infecção indolente e 4 com RSFA) receberam antifúngico por via oral, 56 (90,3%) receberam antibióticos e 55 (88,7%) receberam lavagem nasal com solução salina. Para os pacientes com RSFA, corticosteróides por via oral foi prescrito para 83% deles corticosteróide nasal tópico para 87,5 %.

5.2 Resultado dos Controles

O grupo sem RSC foi constituído por 62 indivíduos com idade entre 18 e 51 anos, tendo como média 28 anos (desvio padrão de 12,4), dos quais 23 eram homens e 39 mulheres.

Não houve crescimento de fungos ou bactérias em 11 casos (17,7%).

* teste do Qui-quadrado com correção de Yates

Em 6 culturas (9,6%) o exame micológico foi positivo para fungos, sendo identificados 2 *Paelomyces*, 2 *Aspergillus sp.*, 1 *Cladosporium* e 1 *Candida sp.* Este valor não tem diferença estatística quando comparado com a prevalência de 6,7% de fungos em pacientes com RSC (teste exato de Fisher, $p = 0,4417$).

O exame bacteriológico identificou *Staphylococcus* coagulase-negativo em 15 dos indivíduos, *Staphylococcus aureus* em 13, *Staphylococcus epidermis* em 11, *Corynebacterium sp.* em 9, *Streptococcus pneumoniae* em 2 e *Cedecea davisae* em 1. Observou-se flora mista em 8 dos indivíduos sadios. Nenhum germe anaeróbio foi isolado.

6

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Filogeneticamente os fungos são organismos que se desenvolveram anteriormente às plantas e aos animais(91). Existem mais de 50.000 espécies já identificadas, sendo a maioria benéfica para a humanidade(30). Seu papel ecológico na natureza é vital, secretando enzimas que decompõem e reciclam a matéria orgânica. Alguns fungos podem participar na produção de alimentos e bebidas, e outros contribuir para a medicina produzindo metabólitos biologicamente ativos, como antibióticos (por ex. penicilina) ou imunossuppressores (por ex. ciclosporina)(30,91).

Aproximadamente 300 espécies de fungos já foram documentadas como causadores de doença em humanos(87) e 90% das infecções são atribuídas a poucas dezenas de espécies(91). A maioria dos fungos é exógena, existindo no solo, na água e em restos orgânicos. As micoses de maior prevalência são causadas por poucos fungos que fazem parte da flora normal, como a candidíase, ou são altamente adaptados para sobreviverem no organismo humano, como as dermatofitoses(21,91).

A RSF, apesar de ser pouco freqüente, é uma doença que produz significativa morbidade, podendo levar à morte(30). Seus sintomas são facilmente sobrepostos a outras situações, sendo difícil seu reconhecimento pelo médico e, portanto, seu diagnóstico. A avaliação e o manejo destes quadros podem requerer a participação de vários especialistas, incluindo otorrinolaringologista, infectologista,

microbiologista e patologista, propiciando diagnóstico e tratamento adequados, prevenindo seqüelas permanentes e diminuindo a mortalidade.

Na literatura existem algumas controvérsias relativas à correta definição de RSC, sendo a uniformidade de conceitos de fundamental importância para que os resultados das séries clínicas possam ser avaliados e comparados com os de estudos semelhantes. O Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite(5) adota uma classificação baseada somente no tempo de evolução dos sintomas, considerando os processos crônicos aqueles com mais de 12 semanas de evolução, ao passo que Brook *et al.*(17) definem RSC como persistência de purulência por mais de 3 meses. Goldenhersh *et al.*(49) e Erkam *et al.*(34,35) consideraram portadores de RSC todos os pacientes que apresentassem sintomas por mais de 4 semanas.

No presente estudo, adotamos o conceito de RSC proposto pelo *International Rhinosinusitis Advisory Board*(56), que a define como sinais e sintomas de inflamação nos seios paranasais que persistem por mais de 8 a 12 semanas, associada a alterações documentadas por técnicas de imagem após pelo menos 4 semanas de tratamento clínico adequado. Esse conceito se nos afigura de fácil utilização, com a vantagem de associar queixas dos pacientes, tempo da doença, achados de exames e resultado de tratamento.

A incidência e a prevalência das infecções fúngicas estão em crescimento com diversificação dos organismos patogênicos, em decorrência do aumento dos fatores de risco, como atopia na RSFA, cetoacidose diabética na mucormicose e uso

de corticosteróides na candidíase(2,5,83). Colabora também para esse crescimento o comprometimento da imunidade celular nos pacientes com SIDA e nos pacientes que cada vez mais utilizam drogas imunossupressoras ou citotóxicas, seja para o combate a neoplasias, seja pela participação em programas de transplante de órgãos, cada vez mais freqüentes na prática médica diária(4,38,55).

O diagnóstico da RSF inicialmente requer um alto grau de suspeição por parte do médico, pois a história clínica e o exame físico, por si só, raramente são conclusivos.

Schell(118) considera importante que a presença do fungo no meato médio ou no seio da face seja identificada para que posteriormente possamos pensar em responder à difícil diferenciação entre colonização e patogenicidade, e que os métodos laboratoriais a serem adotados sejam os mais simples possíveis, para se tornarem acessíveis à rotina médica diária.

A verdadeira prevalência da RSF, especialmente da RSFA entre os pacientes portadores de RSC, permanece desconhecida(78,99). Demonstramos uma prevalência de 6,7% de culturas positivas para fungos na série de pacientes portadores de RSC submetidos a procedimento cirúrgico, valor maior que o encontrado por Lessa et al.(74) ($p < 0,05$, teste do qui quadrado) em um estudo realizado em hospital público na cidade de São Paulo, que mostrou a prevalência de fungos em 31 pacientes (4,4%) dos 706 casos com RSC operados entre os anos 1995

e 2000. Esta diferença de prevalência pode ser explicada por nosso interesse maior na identificação dos fungos, objetivo primordial do estudo.

A maioria dos estudos retrospectivos é composta de séries de 2 a 4 dezenas de pacientes e mostra prevalências variando entre 5% e 10%(3,12,83). Katzenstein *et al.*(59), em 1983, na descrição da RSFA, encontraram uma prevalência de 6,2%; Kupfenberg e Bent(69) estimam que o fungo é a causa de 5% a 7% dos casos de RSC que necessitam de tratamento cirúrgico.

Avaliando de 510 pacientes com RSC submetidos à cirurgia do seio maxilar, Yoon *et al.*(141), na Coréia do Sul, encontraram 39 (7,6%) casos de RSF comprovados histopatologicamente.

Quaraishi e Ramadan(113) estimam a prevalência de fungos em 7%; Shubert(120), em uma revisão bibliográfica de estudos retrospectivos, encontrou valores entre 5 e 10%, coincidindo com o registrado por Houser e Corey(54) para pacientes portadores de RSC com indicação cirúrgica.

Vennevald *et al.*(134), entretanto, obtiveram cultura positiva para fungos em 25,7% de 117 pacientes imunossuprimidos com RSC não invasiva submetidos à cirurgia endoscópica dos seios da face, fato que pode ser explicado pelo estado imunológico dos pacientes.

Ponikau *et al.*(109), empregando um método de lavagem nasal com solução salina para aumentar a sensibilidade dos testes, constataram positividade

para fungos em 96% de uma série de 210 pacientes consecutivos com RSC e em 94% de uma série de 101 pacientes cirúrgicos com diagnóstico RSFA. Seus resultados mostram que diferentes espécies de fungos colonizam o muco de todas as pessoas.

Braun *et al.*(14) repetiram o experimento na Áustria e confirmaram os achados de Ponikau *et al.*(109) e, realizando lavagens nasais, identificaram fungos em 91,3% dos pacientes com RSC e no grupo controle, enquanto que, com o método tradicional, obtinham somente 7% de culturas positivas. Concluíram que a presença de fungo no nariz é universal.

Lebowitz *et al.*(73), estudando 45 pacientes com RSC submetidos a procedimento cirúrgico endoscópico, isolaram fungos em 56% deles, usando métodos laboratoriais tradicionais, idênticos aos empregados rotineiramente no processamento de amostras de secreção pulmonar.

Os fungos estão onipresentes na natureza, e leveduras como as do gênero *Candida* são encontradas na flora normal do trato gastrointestinal de indivíduos saudáveis(118). Já as infecções por fungos filamentosos, como, por exemplo, os do gênero *Aspergillus*, não fazem parte desta flora, somente provocando infecções no trato respiratório quando aspirados do ambiente(92).

Por serem os fungos onipresentes, a contaminação de amostras para cultura pode ocorrer facilmente durante a coleta ou o processamento laboratorial. Consideramos que a simples identificação do fungo não necessariamente comprova sua patogenicidade, e o diagnóstico de uma infecção micótica somente pode ser

realizado quando analisamos em conjunto os dados da cultura, os achados cirúrgicos e o resultado do exame anatopatológico.

Marple e Mabry(87) destacam o papel dos fungos no desenvolvimento e na perpetuação da infecção na via aérea superior, e observaram existirem na literatura fortes evidências das formas alérgica e não alérgica da inflamação fúngica não invasiva. Ainda não sabemos se tais formas de inflamação são independentes ou inter-relacionadas.

O estudo de Ponikau *et al.*(109), confirmados por Braun *et al.*(14), os achados de Lebowitz(73) e as evidências descritas por Marple e Mabry(87) deixam em aberto uma discussão sobre o verdadeiro papel da patogenicidade do fungo na RSC e sobre a real eficácia da sua documentação de rotina no diagnóstico e na proposição terapêutica a esses pacientes.

Os dados publicados em diversos estudos são extremamente variados quando analisamos as espécies de fungos identificadas em paciente com RSF. Existem um grande número de espécies e uma importante variação geográfica regional da sua prevalência. Os gêneros mais citados são *Aspergillus*, *Alternatia*, *Candida*, *Penicilium*, e *Fusarium*(28,39,83,87,109,119).

Encontramos espécies de *Aspergillus* em mais da metade das amostras, dado também descrito por Manning(83), que considera este gênero como predominante nos casos de RSF não invasiva, fato também constatado por Donald(30) e por Rupp *et al.*(116).

Vennewald *et al.*(134) encontraram *Aspergillus sp.* em 23 (67,4%) pacientes de uma série de 34 portadores de RSF sem alteração no sistema imunológico, e Kupfenberg(70) em 19 (41,3%) de uma série com 49 pacientes com essa mesma patologia.

A incidência de um determinado gênero depende muito das condições geográficas e climáticas de onde habita o paciente, pois a presença de um determinado fungo no ambiente está relacionada com as condições ambientais de temperatura e umidade relativa do ar(38).

A associação de infecção bacteriana com RSF foi constatada em 75,8% de nossos pacientes, sendo as bactérias mais freqüentemente encontradas o *S. aureus* (15 pacientes, 31,9%), a *P. aeruginosa* (10 pacientes, 21,2%) e o *Haemophilus sp.* (4 pacientes, 8,5%). Araújo(2,4), em um estudo de microbiologia do meato médio em 114 portadores de RSC, encontrou praticamente a mesma prevalência de *S. aureus* (30%) e menor prevalência de *P. aeruginosa* (5%) e de *Haemophilus sp.*(2%). Tais achados podem ser explicados pelo fato de essas bactérias encontradas também serem as mais freqüentes nos pacientes com RSC(15,20,105).

Não conseguimos evidenciar nenhuma correlação quando tentamos relacionar um determinado tipo de bactéria encontrada a um determinado tipo de fungo, pois as combinações foram muito variáveis e pouco repetitivas.

Não há predileção por sexo na literatura(39,83), entretanto em nosso estudo observamos uma tendência ($p = 0,12$)^{*} de predomínio do sexo feminino na proporção 1:1,48. Ferguson(40), revisando vários trabalhos sobre bola fúngica em língua inglesa, encontrou uma consistente predominância de mulheres (em torno de 64%), sem encontrar uma explicação lógica para o fato. Manning(83) verificou predomínio de homens (1:1,6) revisando casos de RSFA. A doença parece ser mais comum em climas úmidos e quentes(83,85,86).

Quando são identificados fungos como agentes etiológicos das rinosinusites, é importante classificarmos o tipo de RSF para se poder planejar um tratamento adequado e determinar um prognóstico, que depende muito mais da resposta do hospedeiro do que do tipo particular de fungo que causa a infecção(6,117,118). Inicialmente a doença pode-se dividir em dois tipos básicos: invasivo ou não-invasivo, com base na penetração do fungo na mucosa. As RSFs não invasivas são diagnosticadas como bola fúngica, infestação saprófita ou RSFA(38,65).

Parece-nos adequada a classificação da RSF adotada por Ferguson(38), na qual baseamos nosso estudo, de acordo com os achados cirúrgicos e histológicos, sistematizando quatro categorias: (1) bola fúngica, (2) RSFA, (3) RSF invasiva e (4) infestação saprófita. Esta classificação é também adotada por vários outros autores, entre eles Araújo(3,6), Donald(30), Manning(83), e Monteiro(92).

* teste do qui quadrado

Dentre elas, a RSFA é a que mais provoca controvérsia na literatura. Seus critérios diagnósticos foram propostos inicialmente por Katzenstein(59), como a presença de fungos sem invasão da mucosa, muco espesso, inflamação eosinofílica e cristais de Charcot-Leyden.

Bent e Khun(12) propõem que seja considerada RSFA quando forem encontrados 5 itens: (1) hipersensibilidade tipo I confirmada por história e por testes cutâneos ou imunológicos, (2) polipose nasal, (3) achados característicos à TC, (4) muco eosinofílico e (5) cultura positiva para fungos no material colhido na cirurgia. DeShazo e Swain(29) usam os mesmos critérios, excluindo a atopia, pois tem encontrado apenas dois terços dos testes cutâneos positivos para fungos.

Ponikau *et al.*(109) constataram que alguns pacientes com RSFA são portadores também de rinite alérgica com aumento da IgE específica para fungos, sem haver, entretanto, mudança no estado inflamatório da mucosa. Atribuem o mecanismo fisiopatológico da RSFA não à atopia, mas à presença de eosinófilos no muco, colocando em dúvida a origem alérgica da doença. O denominador comum da RSFA seria a presença de eosinófilos na mucina alérgica e não a hipersensibilidade tipo I, e propõem, em razão disso, uma alteração na terminologia para rinosinusite fúngica eosinofílica.

Ferguson(39), observando que muitos pacientes apresentavam uma forma da doença semelhante à RSFA sem a identificação de fungos, propôs a denominação de uma entidade distinta: rinosinusite mucinoeosinofílica. Comparou 40 pacientes

portadores dessa nova entidade com 418 casos de RSFA da literatura, encontrando a idade e a presença de asma significativamente maior nos casos de rinossinusite mucinoeosinofílica, sem ocorrência de doença unilateral, que estava presente em 55% das RSFAs. O autor considera a RSFA como uma resposta alérgica ao fungo em indivíduos predispostos, e a rinossinusite mucinoeosinofílica como um desregulação do controle do sistema imunológico. Estes estudos mostram a necessidade de uma sistematização da nomenclatura, que somente será alcançável com novas pesquisas.

Na apresentação clínica dos pacientes com diagnóstico de RSF, os sintomas predominantes que encontramos foram obstrução nasal (92%), secreção nasal (88,7%), gota pós-nasal (82,2%) e tosse (69,35%), comuns a todos os doentes com RSC, portanto sem muita importância na suspeita da presença de fungos. Estes achados estão de acordo com os dados de Monteiro *et al.*(92) constantes de uma revisão bibliográfica abrangendo os últimos vinte anos.

A baixa prevalência de pressão facial (38,7%) e de dor facial (14,5%) é compatível com a frequência dos sintomas em pacientes com doença sinusal crônica descritos no Consenso Brasileiro de Rinossinusite(5) e por Manning(83). Hadley e Schaeffer(53), no entanto, os consideram como critérios maiores na avaliação clínica dos pacientes com RSC.

A comorbidade mais frequente em nossa série foi a rinite alérgica (53,2%), praticamente a mesma prevalência (62%) assinalada por Kalinger(57) em

um estudo de 200 pacientes consecutivos com RSC que compareceram à consulta com alergista ou imunologista.

A frequência de asma brônquica (38,2%) é semelhante à encontrada por Manning(83), de 40%. A associação entre RSC e asma é considerada importante pelo Consenso Brasileiro de Rinossinusite(5) e por Bent e Khun(12), que recomendam a avaliação da função respiratória no pré-operatório de pacientes com RSC. A RSC frequentemente complica a asma, e o tratamento medicamentoso ou cirúrgico da rinossinusite diminui a sintomatologia dos pacientes portadores de asma(6,103,104,106).

Após o procedimento cirúrgico, os pacientes foram classificados quanto ao tipo de RSF de acordo com os critérios adotados por Ferguson(38), baseados nos achados cirúrgicos, microbiológicos e histopatológicos.

Realizamos o diagnóstico de bola fúngica em 33 pacientes (53,2%), de RSFA em 24 (38,7%) de RSF indolente em apenas 3 casos (4,8%) e de infecção saprófita tão somente em 2 (3,2%). Nenhuma ocorrência de RSF invasiva foi identificada em nossa série.

Uri *et al.*(131), em um estudo retrospectivo com 19 pacientes imunocompetentes, submetidos à cirurgia entre 1993 e 1998, em Israel, encontraram 10 casos de bola fúngica (52,6%) e 4 de RSFA (21,1%), também não identificando casos de RSF invasiva.

A RSF invasiva é uma situação que compromete pessoas com doença graves associadas, e seu diagnóstico dificilmente é feito em pacientes não hospitalizados(38,41,55,127). Ocorre sempre em pacientes imunocomprometidos, seja em portadores de SIDA ou nos que recebem corticosteróides ou drogas imunossupressoras para o tratamento de neoplasias ou após transplante de órgãos(6,83). Diabéticos em cetoacidose são de alto risco para doença invasiva causada por fungos da classe dos Zigomicetes, que preferem ambientes ácidos com alta concentração de glicose.

Mirza e Lanza(90) consideram a RSF invasiva como uma complicação agressiva e potencialmente letal nos diabéticos insulino-dependentes, nos com imunossupressão devido à quimioterapia e nos transplantados de medula óssea. A história de RSC é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença invasiva nessa população e, havendo suspeita clínica, exame otorrinolaringológico e TC de seios da face devem ser realizados. Os autores sugerem que, se possível, a doença rinossinusal deve ser tratada clínica ou cirurgicamente antes de ser iniciada a terapia imunossupressiva.

A ausência de RSF invasiva em nossa série pode ser explicada pela origem dos pacientes, todos ambulatoriais, não portadores de doenças graves.

Baseados nestes achados decidimos concentrar o estudo nos dois grupos mais prevalentes, bola fúngica e RSFA, comparando os achados clínicos e cirúrgicos e sua evolução após o tratamento.

Ao compararmos a idade entre os dois grupos não encontramos diferença entre eles, apesar de a bola fúngica ser citada na literatura como uma situação em que as pessoas de idade mais avançada são mais afetadas(40,83,134).

Os achados pré-operatórios dos pacientes com diagnóstico de bola fúngica, quando comparados aos com RSFA, não evidenciaram diferença significativa quanto a secreção e obstrução nasal, uso de antibióticos sistêmicos, história de rinite alérgica e broncopneumonias de repetição. Os portadores de RSFA apresentaram um número significativamente maior de asma brônquica, intolerância à aspirina e uso de corticosteróides tópicos, fatos que podem ser explicados pela presença de atopia nestes pacientes.

Ferguson(40), em uma revisão da literatura, também não encontrou diferenças entre os sintomas dos pacientes com bola fúngica quando comparados com os portadores de outros tipos de RSF.

Secreção nasal estava presente ao exame endoscópico na grande maioria dos pacientes (91,9%). Obstrução do meato médio foi evidenciada em 75,8% dos casos, confirmada pela TC (79%), sem mostrar diferença significativa entre o grupo dos portadores de bola fúngica e os portadores de RSFA. Já a presença de pólipos foi estatisticamente maior nos casos de RSFA (91,7%) do que nos de bola fúngica (6%), dados compatíveis com os de autores como Houser e Corey(54), Marple *et al.*(88) e Bent e Khun(12), que encontraram pólipos em todos os pacientes com RSFA, e os de Ferguson(40), em 10% dos portadores de bola fúngica.

Na avaliação dos exames tomográficos observamos velamento de ao menos um seio da face em todos os pacientes, havendo em 41% dos maxilares e etmoidais, em 29% das vezes comprometimento de todos os seios, em 28% somente do seio maxilar e em apenas 2% do seio etmoidal isoladamente. Não verificamos relação entre o tipo de RSF e o seio da face comprometido.

Os portadores de RSFA, quando comparados com os com bola fúngica, tiveram erosão óssea (50%) e espessamento da mucosa (32%) significativamente maiores.

Houser e Corey(54), assim como Marple *et al.*(86,88), descrevem erosão óssea em apenas 20% dos casos, e Bent e Khun(12), em uma na revisão da literatura, registraram valores variando entre 19% e 64%.

A presença de erosão óssea em 50% dos pacientes com RSFA é maior do que a relatada por Nussenbaum *et al.*(99), que a identificaram somente em 20% de uma série de 142 pacientes.

A TC não mostrou diferença entre os dois grupos quando avaliamos a obstrução do meato médio.

O achado de microcalcificações e imagem metálica no interior do seio da face, sugestivas de doença fúngica, também foi significativamente maior nos portadores de RSFA (79%) quando comparados com os de bola fúngica (33%).

Donald(30) atribui as microcalcificações e imagem metálica a depósito de fosfato e sulfato de cálcio em áreas necróticas da bola fúngica. Manning *et al.*(85) constataram que as áreas de hiperatenuação correspondiam à mucina alérgica devido a depósitos de produtos do metabolismo fúngico e à combinação de cálcio com metais pesados, como ferro e manganês.

Após serem cotejados individualmente, os achados pré e pós-operatórios sofreram tratamento estatístico e foram colocados em uma escala de valores, possibilitando uma comparação global da sintomatologia entre os dois grupos.

Esta comparação global dos sintomas estudados não mostrou diferença entre os mesmos, fato também referido por Ferguson(39), Houser e Corey(54) e Manning(83).

Entretanto, quando estes sintomas foram comparados individualmente, os portadores de RSFA apresentaram mais freqüentemente intolerância à aspirina, asma brônquica, presença de polipose nasal e uso anterior de corticosteróide tópico. Estes quatro fatores, assim como a RSFA, são reconhecidamente relacionados à atopia, característica que pode explicar tal diferença(6,12,54,83).

A grande freqüência de polipose (91,6%) nos pacientes portadores de RSFA é plenamente compatível com os achados publicados na literatura, sendo sua presença freqüentemente citada como critério diagnóstico(6,12,71,83). Houser e Corey(54) consideram a incidência de pólipos de praticamente 100%. Kupfenberg e

Bent(71), Bent e Khun(12) e Manning(83) encontraram pólipos em todos os 26, 15 e 10 pacientes de suas séries, respectivamente, submetidos a tratamento cirúrgico.

Nos pacientes com diagnóstico de bola fúngica, a presença de polipose em 2 (6,1%) é semelhante ao encontrado por Ferguson(40) (10%) em uma revisão bibliográfica de 158 casos.

A prevalência de asma (78%) e a intolerância à aspirina (50%) nos casos de RSFA são maiores que as detectadas por Ferguson(40), de 41% e 13%, respectivamente, em uma revisão de 418 casos. Manning *et al.*(84) referem a presença de asma em 40% dos portadores de RSFA. Bent e Khun(12) não concordam e consideram este achado como raro entre os pacientes de sua série.

Os achados cirúrgicos confirmam as diferenças já evidenciadas anteriormente em relação à polipose e às microcalcificações, mas mostram também uma diferença significativa em relação à obstrução do meato médio, fato que não foi evidenciado ao exame tomográfico.

As espécies de fungo mais frequentemente encontradas nos dois grupos foram semelhantes.

O acompanhamento pós-operatório da nossa série, com média de 19,4 meses, nos pareceu adequado para a correta avaliação sintomática, para a detecção de recidivas e para a elaboração do prognóstico individual.

Na avaliação sintomática após o procedimento cirúrgico, observamos uma melhora de todos os itens avaliados em mais de 90% dos pacientes, comprovando a eficiência e o benefício da cirurgia, semelhantes aos resultados obtidos em pacientes operados por RSC(64,86,112).

Usando a mesma escala de valores dos sintomas, observamos uma melhora sintomática significativamente maior nos portadores de bola fúngica, que tiveram também menos recidivas e necessitaram de um menor número de reintervenções, quando comparados com os de RSFA. Estes resultados evidenciam o caráter recidivante e de maior gravidade da RSFA.

Para os portadores de bola fúngica o índice de recidiva (9%) é semelhante ao encontrado por Ferguson(40), estimado em revisão da literatura entre 4% e 10%. Manning(83) e Kupfenberg(70) consideram que as recidivas de bola fúngica são raras.

O número de recidivas nos portadores de RSFA foi bem maior, sendo que 45,8% deles necessitaram de reintervenção cirúrgica, acentuando o caráter crônico e recidivante da doença e seu difícil controle. Kupfenberg e Bent(71), em uma série de 26 casos, encontraram apenas 20% de pacientes sem evidência de doença após 2 anos de observação.

Segundo Bent e Kuhn(11), sendo os fungos de fato antígenos e não agentes infecciosos, o sucesso do tratamento da RSFA depende de três etapas: efetuar debridamento cirúrgico para remover os antígenos fúngicos, a mucina alérgica e a mucosa polipóide doente; prevenir a recorrência do crescimento fúngico e modificar a resposta imunológica do hospedeiro ao antígeno. Como nem sempre conseguimos um controle adequado da sintomatologia alérgica, podemos esperar um seguimento pós-operatório com um índice maior de recidivas.

A comparação da microbiologia dos controles, obtida no meato médio, foi realizada com amostras colhidas no interior do seio da faca dos doentes. Segundo Araújo *et al.*(2,4), a cultura de secreção do meato médio apresentou 80% de correlação com a do seio maxilar, demonstrando ser a coleta endoscópica um método eficaz na identificação de microorganismos na rinossinusite crônica.

Quando analisamos a prevalência de fungos em nossos controles saudáveis, não constatamos diferença estatisticamente significativa se comparados aos portadores de RSC. Este achado é compatível com as idéias de Ponikau *et al.*(109), que, registrando uma grande prevalência de fungos, consideram que sua simples identificação não comprova seu fator etiológico, da mesma maneira que muitas bactérias responsáveis por rinossinusites agudas são encontradas em hospedeiros normais. Consideram que na RSFA, quando não há invasão da mucosa, o fator etiológico é uma eosinofilia com reação de hipersensibilidade ao fungo, propondo, inclusive, a mudança da denominação

da doença para rinossinusite fúngica eosinofílica.

Naylor(97) em carta ao editor da Mayo Clinic Proceedings, considera as conclusões do grupo de Ponikau prematuras e propõem que novos estudos devam ser realizados para explicar o papel do fungo na RSC e na RSFA, opinião também compartilhada por Page(101). Braun *et al.*(14) entendem que a eosinofilia é que poderia diferenciar os portadores de RSC dos indivíduos sadios e sugerem que novos estudos sejam realizados no futuro, focados no papel dos fungos e dos eosinófilos nos portadores de RSC com e sem polipose nasal.

Podemos constatar na literatura uma grande controvérsia sobre o real papel do fungo na RSC e concordamos com grande parte dos autores(6,12,26,30,38,59,83,109,138) que consideram que a simples identificação do fungo não é suficiente para o diagnóstico, devendo este ser realizado em conjunto com os achados clínicos cirúrgicos e anatomopatológicos.

Existem poucas dúvidas sobre o fato de os fungos ou seus componentes protéicos podem estimular o trato respiratório através de mecanismos alérgicos mediados por IgE(6,59,87). A literatura oferece muitas evidências que explicam as formas alérgicas e não alérgicas das infecções fúngicas não invasivas(38,87,97,109). Devemos estabelecer no futuro o quanto estas formas estão interrelacionadas ou são independentes entre si.

A compreensão destes mecanismos imunológicos e da maneira como poderemos intervir sobre eles aumentará a efetividade dos diagnósticos e dos tratamentos, diminuindo a recorrência da doença, principalmente nos casos de RSFA.

A infecção por fungos é um problema emergente na clínica médica diária, tendo sua prevalência aumentado devido ao grande número de doenças crônicas resultantes do aumento da idade média da população e/ou decorrentes de situações patológicas que requerem o uso de medicamentos que alteram o sistema imunológico.

Em nosso estudo, procuramos estabelecer a prevalência de infecções fúngicas em pacientes imunocompetentes, assim como o tipo de apresentação clínica da doença. O conhecimento destes fatos tem importância na suspeita clínica e na abordagem investigativa dos pacientes otorrinolaringológicos portadores de RSC em nossa clínica diária.

Sugerimos que, no futuro, novos estudos venham a ser desenvolvidos, complementando o aqui levado em efeito, principalmente incluindo pacientes imunossuprimidos e com doença invasiva, que não fizeram parte de nossa investigação. O aumento do nosso conhecimento e a compreensão sobre a doença fúngica nos fará melhorar a suspeita clínica, a acuidade do diagnóstico e a efetividade dos tratamentos, proporcionando um prognóstico melhor a nossos pacientes.

7

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A prevalência de RSF foi de 6,7% em pacientes portadores de RSC submetidos à cirurgia endoscópica dos seios paranasais.

Quanto ao tipo de fungo encontrado, houve predominância do gênero *Aspergillus*, havendo também quantidade significativa dos gêneros *Candida*, *Penicilium* e *Alternaria*.

O tipo de RSF mais freqüente foi bola fúngica em mais da metade dos casos, seguido pela RSFA, presente em mais de um terço dos pacientes. Os diagnósticos de RSF indolente e de infecção saprófita foram pouco freqüentes.

Uso de corticosteróides tópicos, história de intolerância prévia à aspirina e de asma brônquica, bem como presença de pólipos foram significativamente mais freqüentes nos pacientes com diagnóstico de RSFA, quando comparados com os portadores de bola fúngica. Também apresentaram achados tomográficos com uma maior freqüência de erosão óssea, microcalcificações e espessamento da mucosa.

Os tipos de fungos foram semelhantes nos grupos com o diagnóstico de bola fúngica e RSFA, tendo este último, durante a cirurgia, apresentado uma maior freqüência de polipose nasal, de obstrução do meato médio e de microcalcificações, quando comparado com o de bola fúngica.

A evolução após a cirurgia endoscópica foi mais favorável nos portadores de bola fúngica, que necessitaram um menor número de reintervenções.

A prevalência e os tipos de fungos encontrados nos controles sadios foram semelhantes aos dos pacientes portadores de RSC.

8

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANAND, K.V.; OSGUTHORPE, J.D.; RICE, D. Surgical management of adult rhinosinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v.111, p. S50-S52, 1997.
2. ARAÚJO, E. **Microbiologia do meato médio em pacientes com rinossinusite crônica**. Porto Alegre, 2001. 120p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
3. ARAÚJO, E.; ANSELMÍ, F.; LEIRIA, T.L.L.; RICHTER, V.T.; PIRES, L.M. Sinusite fúngica: uma análise clínica em nosso meio. **Revista HCPA**, v. 19, p. 177-85, 1999.
4. ARAÚJO, E.; PALOMBINI, B.C.; CANTARELLI, V.; PEREIRA, A.; MARIANTE, A. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. **Am. J. Rhinol.**, v. 17, p. 9-15, 2003.
5. ARAÚJO, E.; SAKANO, E.; WECKX, L. I Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite. **Rev. Bras. Otorrinol.**, v. 65, p. 7-30, 1999.
6. ARAÚJO, E.; SEVERO, L.C.; DALL'IGNA, C. Rinossinusite Fúngica. *In*: CAMPOS, A. H.; COSTA, H. O. O., ed. **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo, Rocca, 2002, v. 3, p. 39-49.
7. ARAÚJO, E.; SEVERO, L.C.; PALOMBINI, B.C.; DALL'IGNA, C.; DALL'IGNA, D.P.; MARIANTE, A. Allergic fungal sinusitis: endoscopic sinus surgery and endoscopic staging. **Am. J. Rhinol.**, v.17, p. 9-15, 2000.

8. ARAÚJO, E.; STOLZ, D.P.; SEVERO, L.C.; PALOMBINI, B.C. Fungal sinusitis: could you reach the diagnosis? **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 3, p. A558, 1999.
9. AUST, R.; FALCK, B.; SVANHOLM, H. Studies of the gas exchange and pressure in the maxillary sinuses in normal and infected humans. **Rhinology**, v. 23, p. 245-51, 1979.
10. BENSON, V.; MARANO, M.A. Current estimates from the 1993 National Health Interview Survey. National Center for Health Statistics. **Vital Health Stat.**, v. 10, p. 190, 1994.
11. BENT, J.P.; KUHN, F.A. Antifungal activity against allergical fungal sinusitis organisms. **Laryngoscope**, v. 106, p.1331-4, 1996.
12. BENT, J.P.; KUHN, F.A. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 111, p. 581-8, 1994.
13. BHATTACHARYYA, N.; KEPNES, R.N.P. The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 125, p. 1117-20, 1999.
14. BRAUN, H.; BUZINA, W.; FREUDENSCHUSS, K.; BEHAM, A.; STAMMBERG, H. Eosinophilic fungal rhinosinusitis: A common disorder in Europe? **Laryngoscope**, v. 113, p. 264-9, 2003.
15. BROOK I. Aerobic and anaerobic bacterial flora of normal maxillary sinuses. **Laryngoscope**, v. 91, p. 372-5, 1981.
16. BROOK I. Correlation between microbiology and previous sinus surgery in patients with chronic maxillary sinusitis. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v.110, p. 148-51, 2001.

17. BROOK, I.; YOCUM, P.; SHAH, K. Aerobic and anaerobic bacteriology of concurrent chronic otitis media with effusion and chronic sinusitis in children. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 126, p. 174-6, 2000.
18. BUSABA, N.Y.; SIEGEL, N.; SALMAN, S.D. Bacteriology of nontraumatic maxillary sinus mucocoeles versus chronic sinusitis. **Laryngoscope**, v. 110, p. 969-71, 2000.
19. CAMPOS, C.H.R.; BUSSOLOTI FILHO, I.; DOLCI, J.E.L.; LOPES FILHO, O. Anatomia e fisiologia do nariz e dos seios paranasais. **Rev. Bras. Otorrinol.**, v. 4, p. 11-31, 1998.
20. CATLIN, F.I.; CLUFF, L.E.; REYNOLDS, R.C. The bacteriology of acute and chronic sinusitis. **South Med. J.**, v. 58, p. 1497-501, 1965.
21. CHANDLER, F.W. Histopathological diagnosis of mycotic diseases. In: AAJELLO, L.; HAY, R.J., ed. **Medical mycology**. London, Arnold, 1998. p. 111-131.
22. CHOW, J.M.; HARTMAN, J.; STANKIEWICZ, J.A. Endoscopically directed cultures of the maxillary sinus ostium: operative Techniques. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 4, p. 86-9, 1993.
23. DELGAUDIO, J.M.; SWAIN R.E.; KINGDOM, T.T.; MULLER, S.; HUDGINS, P.A. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 129, p. 236-40, 2003.
24. DHIWAKAR, M.; THAKAR, A.; BAHADUR., S.; SARKAR, C.; BANERJI, U.; HANDA, K.K.; CHABRA, S.K. Preoperative diagnosis of allergic fungal sinusitis. **Laryngoscope**, v. 113, p.688-94, 2003.
25. deSHAZO, R.D.; CHAPIN, K.; SWAIN, R.E. Fungal sinusitis. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, p. 254-9, 1997.

26. deSHAZO, RD. Fungal sinusitis. **Am. J. Med. Sci.**, v. 316; p. 39-45, 1998.
27. deSHAZO, R.D.; O'BRIEN, M.; CHAPIN, K.; SOTO-AGUILAR, M.; GARDNER, L. SWAIN, R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 123, p. 1181-8, 1997.
28. deSHAZO, R.D.; O'BRIEN, M.; CHAPIN, K.; SOTO-AGUILAR, M.; SWAIN, R.; LYONS, M.; BRYARS, W.C.; ALSIP, S. Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 99, p. 475-85, 1997.
29. deSHAZO, R.D.; SWAIN, R.E. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 96, p. 24-35, 1995.
30. DONALD, P.J. Fungal infection of the sinuses. In: DONALD, P. J.; GLUCKMAN, J. L.; RICE, D. H. ed. **The sinuses**. New York, Raven Press, 1994. p. 271- 85.
31. DOYLE, P.W.; WOODHAM, J.D. Bacterial flora in acute and chronic sinusitis. **J. Clin. Neurol.**, v. 29, p. 2396-9, 1991.
32. DRAF, W. Endoskopische Anatomie und Pathologie der Nasennebenhöhlen. In: DRAF, W. **Endoskopie der Nasennebenhöhlen**. Berlin, Springer Verlag, 1978. p.27-42.
33. DRETTNER, B. Pathophysiology of paranasal sinuses with clinical implications. **Clin. Otolaryngol.**, v. 5, p. 277-84, 1980.
34. ERKAN, M.; ASLAN, T.; OZCAN, M.; KOÇ, N. Bacteriology of antrum in adults with chronic maxillary sinusitis. **Laryngoscope**, v. 104, p.321-4, 1994.
35. ERKAN, M.; OZCAN, M.; ARSIAN, S. Bacteriology of antrum in children with chronic maxillary rhinosinusitis. **Scand. J. Infect. Dis.**, v. 28, p. 283-5, 1996.

36. EVANS, F.O.; SYDNOR, J.B.; MOORE, W.E.C.; MOORE, G.R.;
MANWARING, J.L.; BRILL, A.H.; JACKSON, R.T.; HANNA, S.; SKAAR,
J.S.; HOLDEMAN, L.V.; FITZ-HUGH, G.S.; SANDE, M.E.; GWALTHEY,
J.M. Sinusitis of the maxillary antrum. **N. Engl. J. Med.**, v. 293, p. 735-9,
1975.
37. FAIRBANKS, D.N. Inflammatory diseases of the sinuses: bacterology and
antibiotics. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 26, p. 549-59, 1993.
38. FERGUSON, B.J. Definitions of fungal rhinosinusitis. **Otolaryngol. Clin.
North Am.**, v. 33, p. 227-35, 2000.
39. FERGUSON, B.J. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct
clinicopathological entity. **Laryngoscope**, v. 110, p.799-813, 2000.
40. FERGUSON, B.J. Fungus balls of the paranasal sinus. **Otolaryngol. Clin.
North Am.**, v. 33, p. 389-97, 2000.
41. FERGUSON, B.J. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses.
Otolaryngol. Clin. North Am., v. 33, p. 349-65, 2000.
42. FERGUSON, B.J.; MABRY, L.R. Laboratory diagnosis. **Otolaryngol. Head
Neck Surg.**, v. 33, p. S12-S26, 1997.
43. FOLKER, R.J.; MARPLE, B.F.; MABRY, R.L.; MABRY, C.S. Treatment of
allergic fungal sinusitis: comparison trial of postoperative immunotherapy with
specific fungal antigens. **Laryngoscope**, v. 108, p. 1623-6, 1998.
44. GLIKLICH, R.E.; HILINSKI, JM. Longitudinal sensitivity of generic and
specific health measures in chronic sinusitis. **Qual. Life Res.**, v. 4, p. 27-32,
1995.

45. GLIKLICH, R.; METSON, R. A comparison of sinus computed tomography (CT) staging systems for outcomes research. **Am. J. Rhinol.**, v. 8, p. 291-7, 1994.
46. GLIKLICH, R.E.; METSON, R. Health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 113, p. 104-9, 1995.
47. GLIKLICH, R.E.; METSON, R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. **Laryngoscope**, v. 105, p. 387-90, 1995.
48. GOLD, S.M.; TAMI, T.A. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. **Laryngoscope**, v. 107, p. 1586-9, 1997.
49. GOLDENHERSH, M.J.; RACHELEFSKY, G.S.; DUDLEY, J. The microbiology of chronic sinus disease in children with respiratory allergy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 85, p. 1030-9, 1990.
50. GRIGORIU, D. ; BRAMBULE, J. La sinusite maxillary fungique. **Dermatologica**, v. 159, p. 180-6, 1979.
51. GWALTNEY, J.M.; PHILLIPS, C.D.; MILLER, R.D.; RIKER, D.K. Computed tomographic study of the common cold. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, p. 25-30, 1994.
52. GWALTNEY, J.M.; SCHELD, W.M.; SANDE M.A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community acquired sinusitis. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 90, p. 457-62, 1992.
53. HADLEY, J.A.; SCHAEFER, S.D. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 117, p. S1-S11, 1997.

54. HOUSER, S.M.; COREY, J.P. Allergic fungal rhinosinusitis. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 399-417, 2000.
55. HUNT, S.M.; MIYAMOTO, C.; CORNELIUS, R.S.; TAMI, T.A. Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v.33, p. 335-47, 2000.
56. INTERNATIONAL RHINOSINUSITIS ADVISORY BOARD. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. **Ear Nose Throat J.**, v. 76, p. 1-19, 1997.
57. KALINER, M.A.; OSGUTHORPE, J.D.; FIREMAN, P. Rhinosinusitis: bench to bedside. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 116, p. S1- S19, 1997.
58. KARMA, P.; JOKIPII, L.; SIPILA, P. The bacteria in chronic maxillary sinusitis. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 105, p. 386-90, 1979.
59. KATZENSTEIN, A.L.; SALE, S.R.; GREENBERGER, P.A. Allergic aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 72, p. 89-93, 1983.
60. KEECH, D.R.; RAMADAN, H.; MATHERS, P. Analysis of aerobic bacterial strains found in chronic rhinosinusitis using the polymerase chain reaction. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 123, p. 363-7, 2000.
61. KENNEDY, D.W. First-line management of sinusitis: a national problem? Overview. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 103, p. 847-54, 1990.
62. KENNEDY, D.W. International conference on sinus disease: terminology, staging, therapy. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 104, p. 323-51, 1995.
63. KENNEDY, D.W. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. **Laryngoscope**, v. 102, p. 1-18, 1992.

64. KENNEDY, D.W. **Sinus disease: guide to first-line management.** Deerfield Beach, Health Communications. 1994. p. 1- 44.
65. KENNEDY, D.W.; GWALTHEY, J.M.; JONES, J.G. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 167, p. 22-30, 1995.
66. KENNEDY, D.W.; ZINREICH, S.J.; ROSENBAUM, A.E.; JOHNS, M.E. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 111, p. 576-82, 1985.
67. KNOPS, J.L.; MC CAFFREY, T.V.; JERN, E.B. Physiology: clinical applications. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 26, p. 707-33, 1993.
68. KROUSE, J.H. Computed tomography stage, allergy testing, and quality of life in patients with sinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 123, p. 389-92, 2000.
69. KUPFERBERG, S.B.; BENT, J.P. Allergical fungal sinusitis in pediatric population. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 122, p. 1381-4, 1996.
70. KUPFERBERG, S.B.; BENT, J.P. Prognosis for allergic fungal sinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 117, p. 35-41, 1997.
71. KUPFERBERG, S.B. Fungal sinusitis: current trends in diagnosis and treatment. In: **Medscape Respiratory Care**, v. 4, 2000.
(<http://www.medscape.com/Medscape/RespiratoryCare/journal/>).
72. LANZA, D.C.; KENNEDY, D.W. Adult rhinosinusitis defined. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 117, p. S1-S7, 1997.
73. LEBOWITZ, R.A.; WALTZMAN, M.N.; JACOBS, J.B.; PEARLMAN, A.; TIERNO, P.M. Isolation of fungi by standard laboratory methods in patients with chronic rhinosinusitis. **Laryngoscope**, v. 112, p. 2189-91, 2002.

74. LESSA, M.M.; MARCONDES, R.A.; GOTO, E.Y.; ROMANO, F.; VOEGELS R.L.; BUTUGAN, O. Cirurgia endoscópica endonasal: experiência em 706 casos. **Rev. Bras. Otorrinol.**, v. 67, p. 515-7, 2001.
75. LUNA, B.; DREW, R.H.; PERFECT, J.R. Agents for treatment of invasive fungal infections. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 277-99, 2000.
76. LUND, V.J.; HOLMSTROM, M.; SCADDING, G.K. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an objective assessment. **J. Laryngol. Otol.**, v. 105, p. 832-5, 1991.
77. LUND, V.J.; KENNEDY, D.W. Quantification for staging sinusitis. In: KENNEDY, D.W. ed. International conference on sinus disease: terminology, staging, therapy. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 104, p. 17-21, 1995.
78. LUND, V.J.; MACKAY, I.S. Staging in rhinosinusitis. **Rhinology**, v. 107, p. 183-4, 1993.
79. LUSK, R.P.; MUNTZ, H.R. Endoscopic sinus surgery in children with chronic sinusitis: a pilot study. **Laryngoscope**, v. 100, p. 654-8, 1990.
80. LYSTAD, A.; BERDAL, P.; LUND-IVERSEN, L. The bacterial flora of sinusitis with an *in vitro* study of the bacterial resistance to antibiotics. **Acta Otolaryngol. (Stockh)**, v. 188, p. 390-9, 1964.
81. MABRY, R.L.; MABRY, C.S. Allergic fungal sinusitis: the role of immunotherapy. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 433-7, 2000.
82. MABRY, R.L.; MARPLE, B.F.; MABRY, C.S. Mold testing by RAST and skin test methods in patients with allergic fungal sinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 121, p. 252-4, 1999.

83. MANNING, S.C. Fungal Sinusitis. In: SCHAEFER, S. D. ed. **Rhinology and Sinus Disease**. St Louis, Mosby, 1977. p. 99-104.
84. MANNING, S.C.; MABRY, R.L.; SCHEAFER, S.D.; CLOSE, L.G. Evidence of IgE-mediate hypersensitivity in allergic fungal sinusitis. **Laryngoscope**, v. 103, p. 717-21, 1997.
85. MANNING, S.C.; MERKEL, M.; KRIESEL, K.; VUITCH, F.; MARPLE, B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergical fungal sinusitis. **Laryngoscope**, v. 107, p. 170-6, 1997.
86. MARPLE, B.F. Allergic fungal rhinosinusitis: Current theories and management strategies. **Laryngoscope**, v. 111, p. 1006-19, 2001.
87. MARPLE, B.F.; MABRY, R.L. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. **Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 10, p. 207-12, 2002
88. MARPLE, B.; NEWCOMER, M.; SCHWADE, N.; MABRY, R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10-year follow-up. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 127, p. 361-6, 2002.
89. McCAIG, L.F.; HUGHES, J.M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. **JAMA**, v. 273, p. 214-9, 1995.
90. MIRZA, N.; LANZA, D.C. Diagnosis and management of rhinosinusitis before scheduled immunosuppression. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 313-21, 2000.
91. MITCHEL, T.G. Overview of basic medical mycology. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 237-49, 2000.

92. MONTEIRO, C.R.; FRANÇA, A.T.; TOMITA, S.; RODRIGUES, F.A. Sinusite fúngica alérgica: atualização. **Rev. Bras. Otorrinol.**, v. 68, p. 736-42, 2002.

8 Referências Bibliográficas

93. MUNTZ, H.R. Allergic fungal sinusitis in children. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 185-93, 2000.

94. NADEL, D.M.; LANZA, D.C.; KENNEDY, D.W. Endoscopically guided cultures in chronic sinusitis. **Am. J. Rhinol.**, v. 12, p. 233-41, 1998.

95. NADEL, D.M.; LANZA, D.C.; KENNEDY, D.W. Endoscopically guided sinus cultures in normal subjects. **Am. J. Rhinol.**, v. 13, p. 87-90, 1999.

96. NAVARRO, J.A.C. **Anatomia cirúrgica 1: cavidade do nariz e seios paranasais.** Bauru, All Dent, 1997. 160p.

97. NAYLOR, S. Role of fungi in allergic fungal sinusitis and chronic rhinosinusitis. [Letter]. **Mayo Clin. Proc.**, v. 75, p. 540, 2000.

98. NEWMAN, L.J.; PLATTS-MILLS, T.A.; PHILLIPS, C.D.; HAZEN, K.C.; GROSS, C.W. Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma and eosinophilia. **JAMA**, v. 271, p. 363-7, 1994.

99. NUSSENBAUM, B.; MARPLE, B.F.; SCHWADE, N.D. Characteristics of bony erosion in allergic fungal rhinosinusitis. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 117, p. 980-3, 1991.

100. NUUTINEN, J.; RAUCH-TOSKALA, E.; SAANO, V.; JOKI, S. Ciliary beating frequency in chronic sinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 124, p. 150-4, 2001.

101. PAGE, E.H. Allergic fungal sinusitis. [Letter]. **Mayo Clin. Proc.**, v. 75, p. 122-3, 2000.

102. PALOMBINI, B.C.; PEREIRA, E.A.; SEVERO, L.C.; PETRILLO, V.F.
Paranasal endoscopy: microbiological study in patients with sinobronchitis.
Chest, v. 102, p. 109-16, 1992.

8 Referências Bibliográficas

103. PARSONS, D.S.; PHILLIPS, S.E. Functional endoscopic surgery in children: a retrospective analysis of results. **Laryngoscope**, v. 103, p. 899-903, 1994.

104. PEREIRA, E.A.; PALOMBINI, B.C.; VILANOVA, C.A.; GASTAL, C.S.P.; PALOMBINI, C.O.; IRION, K.; PORTO, N.S. Sinobronchitis: a study emphasizing the upper airway component. **Tuber. Lung Dis.**, v. 75, p. 97-8, 1994.

105. PEREIRA, E.A.; STOLZ, D.P.; PALOMBINI, B.C.; SEVERO, L.C.
Atualização em sinusite fúngica. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 63, p. 48-54, 1997.

106. PEREIRA, E.A. Sinusobronquite: estudo com ênfase no componente otorrinolaringológico. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 59, p. 166-75, 1993.

107. PERFORMANCE STANDARDS FOR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. Ninth Informational Supplement M100-S9. Wayne, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), 1999.

108. PETERSON, K.L.; WANG, M.; CANALIS, R.F.; ABEMAYOR, E.
Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options.
Laryngoscope, v. 107, p. 855-62. 1997.

109. PONIKAU, J.U.; SHERRIS, D.A.; KERN, E.B.; HOMBURGER, H.A.; FRIGAS, E.; GAFFEY, T.A.; ROBERTS, G.D. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. **Mayo Clin. Proc.**, v. 74, p. 877-84, 1999.

110. PONIKAU, J.U.; SHERIS, D.A.; KITA, H.; KERN, E.B. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 110, p. 862-6, 2003.
111. POOLE, M.D. Endoscopically guided vs blind nasal cultures in sinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 107, p. 272, 1992. [Resumo]

8 Referências Bibliográficas

112. PRANSKY, S.M.; LOW, W.S. Pediatric ethmoidectomy. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 29; p. 131-42, 1996.
113. QURAIISHI, H.; RAMADAN, H.H. Endoscopic treatment of allergic fungal sinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 117, p. 29-34, 1997.
114. RAINS, B.M.III; MINECK, C.W. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazol. **Am. J. Rhinol.**, v. 17, p. 1-8, 2003.
115. RAMADAN, H.H. What is the bacteriology of chronic sinusitis in adults? **Am. J. Otolaryngol.**, v. 16, p. 303-6, 1995.
116. RUPA, V.; JACOB, M.; MATHEWS, M.S. Increasing diagnostic yield in allergic fungal sinusitis. **J. Laryngol. Otol.**, v. 115, p. 636- 8, 2001.
117. SADER, H.S.; SAMPAIO, J.L.M.; ZOCCOLI, C.; JONES, R.N. Results of the 1997 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in three brazilian medical centers. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 3, p. 63-79, 1999.
118. SCHELL, W.A. Histopathology of fungal rhinosinusitis. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 251-75, 2000.
119. SCHELL, W.A. Unusual fungal pathogens in fungal rhinosinusitis. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 367-73, 2000.
120. SCHUBERT, M.S. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 85, p. 90-101, 2000.

121. SLAVIN, R.G. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 82, p. 950-6, 1988.
122. STACKPOLE, S.A. & EDELSTEIN, D.R. Anatomic variants of the paranasal sinuses and their implications for sinusitis. **Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 4, p. 1-6, 1996.

8 Referências Bibliográficas

123. STAMMBERGER, H. Secretion transportation. In: STAMMBERGER, H. ed. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia, BC Deckers, 1991. p. 17-47.
124. STAMMBERGER, H. Endoscopic endonasal surgery – concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 94, p. 143-7, 1986.
125. STAMMBERGER, H.; BOLGER, W.E.; CLEMENT, P.A.R.; HOSEMANN, W.; KUHN, F.A.; LANZA, D.C.; LEOPOLD, D.A.; OHNISHI, T.; PASSALI, D.; SCHAEFER, S.D.; WAYOFF, M.R.; ZINREICH, S.J. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 104, p. 7-16, 1995.
126. STANKIEWICZ, J.A.; OSGUTHORPE, J.D. Medical treatment of sinusitis [Editorial]. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 110, p. 361-2, 1994.
127. STRINGER, S.P.; RYAN, M.W. Chronic invasive rhinosinusitis. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 33, p. 375-87, 2000.
128. STROUD, R.H.; CALLHOUN, K.H.; WRIGHT, S.T.; KENNEDY, K.L. Prevalence of hypersensitivity to specific fungal allergens as determined by intradermal dilutional testing. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 125, p. 491-4, 2001.
129. STEWART, A.E.; HUNSAKER, D.H. Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 127, p. 324-32, 2002.

130. SU, W.Y. ; LIU, C. ; HUNG, S.Y. ; TSAI, W.F. Bacteriological study in chronic maxillary sinusitis. **Laryngoscope**, v. 93, p. 931-4, 1983.
131. URI, N.; COHEN-KEREM, R.; ELMALAH, I.; DOWECK, I.; GREENBERG, E. Classification of fungal sinusitis in immunocompetent patients. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 129, p. 372-8, 2003.

8 Referências Bibliográficas

132. VAIDYA, A.M.; CHOW, J.M.; STANKIEWICZ, J.A. Correlation of middle meatal and maxillary sinus cultures in acute maxillary sinusitis. **Am. J. Rhinol.**, v. 11, p. 139-43, 1997.
133. VAN CAUWENBERGE, P.; INGELS, K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. **Acta Otolaryngol. (Stockh)**, v. 116, p. 316-21, 1996.
134. VENNEWALD, I.; HENKER, M.; KLEMM, E.; SEEBACHER, C. Fungal colonization of the paranasal sinuses. **Mycoses**, v. 42, p. 33-6, 1999.
135. VERSCHRAEGEN, G.; MIONE, S. Difficulties in interpretation of culture results in sinusitis. **Rhinology**, v. 36, p. 55-8, 1998.
136. WALD, E.R. Epidemiology, pathophysiology and etiology of sinusitis. **Pediatr. Infect. Dis.**, v. 4, p. S51-S54, 1985.
137. WALD, E.R. Chronic sinusitis in children. **J. Pediatr.**, v. 127, p. 339-47, 1995.
138. WATTS, J.C.; CHANDLER, F.W. Fungal sinusitis. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, p. 1633-4, 1997.
139. WOODHAM, J.D.; DOYLE, P.W. Endoscopic diagnosis, medical treatment, and a working classification of chronic sinusitis. **J. Otolaryngol.**, v. 20, p. 6-10, 1991.

140. YATES' CORRECTION. **Electronic Statistics Textbook**. Tulsa, StatSoft, 1999. (<http://www.statsoft.com/textobook/stathome.html>)
141. Yoon JH, Na DG, Byun HS, Koh YH, Chung SK, Dong HJ. Calcification in chronic maxillary sinusitis: comparison of CT findings with histopathologic results. **Am J Neuroradiol**. v. 20, p. 571-4, 1999.

8 Referências Bibliográficas

142. ZINREICH, S.J. Paranasal sinus imaging. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 103, p. 863-8, 1990.

ANEXOS

Anexo 1

PROTOCOLO

Rinossinusite Fúngica

1 - Dados de Identificação:

Nome: _____ Nº: _____

Data do nascimento: ___/___/___

Sexo: 1 - M 2 - F Cor: 1 - Br 2 - N 3 - M

2 - Data da avaliação: ___/___/___ Data da TC: ___/___/___

3 - Sintomas: 1 - sim 2 - não

1 - Obstrução nasal 2 - Secreção nasal 3 - Tosse
4 - Secreção pós-nasal 5 - Irritação na garganta 6 - Fadiga
7 - Pressão facial 8 - Dor facial 9 - Alteração no olfato

4 - Duração dos Sintomas:

1 - 0 - 3 meses 2 - 3m - 6 meses 3 - 6m - 1 ano 4 - 1 - 2 anos 5 - 3 - 4 anos
6 - 4 - 5 anos 7 - mais de 5 anos

5 - Antecedentes:

1 - Asma 2 - Rinite alérgica 3 - Hepatite 4 - Bronquiectasias
5 - Diabete 6 - Hipertensão 7 - Fibrose cística 8 - Intolerância a aspirina
9 - Transplante 10 - SIDA 11 - outros:

6 - Medicações usadas: 1- atb 2- cort oral 3- cort sist 4- imunossup

7 - Cirurgia Prévia: 1 - sim 2 - não qual: _____
quantas: _____

8 - Endoscopia Nasal:

1 - Presença de secreção nasal: 1 - sim 2 - não
2 - Coloração: 1 - esbranquiçada 2 - amarelada 3 - esverdeada 4 - marrom 5 - preta
3 - Pólipos: 1 - sim 2 - não 3 - uni 4 - bilateral
4 - Desvio do septo: 1 - sim 2 - não
5 - Hipert. cornetos: 1 - sim 2 - não
6 - Hipert. adenóides: 1 - sim 2 - não

9 - Tomografia Computadorizada:

1 - Max unilateral 2 - Max bilateral 3 - Et unilateral 4 - Et bilateral
5 - Etmoidal bilateral + 1 seio 6 - Etmoidal bilateral + 2 ou +
7 - Pansinusite ou polipose nasal difusa
8 - erosão óssea 10- imagem metálica

10 - Amostras:

Exame micológico :

Exame bacteriológico :

Exame A P:

Classificação: 1-RSFA 2- RSF Inv 3- Bola Fúngica 4- saprófita 5- RSF indolente

11 – Cirurgia : Data da cirurgia: __/__/__

Seio : maxilar 1- D 2- E 3- Bilateral
etmoidal 4- D 5- E 6- Bilateral
frontal 7- D 8- E 9- Bilateral
esfenoidal 10

12 – Achados cirúrgicos

1- secreção : 1 - sim 2 - não
2 - cor da secreção : 1 - esbranquiçada 2 - amarelada 3 - esverdeada 4 - marrom 5 - preta
3 - pólipectomia: 1 - sim 2 - não 3 - uni 4 - bilateral
4 - septoplastia: 1 - sim 2 - não
5- cornetos : turbinectomia: 1 - sim 2 - não cauterização: 3- sim 4 - não
concha bulhosa: 5 - sim 6 - não
6- adenoidetomia : 1 - sim 2 - não

13 – Pós operatório:

1 - 0 - 3 meses 2 - 3m - 6 meses 3 - 6m - 1 ano 4 - 1 - 2 anos 5 - 3 - 4 anos
6 - 4 - 5 anos 7 - mais de 5 anos

14 – Sintomas no pós operatório: 1 - melhor 2 - inalterado 3- pior 4- sem sintomas

1 - Obstrução nasal 2 - Secreção nasal 3 - Tosse
4 - Secreção pós-nasal 5 - Irritação na garganta 6 - Fadiga
7 - Pressão facial 8 - Dor facial 9 - Alteração no
olfato

12 - Recorrência: 1- sim 2-não

13 - Reintervenção: 1- sim 2-não causas:

qual : _____ intervalo : _____ meses

14- RSFA 1- 0 2- I 3 - II 4- III

Anexo 2

Consentimento Pós-Informado

Estudo: *Rinossinusite Fúngica em pacientes com rinossinusite submetidos à cirurgia de seios da face.*

Descrição do estudo e objetivos: Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico que visa determinar a microbiologia das secreções obtidas durante a cirurgia que foi realizada no nariz e seios da face e a análise do exame anatomopatológico realizado para identificar a presença de fungos, classificar o tipo de infecção e avaliar a eficácia do tratamento realizado.

Procedimentos : A coleta foi realizada durante o ato cirúrgico, sem acarretar aumento no tempo de duração da cirurgia ou procedimentos diferentes dos que são adotados nas técnicas rotineiras.

As amostras foram analisadas no Laboratório Weinmann, onde serão cultivadas para germes aeróbicos, anaeróbicos e fungos. Serão efetuados testes de sensibilidade para os principais antibióticos. As amostras de tecidos (exame anatomopatológico) foram realizadas no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Moinhos de Ventos.

Os exames não acarretaram custos extras ao paciente ou a seu plano de saúde.

Participação e interrupção: Sua participação neste estudo é voluntária, sendo assim você pode se recusar a participar. Caso venha a aceitar esse convite, você pode mudar de idéia a qualquer instante sem sofrer penalidades ou perda dos benefícios a que tem direito, e seus cuidados médicos futuros não serão afetados.

Benefícios, riscos e confidencialidade: Caso aceite participar deste estudo, seus dados serão usados para o conhecimento e a identificação dos microorganismos causadores da sua infecção dos seios paranasais, assim como a sua sensibilidade aos principais medicamentos. Sua identidade será mantida confidencial.

Declaro que as informações acima me foram transmitidas e concordo em participar do estudo:

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente ou responsável: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data: ____ / ____ / ____

Anexo 3

Parecer Comissão de Ética HCPA



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 03-227

Pesquisadores:
CELSO DALL IGNA

Título: RINOSSINUSITE FÚNGICA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada ao CEP/HCPA. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

Porto Alegre, 02 de julho de 2003.


Profa. Themis Reverbel da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

