

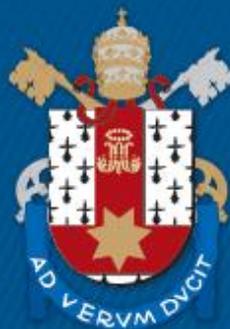
**ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA  
E SAÚDE DA CRIANÇA  
MESTRADO EM MEDICINA/PEDIATRIA**

**LUCIANE MAZZINI STEFFEN**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES DA VIA AÉREA SUPERIOR E  
MARCADORES DE PROGRESSÃO DA DOENÇA EM PACIENTES COM  
FIBROSE CÍSTICA**

Porto Alegre  
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



**Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul**

---

LUCIANE MAZZINI STEFFEN

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES DA VIA AÉREA SUPERIOR E  
MARCADORES DE PROGRESSÃO DA DOENÇA EM PACIENTES COM FIBROSE  
CÍSTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação como requisito à conclusão do curso de Mestrado em Medicina/ Pediatria e Saúde da Criança na Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre

2017

---

---

## Ficha Catalográfica

S817a Steffen, Luciane Mazzini

Associação entre as alterações da via aérea superior e marcadores de progressão da doença em pacientes com fibrose cística / Luciane Mazzini Steffen . – 2017.

60 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto.

1. Fibrose Cística. 2. Via Aérea Inferior. 3. Bacteriologia. 4. Pólipo Nasal. I. Pinto, Leonardo Araújo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

---

---

DADOS DE CONTATO:

NOME: LUCIANE MAZZINI STEFFEN

E-MAIL: [LUSTEFFEN@YAHOO.COM.BR](mailto:LUSTEFFEN@YAHOO.COM.BR)

TELEFONE: (51) 3339.5255; (51) 999.892.557

CPF: 905.062.270-49

ÓRGÃO FINANCIADOR:

COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR  
(CAPES)

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

---

---

## RESUMO

**Introdução:** a fibrose cística é uma patologia caracterizada por infecções recorrentes e inflamação crônica do sistema respiratório que levam a complicações pulmonares, por vezes, irreversíveis. As infecções são causadas, principalmente pelos microorganismos *Staphylococcus aureus*(SA) e *Pseudomonas aeruginosa*(PA). O diagnóstico precoce para identificação dos germes colonizadores é ainda um desafio. Consensos sugerem o uso de culturas de *swab* da orofaringe ou escarro. No entanto, pesquisa por testes moleculares como opção, ou formas alternativas de coleta ainda são inconclusivos. O comprometimento da via aérea superior (nasofaringe e seios paranasais) tem sido citada como fonte primária de infecção. O presente estudo tem por objetivo descrever e comparar as alterações e os patógenos mais frequentes no trato nasal em pacientes com fibrose cística e correlacionar os achados com marcadores de gravidade e progressão da doença pulmonar.

**Métodos:** este é um estudo retrospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística (FC) que são acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de FC do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), e que tenham realizado avaliação otorrinolaringológica (ORL) entre os anos de 2015 e 2016. A videonasoendoscopia e a coleta de material da fossa nasal com o uso do *swab* fizeram parte da avaliação ORL. Os marcadores de gravidade e progressão da doença foram: índice de massa corporal (IMC), volume expiratório forçado no primeiro segundo(VEF1%) e o escore clínico de Shwachman-Kulczycki(S-K).

**Resultados:** foram incluídos 48 pacientes com FC, sendo 30 (62,5%) do gênero masculino. A média de idade foi 12,15 anos  $\pm$  6,60, e a média do percentual do valor previsto de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1%) foi de 83,36  $\pm$  30,04. Ao avaliar a presença e característica da secreção nasal, apenas 9 pacientes (18,7%) apresentavam secreção purulenta. Com relação as tonsilas faríngeas, 26 pacientes (54,2%) apresentavam tonsilas grau 1 e 12 pacientes (25%) grau 2 ou 3. A bacteriologia do *swab* nasal foi positiva em 26 (54,1%) pacientes, onde 22 apresentavam *Staphylococcus aureus*, 2 *Pseudomonas*

---

---

*aeruginosa*, 1 *Pseudomonas cepacea* e 1 *Stenotrophomonas maltophilia*(SM). Em 22 pacientes (45,8%) o resultado da cultura foi negativo. Neste estudo, os pacientes que apresentavam colonização positiva pelo método tradicional (orofaringe/escarro), tinham uma chance estatisticamente significativa de serem identificados também pela cultura da cavidade nasal ( $p < 0,001$ ). Porém a associação não é perfeita, e demonstrou baixa correlação para detecção de germes gram negativos. Foram observados pólipos nasais em 9 participantes. Quando utilizada a presença de pólipo como marcador de doença na endoscopia nasal, observa-se uma forte associação entre a presença de pólipos e o redução dos valores no escore clínico de Shwachman-Kulczycki ( $p < 0,001$ ).

**Conclusões:** os resultados da cultura obtidos pela coleta da fossa nasal foram semelhantes aos encontrados pelos métodos de coleta padronizados como marcadores de colonização da via aérea inferior. Além de caracterizar-se como uma técnica pouco invasiva, o *swab* nasal mostra-se sensível à identificação de patógenos relevantes na FC, especialmente SA. Além disso, a presença do pólipo na cavidade nasal mostrou ser um dado associado a marcadores de prognóstico medido pelo escore clínico de Shwachman-Kulczycki.

**Palavras chaves:** Fibrose Cística, Via Aérea Inferior, Bacteriologia, Pólipo Nasal.

---

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic Fibrosis is a disease characterized by recurrent infections and chronic inflammation of the respiratory system that lead to irreversible pulmonary complications. Infections are mainly caused by *Staphylococcus aureus*(SA) and *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Early diagnosis for identification of colonizing germs is an important challenge. Guidelines suggest the use of swab cultures of the oropharynx or sputum. However, studies on molecular testing, or alternative methods of collection are still inconclusive. The involvement of the upper airway (nasopharynx and paranasal sinuses) has been cited as the primary source of infection. The present study aims to describe and compare the most frequent findings and pathogens in the nasal tract in patients with cystic fibrosis and to correlate findings with markers of severity and progression of lung disease.

**Methods:** This is a retrospective study, which included patients with a diagnosis of Cystic Fibrosis (CF) who are followed up at the Multidisciplinary Outpatient Clinic of the Pediatric Pulmonology Unit of the Hospital São Lucas (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul - PUCRS). Patients who have performed otorhinolaryngological evaluation (ENT) in the last two years (2015-2016) were included. The video naso endoscopy and nasal swab collection were part of the ENT evaluation.

**Results:** 48 patients with CF were included, of which 30 (62.5%) were male. The mean age was 12.15 years  $\pm$ 6.60, and the mean predicted forced expiratory volume in the first second (FEV1%) was 83.36  $\pm$ 30.04. When evaluating the presence and characteristic of nasal secretion, only 9 patients (18.7%) presented purulent secretion. Twenty-six patients (54.2%) presented grade 1 tonsils and 12 (25%) grade 2 or 3 patients. Nasal swab bacteriology was positive in 26 (54.1%) patients, from which 22 presented *Staphylococcus aureus*, 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Pseudomonas cepacea* and 1 *Stenotrophomonas maltophilia* (SM). In 22 patients (45.8%) the result of the culture was negative. In this study, patients who presented positive colonization by the traditional method (oropharynx / sputum) had a statistically significant chance of being identified also by nasal

---

---

cavity culture ( $p < 0.001$ ). However, the association was not perfect, and showed a low correlation for the detection of gram negative germs. Nasal polyps were observed in 9 participants. When polyp is used as a marker of disease in nasal endoscopy, a strong association is observed between the presence of polyps and lower Shwachman-Kulczycki clinical score ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** the results of the culture obtained by collection of the nasal cavity were similar to those found by the standardized collection methods as markers of colonization of the inferior airway. In addition, nasal swabs is characterized as a non-invasive technique and showed to be sensitive to the identification of relevant pathogens in CF, especially SA. In addition, the presence of the polyp in the nasal cavity was shown to be associated with prognostic markers as Shwachman-Kulczycki clinical score.

**Mesh terms:** Cystic fibrosis, Respiratory Tract Infections, Bacteriology, Nasal polyps.

---

---

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Adaptado do artigo: Progress in therapies for cysticfibrosis. .... 16
- Figura 2.** Fluxograma com dados de inclusão de pacientes..... 24

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados clínicos e demográficos dos participantes. ....	50
<b>Tabela 2.</b> Caracterização genética e presença de pólipos nasais.....	51
<b>Tabela 3.</b> Associação entre cultura da orofaringe e fossa nasal.....	52
<b>Tabela 4.</b> Associação da positividade da cultura nasal com marcadores de gravidade e progressão da doença. ....	53
<b>Tabela 5.</b> Associação da presença de pólipos nasais com marcadores de gravidade e progressão da doença. ....	54

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>cAMP</b>	Monofostato de adenosina cíclica
<b>CFTR</b>	Proteína reguladora da condutância transmembrana de fibrose cística
<b>CL</b>	Íon cloro
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>EUA</b>	Estados Unidos da America
<b>FC</b>	Fibrose cística
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>ORL</b>	Otorrinolaringologia
<b>PA</b>	<i>Pseudomonasaeruginosa</i>
<b>PAM</b>	<i>Pseudomonasaeruginosa mucoide</i>
<b>PC</b>	<i>Pseudomonascepacea</i>
<b>PSG</b>	Polissonografia
<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>SA</b>	<i>Staphilococcus aureos</i>
<b>S-K</b>	Escore clínico de Shwachman-Kulczycki
<b>SM</b>	<i>Stenotrophomonasmaltophila</i>
<b>VAI</b>	Via aérea inferior
<b>VAS</b>	Via aérea superior
<b>VEF1</b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

---

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	22
<b>4 HIPÓTESES</b> .....	<b>23</b>
<b>5 MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	26
5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	26
5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	26
5.4 ÉTICA.....	27
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	<b>28</b>
<b>7 REFERENCIAS</b> .....	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>33</b>
<b>ANEXO 1 – APROVAÇÃO CEP</b> .....	34
<b>ANEXO 2 - FICHA DE AVALIAÇÃO OTORRINOLARINGOLÓGICA</b> .....	36
<b>APÊNDICE</b> .....	<b>39</b>
<b>APÊNDICE – ARTIGO ORIGINAL</b> .....	40

---

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética complexa com acometimento multissistêmico e manifestações pulmonares de caráter supurativo.(1) Pacientes com FC nascem com os pulmões normais do ponto de vista estrutural, mas desenvolvem uma doença respiratória progressiva com processos infecciosos recorrentes e crônicos que resultam na formação de bronquiectasias e levam à insuficiência respiratória, principal causa de óbito nesses indivíduos.(2)

O defeito básico na FC é relacionado ao transporte epitelial de cloro nas células através da proteína reguladora da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (*CFTR*). Mais de 2000 mutações já foram descritas e a mais prevalente no mundo ocidental é a variação delta F508.

A incidência situa-se ao redor de um para cada 2000 nascidos vivos na raça branca e varia de acordo com o grupo populacional estudado. Em Porto Alegre, atinge um para 2500 nascimentos entre os caucasianos.

As manifestações clínicas da doença são muito variáveis e costumam comprometer vários órgãos e sistemas.(3) Pacientes com FC são mais suscetíveis as infecções respiratórias e são acometidas principalmente pelos patógenos *Staphylococcus aureus*, e as diferentes formas de *Pseudomonas*. A infecção pulmonar crônica é uma das suas principais apresentações, além do comprometimento nutricional, pancreático entre outros. Uma vez instalada nos pulmões, a PA torna-se difícil de ser erradicada e mostra-se com pior prognóstico.(4)

Métodos alternativos de diagnóstico para identificação precoce destes germes tem sido explorado, no entanto ainda não está comprovado a melhor forma de coleta e o local. Estudos sugerem que a cavidade nasal pode ser um

---

sítio de reservatório de bactérias e tenha possível relação com a proliferação para via aérea inferior.(5, 6)

O presente estudo tem por objetivo descrever as alterações e os patógenos mais frequentes no trato nasal em pacientes com fibrose cística em seguimento em um centro de referência em um hospital universitário no sul do Brasil. Além da análise descritiva, os achados do trato nasal são comparados e associados as variáveis relacionadas a gravidade e progressão da doença pulmonar e sistêmica.

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, resultante de mutações no gene CFTR localizado no braço-longo do cromossomo 7. Essa alteração genética causa danos em uma proteína chamada de reguladora da Condutância Transmembrana de Fibrose Cística (CFTR), que regula o transporte iônico no suor, nos sucos digestivos e mucos, entre eles as secreções das vias respiratórias.(7)A FC é mais comum na raça branca, multissistêmica, potencialmente letal e afeta primariamente os órgãos exócrinos.(8)

O gene CFTR codifica o canal de cloreto de mesmo nome, que é dependente de monofostato de adenosina cíclico (cAMP), e como consequência dessa alteração ocorre um transporte anormal de íons cloro e sódio através do epitélio celular, resultando em uma diminuição de fluido no lúmen de diferentes órgãos exócrinos, em relação aos indivíduos não-portadores dessa condição. Assim, todas as secreções possuem uma concentração alterada de sal e uma maior viscosidade, em comparação aos indivíduos saudáveis. (9)

A incidência varia de acordo com o grupo populacional estudado. Situa-se ao redor de um para cada 2000 nascidos vivos na raça branca, sendo menos frequente em negros norte-americanos e em orientais. (3, 4)

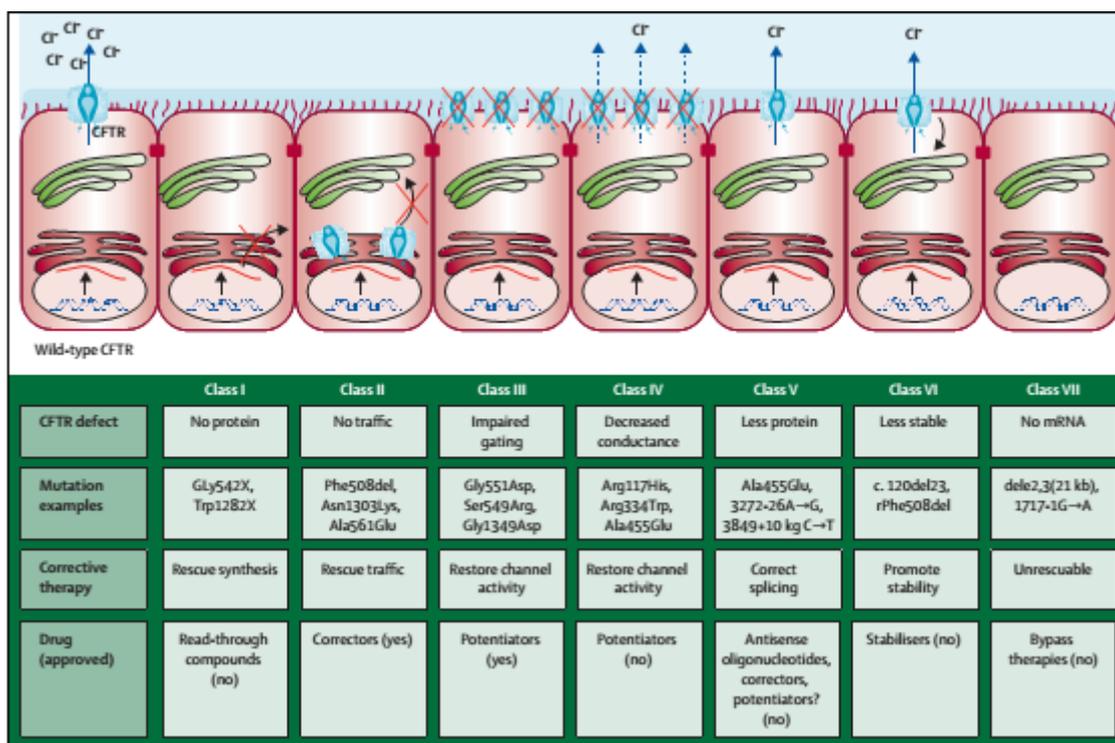
No Brasil, a incidência é de cerca de um caso para cada 10.000 nascidos vivos, sendo as regiões sul e sudeste acometidas pelas maiores taxas, semelhante à incidência da população caucasiana centro-europeia, em torno de um caso para cada 5000 nascidos vivos.(10)Em Porto Alegre, estudos genéticos identificaram uma incidência de um para 2500 nascimentos entre os descendentes caucasóides.(3) O óbito na infância atualmente é raro e chegar à vida adulta tem sido a realidade para a maioria das pessoas afetadas por esta doença.

---

O número de registros e de seguimentos de pacientes com FC vem crescendo anualmente no Brasil, sendo um total de 3.511 casos diagnosticados e 3.327 em seguimento. Isto acontece devido à introdução de testes diagnósticos nos programas de triagem neonatal obrigatório (<http://portalgbefc.org.br/relatorios-anuais-rebrafc/>).

Já foram identificadas cerca de 2000 mutações genéticas relacionadas à FC, sendo a mais comumente encontrada a variação delta-F508, estando presente em aproximadamente 66% dos alelos em nível mundial.(11) As mutações no gene CFTR estão agrupadas em seis classes de acordo com seus mecanismos de disfunção e efeitos sobre a proteína envolvida.(12) (Figura 1)

- Classe I: mutações que inibem ou reduzem a produção da proteína levando a síntese protéica deficiente. Neste padrão, não há estabilidade da proteína na superfície da membrana apical da célula. Esta classe está relacionada aos fenótipos mais graves de FC.
  - Classe II: Processamento anormal da proteína. A principal representante desta classe é a mutação delta F508. Apenas uma pequena quantidade de proteína parcialmente funcional é transportada para a membrana apical.
  - Classe III: Defeito na regulação do canal de cloro (Cl). Essa mutação afeta as propriedades de condutância em canal-único. Mutações desta classe produzem proteínas CFTR que são transportadas para a membrana celular, mas não respondem à estimulação por cAMP e portanto não são funcionantes.
  - Classe IV: redução da condutância. As proteínas estão em quantidade normal na membrana apical, porém com função apenas residual.
  - Classe V: Síntese ou transporte reduzidos.
  - Classe VI: Instabilidade de uma proteína totalmente processada e funcional.
-



**Figura 1:** Adaptado do artigo: Progress in therapies for cysticfibrosis. De Boeck, M. D Amaral. Lancet RespirMed, Abril, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0\(13\)](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0(13))

O fenótipo da FC é bastante heterogêneo, o que indica uma complexa contribuição de diferentes fatores na determinação da gravidade da doença. As mutações consideradas graves (classes I e II), em que a proteína CFTR funcional está ausente, estão correlacionadas principalmente à insuficiência pancreática (com sintomas de início precoce), altos níveis de cloro no suor, dano pulmonar grave e infertilidade masculina. As mutações intermediárias ou leves (III-VI), cujo efeito é mais sutil na função da proteína ou permitem que uma pequena quantidade de CFTR funcional seja produzida, são frequentemente associadas com função pancreática adequada, diagnóstico tardio, níveis de cloro no suor com valores intermediários e dano pulmonar ou respiratório tardio. (11)

As manifestações clínicas e a gravidade dependem dos órgãos e sistemas comprometidos, sendo a doença pulmonar supurativa e obstrutiva crônica, insuficiência pancreática, desnutrição e rinosinusite crônica, as suas principais apresentações.(14)

A progressão da doença do trato respiratório associa-se com a maior morbidade e é causa de morte em mais de 90% dos pacientes. As vias aéreas superiores apresentam algum comprometimento ou sintoma quase na totalidade dos pacientes. A doença pulmonar na FC caracteriza-se pela colonização e infecção por bactérias que levam a dano do parênquima e perda de função em longo prazo.(9, 10, 15)

Os microrganismos, na maioria das vezes, colonizam as vias aéreas na seguinte ordem cronológica: *Staphylococcus aureus* (SA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Pseudomonas aeruginosa mucóide* (PAM), e *Pseudomonas cepacea* (PC). A colonização por pseudomonas é mais difícil de ser erradicada e está associada a um pior prognóstico.(4)No caso da PA, uma vez estabelecidos os critérios de colonização crônica(>50% das culturas positivas ou 3 culturas positivas em 6 meses), esse organismo dificilmente poderá ser erradicado, devido a sua organização em biofilmes – estruturas compostas de exopolissacarídeos que possuem afinidade de 97% de adesão em água e mucina. Este biofilme está associado também a elevada taxa de resistência a antibióticos.(16)

Segundo Silva-Filho *et. al*, pacientes com FC são mais suscetíveis a infecções e colonizações das vias aéreas por determinados patógenos, tais como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* e bacilos gram-negativos (PA, PC e *Stenotrophomonas maltophilia*). A prevalência dos patógenos varia conforme a idade do paciente e desta forma infecções por SA costumam ocorrer em indivíduos mais jovens (em geral já nos primeiros meses de vida), enquanto que as infecções por outros patógenos, como PA, tendem a aparecer um pouco mais tarde. A ocorrência dessas infecções sofre influência das práticas terapêuticas e de vigilância microbiológica, além de hospitalizações, exposição a outros pacientes com FC e condições ambientais.(17)

De acordo com Freitas *et al*, de 20 pacientes brasileiros avaliados (idade entre 6 e 25 anos) com cultura de lavado broncoalveolar, 15 (75%) eram colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* e dentre esses 6 (30%) tinham *Staphylococcus aureus* e 1 (5%) *Pseudomonas cepacea*.(15)

---

Robertson *et al*, mostraram que as bactérias isoladas no trato sinusal variam de acordo com a idade. Em seu estudo, a *Pseudomonas aeruginosa* mostrou-se mais significativa em pacientes maiores de 17 anos de idade, enquanto que *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenza* predominaram nos mais jovens.(18)

Nos pacientes fibrocísticos, a progressão da doença respiratória é a causa mais importante de morbimortalidade. Essas bactérias costumam estar presentes tanto na via aérea inferior quanto na superior. Segundo Umetsuet *al.* o comprometimento nasossinusal poderia exacerbar o quadro pulmonar, já que serviria como fonte de infecção.(6)

As consequências da colonização bacteriana dos seios da face são a retenção de muco espessado, inflamação crônica e anormalidades nasossinusais que afetam muitos dos pacientes em idade precoce, embora um número restrito dos pacientes com FC adquiram uma sinusite bacteriana crônica com diferentes graus de sintomas.(18, 19)

Quando a colonização dos seios paranasais ocorre, a microbiota das vias aéreas inferiores são bastante semelhantes, e genótipos idênticos de PA podem ser isolados de ambos os sítios.(20)

A polipose nasal ocorre em cerca de 10% das crianças e em até 40% dos adultos com FC. O início se dá geralmente por volta dos 8 a 10 anos de idade, sendo incomum em menores de cinco anos. Se compararmos a prevalência do diagnóstico de polipose nasal por fibronasoscopia à rinoscopia anterior, verifica-se um aumento relevante e significativo da taxa de incidência.(21)

O papel da sinusite no desenvolvimento de infecção pulmonar crônica não está bem elucidado. Em alguns pacientes, os seios paranasais frequentemente abrigam subpopulações bacterianas distintas, e parece haver uma migração desses patógenos para as vias aéreas inferiores.(22)

A relação entre as culturas da via aérea superior (VAS) e da via aérea inferior (VAI) tem sido estudada extensivamente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas até recentemente existe um número menor de estudos sobre essa relação em pacientes com FC.

---

Mainz *et al* chamaram a atenção para o possível papel da via aérea superior como reservatório para PA e SA em pacientes de todas as idades com FC, todavia sendo maior em adultos.(23) Esta hipótese tem duas implicações importantes: primeiro, a possibilidade de detecção destes microorganismos presentes na VAS numa fase inicial, isto é, antes da colonização dos pulmões. O rastreio precoce com anticorpos bacterianos, por exemplo, não mostrou ser muito sensível, por isso métodos mais acurados devem ser encontrados. Segundo, a maior parte dos protocolos de erradicação para PA, usando antibióticos inalatórios para a via aérea inferior pode ser incapaz de prevenir a propagação dessas bactérias da VAS para a via aérea inferior.(24, 25)

O diagnóstico etiológico das infecções respiratórias em pacientes com FC é feito por meio de culturas de amostras do trato respiratório, como escarro e esfregaço de orofaringe (sendo o último método mais utilizado em crianças incapazes de expectoração pulmonar). Nos últimos anos, têm-se direcionado atenção especial a métodos alternativos, como sorologia, técnicas moleculares, especialmente para identificação precoce da infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. As infecções por esse patógeno costumam cursar com um caráter de cronicidade, e as cepas sofrem alterações fenotípicas, caracterizadas pela produção de um polissacarídeo denominado alginato. Esse fenótipo bacteriano está associado a maior dificuldade de erradicação do patógeno, pois desencadeia uma maior resposta inflamatória, resultando em uma aceleração da perda funcional e piora do prognóstico dos pacientes.(17)

O *swab* da orofaringe como diagnóstico é usado na maioria dos centros, mas parece ter um valor preditivo positivo e negativo mais baixo comparado ao lavado broncoalveolar ou exame de escarro.(26-28) Outros utilizam aspiração naso ou orofaríngea para obtenção de espécimes, o que pode ter maior sensibilidade e especificidade em um estudo de pacientes não fibrocísticos.(29, 30)

Apesar da melhora dramática, a FC continua sendo caracterizada por disfunção digestiva e respiratória que contribui para *déficits* de crescimento, infecção respiratória crônica, lesão progressiva do tecido pulmonar e morte prematura. A média de idade de óbito destes indivíduos nos EUA e Reino Unido

---

foi de 27 a 28 anos em 2012. (31, 32) Por outro lado estes dados que monitoram sobrevida tem sofrido modificações muito rápidas na última década e especialmente em anos mais recentes (sobrevida média atual de 37 anos). As novas terapias desenvolvidas recentemente podem levar a mudanças ainda mais radicais. (13)

Para monitorar a evolução da doença e prognóstico pulmonar deste grupo de pacientes, os seguintes parâmetros têm sido atualmente, muito utilizados: índice de massa corporal (IMC – valor absoluto ou percentil), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1 %) e o escore de Shwachman-Kulczycki.

O índice de massa corporal é obtido a partir do peso em quilogramas (kg) e estatura em metros (m) do indivíduo e nos pacientes com fibrose cística é utilizado como parâmetro nutricional e marcador de progressão da doença. O VEF1 é coletado a partir da espirometria e também é utilizado como parâmetro de evolução da doença pulmonar associada à FC.

O escore clínico de Shwachman-Kulczycki (S-K) tem sido amplamente utilizado para monitorar o padrão de gravidade da doença pulmonar na fibrose cística. É dividido em quatro parâmetros: atividade geral; exame físico; nutrição e achados radiológicos; e são classificados de acordo com o grau de comprometimento conforme a pontuação: excelente (86-100), boa (71-85), média (56-70), pobre (41-55) ou grave ( $\leq 40$ ). (33)

As infecções das vias aéreas ocorrem no início da doença e geralmente são causadas por um espectro de organismos já descritos anteriormente. O tratamento agressivo da infecção das vias aéreas é considerado uma das principais causas para a melhoria da expectativa de vida; portanto, métodos confiáveis para diagnosticar a infecção das vias aéreas de forma não-invasiva são um componente importante do manejo clínico de pacientes com FC. (1, 34)

Um dos principais objetivos do tratamento de pacientes com FC é retardar os efeitos que as infecções pulmonares crônicas acarretam. Na fase intermitente, as bactérias podem ser eliminadas pelo uso de antibióticos; todavia a chance de uma recolonização (devido a presença de microorganismos nos seios paranasais) está sempre presente.(9)

---

Os estágios iniciais da doença pulmonar têm sido reconhecidos como oportunidade de erradicar a PA e ensaios clínicos mostraram que o tratamento agressivo precoce é benéfico para o paciente e atrasa a transição para uma infecção crônica. (35, 36)

A relação entre os achados dos exames das vias aéreas superiores e das vias aéreas inferiores também não é bem elucidada. O tratamento com antibiótico inalatório precoce e agressivo em caso de primeiro isolamento de PA da via aérea inferior é indicado, a fim de prevenir infecções crônicas e deterioração da função pulmonar. Porém, Taylor *et al* já sugeriram que colonização da via aérea superior pode preceder a propagação da via aérea inferior em pacientes com FC.(5)

O presente estudo tem por objetivo descrever as alterações e os patógenos mais frequentes no trato nasal em pacientes com fibrose cística em seguimento em um centro de referência em um hospital universitário no sul do Brasil. Além disso, as variáveis do trato nasal foram avaliadas para possíveis associações com variáveis indicativas de gravidade e progressão da doença pulmonar.

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever os achados mais prevalentes na via aérea superior e correlacionar com os marcadores de progressão da doença pulmonar em pacientes portadores de fibrose cística no sul do país.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Descrever os achados da endoscopia nasal tais como: presença ou ausência e caracterização de pólipos nasais, secreção e tonsilas faríngeas.
  2. Descrever a colonização dos germes mais frequentes das fossas nasais e orofaringe.
  3. Comparar o resultado dos exames de cultura da orofaringe ou escarro e fossas nasais.
  4. Correlacionar os achados do trato nasal com a função pulmonar, índice de massa corporal e escore clínico Shwachman-Kulczycki.
-

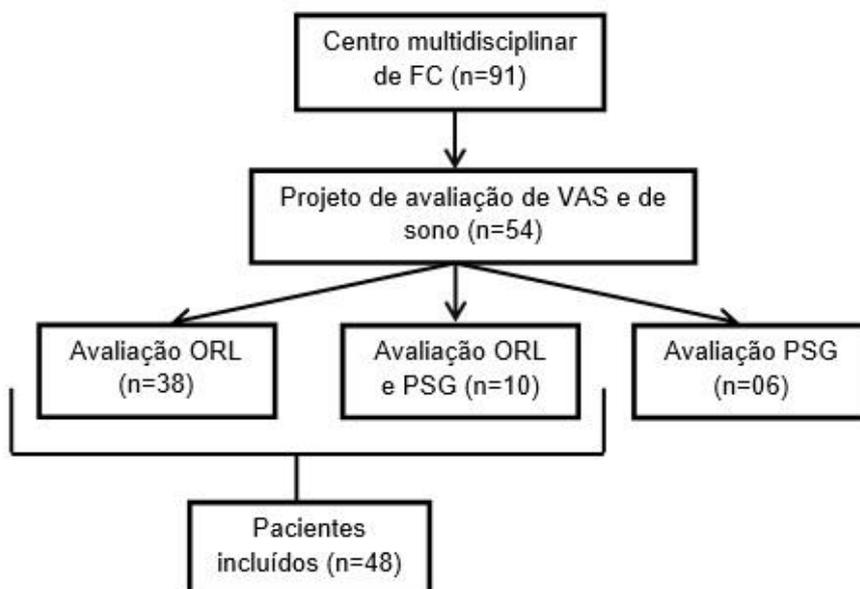
#### **4 HIPÓTESES**

1. A coleta de secreção de fossa nasal pode ser um método mais acurado que a coleta de secreção da orofaringe e pode ser utilizado nos pacientes fibrocísticos como opção de marcador prognóstico.
  2. Existe uma associação entre sinais de doença nasal e os marcadores de progressão da doença pulmonar crônica da fibrose cística.
-

## 5 MÉTODOS

Estudo transversal, retrospectivo, envolvendo pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística que fazem acompanhamento periódico a cada três meses no Ambulatório Multidisciplinar de Fibrose Cística do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

**Figura 2.** Fluxograma com dados de inclusão de pacientes



FC= fibrose cística; VAS= vias aéreas superiores; ORL= otorrinolaringologia; PSG= polissonografia; n= tamanho da amostra.

---

A avaliação otorrinolaringológica ocorreu no Ambulatório de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do mesmo hospital, onde esses pacientes são avaliados de rotina ao menos uma vez ao ano ou sempre que apresentarem achados ou sintomas sugestivos de doença nasossinusal.

Foram incluídos na pesquisa todos pacientes, entre dois e 26 anos de idade, de ambos os sexos, com o diagnóstico de Fibrose Cística confirmado seguindo os critérios da Cystic Fibrosis Foundation, e que realizaram avaliação otorrinolaringológica entre março de 2015 a dezembro de 2016.(37)

A coleta da secreção nasal, direita e esquerda, foi obtida por meio do *swab* nasal em meio Stuart, da marca Absorve®. Utilizou-se espelho nasal esterilizado em autoclave para abertura do vestíbulo nasal e após o *swab* era introduzido na fossa nasal até a porção mais posterior (coana) e direcionado para o meato médio. Esta coleta era precedida ao exame de videonasofibroendoscopia a fim de evitar a contaminação da via aérea superior. O material era encaminhado imediatamente ao laboratório de microbiologia do Hospital São Lucas (HSL-PUCRS).

A videonasofibroscopia foi realizada em todos os participantes utilizando-se uma fibra óptica flexível de 3.2 milímetros de diâmetro, da marca Mashida ENT 30 PIII, acoplada à câmera de vídeo da marca Toshiba, modelo IKM41A e transmitida para aparelho de televisão LG, modelo 14FK3RB. Utilizou-se uma fonte de luz halógena de 250 watts, marca Ferrari. Este exame possibilitou a avaliação direta do *status* da cavidade nasal.

Os parâmetros observados na endoscopia nasal foram: presença, ausência e aspecto da secreção nos meatos, a presença ou não de tonsilas faríngeas e pólipos nasais.

Os dados foram registrados em ficha de avaliação e no prontuário eletrônico do paciente e armazenados em Excel para confeccionar o banco de dados.

Os resultados da coleta da orofaringe foram obtidos do prontuário eletrônico do paciente, respeitando o intervalo máximo de 90 dias, quando são realizadas as revisões de rotina do ambulatório multidisciplinar (Pneumologia,

---

Gastroenterologia Pediátrica e Fisioterapia), bem como as variáveis de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), índice de massa corporal (IMC), e classificação do escore clínico de Shwachman-Kulczycki (S-K) e as mutações gênicas.

### 5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico de FC confirmado pelos achados clínicos associados ao teste do suor, ou seja, a concentração de cloreto acima de 59mmol/L. Este teste é considerado padrão-ouro segundo a Sociedade Européia de Fibrose Cística.

- Dados clínicos, laboratoriais e espirometria disponíveis nos registros ou prontuário eletrônico para avaliação pelo presente projeto.

- Ter realizado avaliação otorrinolaringológica nos últimos dois anos no Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HSL-PUCRS.

### 5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Recém nascidos e lactentes pequenos sem indicação de avaliação otorrinolaringológica.

- Casos suspeitos mas sem confirmação diagnóstica.

### 5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são descritos em média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas, ou número absoluto e percentual (%) para variáveis qualitativas. Para associação entre as variáveis, foram utilizados os seguintes testes estatísticos: qui-quadrado para desfechos categóricos; teste *t* de *Student* para desfechos

---

numéricos com distribuição gaussiana. A significância estatística considerada foi de  $p < 0,05$ .

#### 5.4 ÉTICA

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), registrado sob o número 1.294.834.

---

## 6 CONCLUSÕES

Os patógenos encontrados na via aérea superior, de acordo com a frequência, foram respectivamente: *Staphilococcus aureos*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacea* e *Stenotrophomonas maltophila*.

Conforme os parâmetros avaliados na videonasofibroendoscopia, a maioria dos pacientes não apresentava secreção; no entanto, quando presente, a forma mucóide foi a mais representativa. A presença de tonsilas faríngeas apareceu em 38 participantes, sendo a classificação grau 1 (obstrução < 25% do cavum) a mais frequente. A variável pólipos nasal esteve presente em 18,7% dos pacientes.

Quando avaliados os marcadores clínicos de gravidade da doença pulmonar, observou-se uma tendência de valores mais baixos, ou piores, quando associados à positividade da cultura nasal e à presença de pólipos nasal. Além disso, a presença do pólipos na cavidade nasal, inferindo uma possibilidade de rinossinusite crônica com polipose, mostrou ser um dado com significância estatística de que há associação com o fator prognóstico medido pelo escore clínico de Shwachman-Kulczycki.

Os resultados da cultura obtidos pela coleta da fossa nasal foram semelhantes aos encontrados pelos métodos de coleta padronizados como marcadores de colonização da via aérea inferior. Além de caracterizar-se como uma técnica pouco invasiva, o *swab* nasal mostra-se sensível à identificação de patógenos relevantes na FC.

---

**7 REFERENCIAS**

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9.
  2. Flume PA, O'sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel Jr PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(10):957-69.
  3. Maróstica PJC, Santos JA, Souza WASd, Raskin S, Silva FAdA. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Rev Amrigs*. 1995;39(3):205-7.
  4. Rosenstein B. Cystic Fibrosis. In: Loughlin G, Eigen H, editors. *Respiratory disease in children: diagnosis and management*. 263. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 89.
  5. Taylor C, McGaw J, Howden R, Duerden B, Baxter P. Bacterial reservoirs in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*. 1990;65(2):175-7.
  6. Umetsu D, Moss R, Lewiston N, King V. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *The Lancet*. 1990;335(8697):1077-8.
  7. Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Neto AC, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2007;71(1):41-50.
  8. Abreu e Silva F, Palombini B. Fibrose cística (mucoviscidose). *Compêndio de Pneumologia*. 2ª. Ed ed. São Paulo: BYK; 1991.
  9. Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12:S1-S20.
  10. Ribeiro JD, Ribeiro M, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(Supl 2):S171-86.
  11. Saraiva-Pereira ML, Fitarelli-Kiehl M, Sanseverino MTV. A Genética na Fibrose Cística. *Clinical & Biomedical Research*. 2011;31(2).
-

12. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(1):129-40.
  13. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(8):662-74.
  14. Weber SAT, Ferrari GF. Incidência e evolução da polipose nasal em crianças e adolescentes com fibrose cística. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2008:16-20.
  15. de Freitas MR, Vasconcelos DN, Freitas ÂEdHA, Maia Filho JH, e Silva CdC. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2013;79(4):480-6.
  16. Caldas RR, Boisramé S. Upper aero-digestive contamination by *Pseudomonas aeruginosa* and implications in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(1):6-15.
  17. SILVA FILHO LVRFd, FERREIRA FdA, REIS FJC, BRITTO MCAAd, LEVY CE, CLARK O, et al. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013;39(4):495-512.
  18. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2008;9(3):213-9.
  19. Coste A, Gilain L, Roger G, Sebbagh G, Lenoir G, Manach Y, et al. Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Rhinology*. 1995;33(3):152-6.
  20. Muhlebach MS, Miller MB, Moore C, Wedd JP, Drake AF, Leigh MW. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatric pulmonology*. 2006;41(5):445-51.
  21. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstrom A-C, Stierna P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *CHEST Journal*. 2002;121(1):40-7.
  22. Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *The ISME journal*. 2012;6(1):31-45.
  23. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64(6):535-40.
-

24. Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, Grasemann H, Döring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(3):249-55.
  25. da Silva Filho LVF, Tateno AF, Martins KM, Azzuz Chernishev AC, de Oliveira Garcia D, Haug M, et al. The combination of PCR and serology increases the diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infection in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(10):938-44.
  26. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren J, Hedges DL, et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *American Review of Respiratory Disease*. 1991;144(2):331-7.
  27. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phenlan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1996;21(5):267-75.
  28. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1999;28(5):321-8.
  29. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *The Lancet*. 1991;338(8769):725-6.
  30. Avital A, Uwyed K, Picard E, Godfrey S, Springer C. Sensitivity and specificity of oropharyngeal suction versus bronchoalveolar lavage in identifying respiratory tract pathogens in children with chronic pulmonary infection. *Pediatric pulmonology*. 1995;20(1):40-3.
  31. CFF Patient Registry. 2012 Annual Data Report to the Center Directors. . 2013 CFFCFRADR, editor. Bethesda, : Maryland; 2013.
  32. Cystic Fibrosis Trust 2014.
  33. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics*. 2011;66(6):979-83.
  34. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(8):918-51.
  35. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *European Respiratory Journal*. 2005;26(3):458-61.
-

*Referências*

---

36. Høiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2005;4:49-54.
  37. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis*. 2014;13:S23-S42.
-

---

# **ANEXOS**

---

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Caracterização Clínica, Laboratorial e Funcional de Pacientes Pediátricos Portadores de Fibrose Cística no Sul do Brasil

**Pesquisador:** Leonardo Araujo Pinto

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 49692115.7.0000.5336

**Instituição Proponente:** UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Proprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.294.834

**Apresentação do Projeto:**

Claro e objetivo.

**Objetivo da Pesquisa:**

Bem definido.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequada.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo nos prontuários de pacientes com fibrose cística.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não é necessário.

**Recomendações:****Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

**Bairro:** Partenon

**CEP:** 90.619-900

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3320-3345

**Fax:** (51)3320-3345

**E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.294.834

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_592775.pdf	23/09/2015 17:10:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DocunificadosipesqFC2015.pdf	23/09/2015 17:10:08	Magali Lumertz	Aceito
Outros	TermoCompromisso.pdf	23/09/2015 17:08:46	Magali Lumertz	Aceito
Outros	Orcamentoaprovado.pdf	23/09/2015 17:08:02	Magali Lumertz	Aceito
Outros	Curriculolattes.doc	23/09/2015 17:07:15	Magali Lumertz	Aceito
Outros	CartaaprovaçaoFCCIPB2015.pdf	23/09/2015 17:06:50	Magali Lumertz	Aceito
Outros	Cartadeconhecimento.pdf	23/09/2015 17:04:13	Magali Lumertz	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	23/09/2015 17:01:10	Magali Lumertz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 25 de Outubro de 2015

Assinado por:  
Rodolfo Herberto Schneider  
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505  
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puccrs.br

**ANEXO 2 - FICHA DE AVALIAÇÃO OTORRINOLARINGOLÓGICA**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
ESCOLA DE MEDICINA / INSTITUTO DE PESQUISAS BIOMÉDICAS  
PORTO ALEGRE**

Identificação do paciente: \_\_\_\_\_

Data do preenchimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: Masculino (1) Feminino (2)

**Exame otorrinolaringológico****1. Otoscopia**

	OD	OE
MT íntegra/translúcida-I (1)		
MT Hiperemiada-II (2)		
MT Abaulada-III (3)		
MT Perfurada-IV (4)		

**Efusão**

- OD Sim (1) / Não (2)
- OE Sim (1) / Não (2)

**Cerumen**

- OD Sim (1) / Não (2)
- OE Sim (1) / Não (2)

**2. Rinoscopia Anterior**

	D	E
Corneto Eutróficos-I (1)		
Cornetos Hipertróficos-II (2)		
Mucosa Corada-I (1)		
Mucosa Hipocorada-II (2)		
Mucosa violácea-III (3)		

**3. Oclusão dentária:**

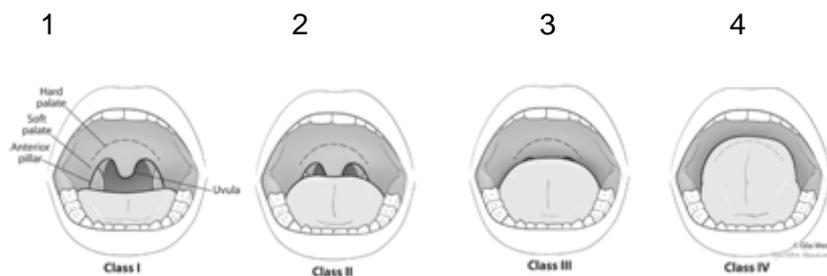
- ( ) classe I (1)
- ( ) classe II (2)
- ( ) classe III (3)
- ( ) mordida cruzada (4)
- ( ) não se aplica (5)

#### 4. Classificação das tonsilas palatinas pelos critérios de Brodsky:

- ( ) grau 0, tonsilas palatinas localizadas dentro da fossa tonsilar(1)
- ( ) grau 1, ocupando menos de 25% do espaço aéreo (2)
- ( ) grau 2, amígdalas ocupando > 25 e < 50% do espaço aéreo (3)
- ( ) grau 3, amígdalas ocupando > 50 e < 75% do espaço aéreo (4)
- ( ) grau 4, amígdalas que ocupam > 75% do espaço orofaríngea (5)
- ( ) Amigdalectomia prévia

5. Profundidade do palato:
- (1 ) superficial
  - (2 ) média
  - (3 ) atresica

#### 6. Classificação de Mallampati:



#### 7. Nasofibroendoscopia

##### Direito

- Mucóide- I (1)
- Purulenta- II (2)
- Ausente- III (3)

##### Esquerdo

- Mucóide- I (1)
- Purulenta- II (2)
- Ausente- III (3)

#### Tonsilas faríngeas

- ( ) grau 1, obstruindo menos de 25% da coana (1)
  - ( ) grau 2, obstruindo < 50% da coana (2)
  - ( ) grau 3, obstruindo <75% da coana e compressão parcial da tuba auditiva (3)
  - ( ) grau 4, amígdalas que ocupam > 75% da coana (4)
  - ( ) Não se aplica
-

*Anexo - Ficha de Avaliação Otorrinolaringológica*

---

**8. Pólipos nasais**

( ) Presente            ( ) D    ( ) E    Local \_\_\_\_\_  
( ) Ausente            ( ) D    ( ) E

**9. Swab Nasal**

( ) Direito            Resultado: \_\_\_\_\_  
( ) Esquerdo        Resultado: \_\_\_\_\_

**10. Rinite Alérgica:** 1. SIM ( )    2. NÃO ( )  
**11. CX ORL prévia:** 1. SIM ( )    2. NÃO ( )    3. Qual?  
**12. Ronco Habitual:** 1. SIM ( )    2. NÃO ( )    ( ) > 3x por semana

**OBSERVAÇÃO:**

---

---

# APÊNDICE

---

**APÊNDICE – ARTIGO ORIGINAL****ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES DA VIA AÉREA SUPERIOR E MARCADORES DE PROGRESSÃO DA DOENÇA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA****LUCIANE MAZZINI STEFFEN****LEONARDO ARAÚJO PINTO****RESUMO**

Objetivos: descrever os achados mais prevalentes na via aérea e correlacionar com os marcadores de gravidade e progressão da doença pulmonar em pacientes com fibrose cística.

Métodos: trata-se de um estudo retrospectivo com pacientes fibrocísticos do Ambulatório Multidisciplinar de Fibrose Cística do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), e que tenham realizado avaliação otorrinolaringológica (ORL) entre janeiro de 2015 a dezembro de 2016. A videonasoendoscopia e a coleta de material da fossa nasal com o uso do *swab* fizeram parte da avaliação ORL. Os marcadores de gravidade utilizados foram percentual do previsto para volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1%), índice de massa corporal (IMC%) e escore clínico de Shwachman-Kulczycki.

Resultados: foram incluídos 48 pacientes com FC. A média de idade foi 12,15 anos  $\pm$ 6,60, e a média dos valores do percentual previsto de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1%) foi de 83,36  $\pm$ 30,04. A bacteriologia do *swab* nasal foi positiva em 26 (54,1%) pacientes, onde 22 apresentavam *Staphylococcus áureos* (SA), 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Pseudomonas cepacea* e 1 *Stenotrophomonas maltophila*. Foram observados pólipos nasais em 9 participantes. Quando utilizada a presença de pólipo como marcador de doença na endoscopia nasal, observa-se uma forte associação

---

entre a presença de pólipos e o redução dos valores no escore clínico de Shwachman-Kulczycki ( $p < 0,001$ ).

Conclusões: os resultados da cultura obtidos pela coleta da fossa nasal foram semelhantes aos encontrados pelos métodos de coleta padronizados como marcadores de colonização da via aérea inferior. Além de caracterizar-se como uma técnica pouco invasiva, o *swab* nasal mostra-se como uma boa opção à identificação de patógenos relevantes na FC, especialmente SA. Além disso, a presença do pólipos na cavidade nasal mostrou ser um dado associado a marcadores de prognóstico medido pelo escore clínico de Shwachman-Kulczycki.

**Palavras chaves:** Fibrose Cística, Via Aérea Inferior, Bacteriologia, Pólipo Nasal.

---

**ABSTRACT**

**Introduction:** Cystic Fibrosis is a disease characterized by recurrent infections and chronic inflammation of the respiratory system that lead to irreversible pulmonary complications. Early diagnosis for identification of colonizing germs is an important challenge. Guidelines suggest the use of swab cultures of the oropharynx or sputum. However, studies on molecular testing, or alternative methods of collection are still inconclusive. The involvement of the upper airway (nasopharynx and paranasal sinuses) has been cited as the primary source of infection. The present study aims to describe and compare the most frequent findings and pathogens in the nasal tract in patients with cystic fibrosis and to correlate findings with markers of severity and progression of lung disease.

**Methods:** This is a retrospective study, which included patients with a diagnosis of Cystic Fibrosis (CF) who are followed up at the Multidisciplinary Outpatient Clinic of the Pediatric Pulmonology Unit of the Hospital São Lucas (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul - PUCRS). Patients who have performed otorhinolaryngological evaluation (ENT) in the last two years were included. The videonasoscopy and nasal swab collection were part of the ENT evaluation.

**Results:** 48 patients with CF were included, of which 30 (62.5%) were male. The mean age was 12.15 years  $\pm$ 6.60, and the mean predicted forced expiratory volume in the first second (FEV1%) was 83.36  $\pm$ 30.04. Nasal swab bacteriology was positive in 26 (54.1%) patients, from which 22 presented *Staphylococcus aureus*, 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Pseudomonas cepacea* and 1 *Stenotrophomonas maltophilia*. In 22 patients (45.8%) the result of the culture was negative. In this study, patients who presented positive colonization by the traditional method (oropharynx / sputum) had a statistically significant chance of being identified also by nasal cavity culture ( $p < 0.001$ ). However, the association was not perfect, and showed a low correlation for the detection of gram negative germs. Nasal polyps were observed in 9 participants. When polyp is used as a marker of disease in nasal endoscopy, a strong association is

---

observed between the presence of polyps and lower Shwachman-Kulczycki clinical score ( $p < 0.001$ ).

Conclusions: the results of the culture obtained by collection of the nasal cavity were similar to those found by the standardized collection methods as markers of colonization of the inferior airway. In addition, nasal swabs is characterized as a non-invasive technique and showed to be sensitive to the identification of relevant pathogens in CF, especially SA. In addition, the presence of the polyp in the nasal cavity was shown to be associated with prognostic markers as Shwachman-Kulczycki clinical score.

**Mesh terms:** Cystic fibrosis, Respiratory Tract Infections, Bacteriology, Nasal polyps.

---

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, caracterizada por uma mutação no gene CFTR do cromossomo 7, cursando com diversas expressões fenotípicas, sendo mais comum em caucasianos. Essa patologia afeta variados sistemas orgânicos, podendo causar limitações na vida dos indivíduos portadores.(1-4)

A incidência situa-se ao redor de um para cada 2000 nascidos vivos na raça branca, sendo menos frequente em negros norte-americanos (1:17.000) e em orientais (1:90.000). O número de registros e de seguimentos de pacientes com FC vem crescendo anualmente no Brasil, sendo um total de 3.511 casos diagnosticados e 3.327 em seguimento. Isto acontece devido à introdução de testes diagnósticos nos programas de triagem neonatal obrigatório (REBRAFC 2014).

As manifestações clínicas da doença são muito variáveis e costumam comprometer vários órgãos e sistemas.(6)

Os principais órgãos acometidos pela disfunção nos canais de cloro (CFTR) são: intestino, pâncreas, ductos hepáticos e vias aéreas, tanto superiores quanto inferiores. A FC induz o organismo a produzir secreções espessas, que por sua vez obstruem as glândulas exócrinas nesses órgãos, dificultando a eliminação de substâncias.(7-9)

O sistema respiratório é o principal responsável pela gravidade da doença e cursa com os índices mais altos de morbimortalidade. As vias aéreas superiores exibem uma variedade de condições, tais como sinusite, polipose nasal e mucocele. A doença pulmonar na FC caracteriza-se pela colonização e infecção respiratória por bactérias que levam ao dano tissular irreversível. Os microrganismos tipicamente envolvidos são: *Staphilococcus aureus* (SA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Pseudomonas cepacea* (PC) e *Stenotrophomonas maltophilia* (SM).(10-13)

A relação entre os germes colonizadores das vias aéreas superiores e inferiores ainda não está completamente elucidada, acredita-se que a doença

---

nas vias aéreas superiores sustenta o maior índice de infecções. Alguns centros preconizam o tratamento agressivo, tanto em casos de infecção quanto de colonização, dos seios nasais e paranasais quando existe a presença de *Pseudomonasa eruginos* ou *Staphilococcus aureus*.(14-18)

O presente estudo tem por objetivo descrever e comparar as alterações e os patógenos mais frequentes no trato nasal em pacientes com fibrose cística em seguimento em um centro de referência em um hospital universitário no sul do Brasil, pois acredita-se que os germes presentes nas vias aéreas superiores destes pacientes podem precipitar o surgimento de processos infecciosos nas vias aéreas inferiores.

---

## **METODOS**

Estudo transversal, retrospectivo, envolvendo pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de Fibrose Cística de acordo com os critérios da Cystic Fibrosis Foundation e que são acompanhados no Ambulatório Especializado de Fibrose Cística do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e que tenham realizado avaliação otorrinolaringológica entre o período de março de 2015 a dezembro de 2016.

A avaliação otorrinolaringológica compreendeu, entre os exames, a coleta de material nasal por meio do *swab* e a videonasofibroendoscopia. Todos os pacientes foram avaliados no Ambulatório de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do mesmo hospital.

A coleta da secreção nasal, direita e esquerda, foi obtida por meio do *swab* nasal em meio Stuart, da marca Absorve®. Utilizou-se espelho nasal esterilizado em autoclave para abertura do vestíbulo nasal e após o *swab* era introduzido na fossa nasal até a porção mais posterior (coana) e direcionado para o meato médio. Esta coleta era precedida ao exame de videonasofibroendoscopia a fim de evitar a contaminação da via aérea superior. O material era encaminhado imediatamente ao laboratório de microbiologia do Hospital São Lucas (HSL-PUCRS).

A videonasofibroscopia foi realizada utilizando-se uma fibra óptica flexível de 3.2 milímetros de diâmetro, da marca Mashida ENT 30 PIII, acoplada à câmera de vídeo da marca Toshiba, modelo IKM41A e transmitida para aparelho de televisão LG, modelo 14FK3RB. Utilizou-se uma fonte de luz halógena de 250 watts, marca Ferrari. Este exame possibilitou a avaliação direta do *status* da cavidade nasal.

Os parâmetros observados na endoscopia nasal foram: presença, ausência e aspecto da secreção nos meatos, a presença ou não de tonsilas faríngeas e pólipos nasais.

---

Os resultados da coleta da orofaringe/escarro foram obtidos do prontuário eletrônico do paciente, respeitando o intervalo máximo de 90 dias, quando são realizadas as revisões de rotina do ambulatório multidisciplinar (Pneumologia, Gastroenterologia Pediátrica e Fisioterapia). Os marcadores de gravidade e progressão da doença como volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), índice de massa corporal (IMC), e classificação do escore clínico de Shwachman-Kulczycki (S-K), além das mutações gênicas também foram extraídas dos registros dos pacientes.

Foram excluídos do estudo crianças recém nascidas e lactentes pequenos sem indicação de avaliação otorrinolaringológica e a negativa dos pacientes ou familiares para realização do exame otorrinolaringológico.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Aprovação número 1.294.834.

Os dados são descritos em média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas, ou número absoluto e percentual (%) para variáveis qualitativas. Para associação entre as variáveis, foram utilizados os seguintes testes estatísticos: qui-quadrado para desfechos categóricos; teste t de *Student* para desfechos numéricos com distribuição gaussiana. A significância estatística considerada foi de  $p < 0,05$ .

---

## RESULTADOS

De 91 pacientes que fazem acompanhamento no Serviço de Pneumologia - Ambulatório da Fibrose Cística da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - foram selecionados 48 para participar do presente estudo. Do total de pacientes em seguimento, foram excluídos aqueles que não haviam realizado avaliação otorrinolaringológica ou que não preenchiam outros critérios de inclusão.

No presente estudo, foram incluídos na análise 48 pacientes com Fibrose Cística, sendo 30 (62,5%) do gênero masculino. A média de idade foi 12,15 anos  $\pm$  6,60. A média do percentual dos valores previstos de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1%) foi de 83,36 $\pm$ 30,04. A média do percentil do índice de massa corporal (pIMC) foi de 52,10 $\pm$ 30,14 e do escore de Shwachman-Kulczycki (S-K) de 89,11 $\pm$ 10,50. (Tabela1)

Até o presente estudo, 13/48 pacientes possuem identificação da mutação genética, sendo a mutação delta F508 a mais frequente. Os resultados de genotipagem e associação com a presença de pólipos estão descritos na tabela 2.

Ao avaliar a presença e característica da secreção nasal, observa-se que na fossa nasal direita 31(64,5%) pacientes não apresentavam secreção, 12(25%) apresentaram secreção mucóide e 5(10,4%) tinham característica de secreção purulenta. Na fossa nasal esquerda, 28(58,3%) eram negativos, 11(22,9%) tinham aspecto mucóide e 9(18,7%) com secreção purulenta.

As tonsilas faríngeas mostraram-se presentes em 38(79,1%) dos indivíduos participantes. Destes, 26(68,4%) eram grau 1, 9 (23,6%) grau 2 e 3(7,8%) eram grau 3. Nenhum paciente apresentou tonsilas grau 4.

A bacteriologia do swab nasal foi positiva em 26 (54,1%) pacientes, onde 22 eram *Staphylococcus aureus*, 2 *Pseudomonasa eruginosa*, 1 *Burkholderia cepacea* e 1 *Stenotrophomonas maltophila*. Em 22 pacientes (45,8%) o resultado da cultura foi negativo.

---

Considerando o método padrão utilizado na maior parte dos centros (swab de orofaringe ou escarro), a colonização mostrou padrão semelhante à coleta nasal: positiva em 27(56,2%) pacientes, destes 18 eram *Staphylococcus aureus*, 5 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Pseudomonas cepacea* e 1 *Stenotrophomonas maltophilia*. A cultura foi negativa em 21(43,7%) participantes (Tabela 3). Neste estudo, os pacientes que apresentavam colonização positiva pelo método tradicional (orofaringe/escarro), tinham uma chance estatisticamente significativa de serem identificados também pela cultura da cavidade nasal ( $p < 0,001$ ). Porém a correlação não é perfeita, e demonstrou baixa correlação especialmente para detecção de germes gram negativos.

Quando associada a presença da tonsila faríngea aos marcadores de gravidade e progressão da doença, não foram observadas associações significativas ou relevantes. Quando investigada a associação entre a positividade na cultura da fossa nasal com marcadores de gravidade e progressão da doença, também não foram observadas associações significativas ou relevantes. (Tabela 4)

A presença de pólipos nasal foi significativamente mais frequente em crianças maiores. Foram observados pólipos nasais em 9 participantes, entre adultos e crianças e a média de idade foi de 17,67 anos  $\pm 5,65$ , enquanto que 39 eram negativos com média de idade de 10,87  $\pm 6,19$  ( $p = 0,004$ ).

Porém, quando utilizada a presença de pólipo como marcador de doença na cavidade nasal, observa-se uma forte associação entre a presença de pólipos e o escore de Shwachman-Kulczycki. O VEF1% apresentou uma média de 88,87  $\pm 26,51$  em pacientes sem pólipos e 71,88  $\pm 33,50$  naqueles com pólipo nasal, não atingindo significância estatística ( $p = 0,136$ ). A média do percentil IMC foi de 53,97  $\pm 31,39$  naqueles que não têm pólipo e 44,78  $\pm 23,61$  em indivíduos com pólipo nasal ( $p = 0,414$ ). A média do escore de Shwachman-Kulczycki foi de 92,57  $\pm 5,38$  em indivíduos com ausência de pólipo e 79,50  $\pm 9,66$  na presença dele mostrando significância estatística ( $p < 0,001$ ). (Tabela 5)

---

**Tabela 1.** Dados clínicos e demográficos dos participantes.

	<b>Total</b>
Pacientes, n (%)	48 (100)
Idade (anos)±DP	12,15 ± 6,60
Gênero (masculino), n (%)	30 (62,5)
VEF1%, média±DP	83,36 ±30,04
pIMC, média±DP	52,10±30,14
Escore S-K, média±DP	89,11±10,50
Swab nasal, n (%)	96 (100)
Swab orofaringe	48 (100)
Pólipo nasal, n(%)	9 (18,7)
Tonsilas Faríngeas, n (%)	38 (79,1)
Grau 1	26 (68,4)
Grau 2	9 (23,6)
Grau 3	3 (7,8)
Secreção FND, n(%)	
Mucóide	12 (25)
Purulenta	5 (10,4)
Ausente	31 (64,5)
Secreção FNE, n(%)	
Mucóide	11 (22,9)
Purulenta	9 (18,7)
Ausente	28 (58,3)

DP: desvio padrão; pIMC: índice de massa corporal-percentil; VEF1%: volume expiratório forçado no primeiro segundo (percentual); Escore S-K: escore Shwachman-Kulczycki. FND: fossa nasal direita. FNE: fossa nasal esquerda.

**Tabela 2.** Caracterização genética e presença de pólipos nasais.

<b>Mutação</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Presença de Pólipo nasal (n)</b>
DF508/DF508	8	2
DF508/ R1162X	2	
DF508/G85E	1	
DF508/G542X	1	1
N1303K/1078delT	1	

---

**Tabela 3.** Associação entre cultura da orofaringe e fossa nasal.

		FOSSA NASAL (n, %)			TOTAL	p
		NEGATIVO	SA	PA/PC/SM		
<b>ORO FARINGE (n,%)</b>	NEGATIVO	14 (66,7%)	5 (23,8%)	2 (9,5%)	21 (100,0%)	p<0,001
	SA	3 (16,7%)	15 (83,3%)	0 (,0%)	18 (100,0%)	
	PA/PC/SM	5 (55,6%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	9 (100,0%)	
	TOTAL	22 (45,8%)	22 (45,8%)	4 (8,3%)	48 (100,0%)	

SA: *Staphylococcus Aureos*; PA: *Pseudomonas Aeruginosa*; PC: *Pseudomonas Cepacea*;  
SM: *Stenotrophomonas Maltophilia*

**Tabela 4.** Associação da positividade da cultura nasal com marcadores de gravidade e progressão da doença.

	Cultura Nasal Positiva Média ± DP	Cultura Nasal Negativa Média ± DP	p
VEF1 %	84,50±31,06	86,38±25,51	0,844
pIMC	47,27±30,57	58,14±29,08	0,216
Escore S-K	90,20±6,70	90,06±9,92	0,955

DP: desvio padrão; pIMC: índice de massa corporal-percentil; VEF1%: volume expiratório forçado no primeiro segundo (percentual); Escore S-K: escore Shwachman-Kulczycki.

**Tabela 5.** Associação da presença de pólipos nasais com marcadores de gravidade e progressão da doença.

	Pólipo Positivo	Pólipo Negativo	p
	Média ± DP	Média ± DP	
VEF1 %	71,88± 33,50	88,87± 26,51	0,136
pIMC	44,78± 23,61	53,97± 31,39	0,414
Escore S-K	79,50± 9,66	92,57± 5,38	0,000

DP: desvio padrão; pIMC: índice de massa corporal-percentil; VEF1%: volume expiratório forçado no primeiro segundo (percentual); Escore S-K: escore Shwachman-Kulczycki.

## DISCUSSÃO

Os resultados de exames de culturas da via aérea superior e inferior têm sido alvo de estudo nos pacientes com fibrose cística na tentativa de esclarecer a possibilidade de colonização da via aérea superior para inferior. Hansen *et al*, referem a possibilidade da cavidade nasal servir de reservatório bacteriano e haver migração dos patógenos para o trato inferior o que poderia justificar a piora clínica destes pacientes. No entanto, ainda não foi possível estabelecer evidências suficientes desta relação. O presente estudo mostrou semelhança dos germes encontrados em ambos os sítios das vias respiratórias avaliados, concordando com os relatos da literatura de que possa haver relação entre os resultados das culturas.(17-20)

A comparação no presente estudo, da bacteriologia entre a orofaringe e a cavidade nasal, possibilita verificar que o nível da sensibilidade é paralelamente relevante, haja vista que 66,7% dos pacientes apresentam cultura negativa em ambos métodos e 83,3% tinham *Staphylococcus aureus*. Porém, a concordância entre germes gram negativos foi baixa (22,2%), porém o número de pacientes com cultura positiva para esses últimos pode ter sido insuficiente. Tal resultado demonstra que o *swab* nasal pode ser considerado um método sensível para detecção da colonização da via aérea superior e que está associado a colonização da VAI especialmente quando observamos os dados para SA, que foi o germe mais frequente.

Ademais, é relevante enfatizar que os germes referidos acima identificam-se aos citados na literatura revisada como agentes causadores de infecção pulmonar crônica.(8, 11, 13, 21-23)

A presença de pólipos nasais nesta pesquisa foi de 18,7%,na amostra total, porém ao estratificarmos entre adultos e crianças este número diminui para 10,4% na amostra infantil, corroborando com o estudo de Henriksson G. que relata um achado em torno de 10% das crianças com fibrose cística.(24)

O exame endoscópico da cavidade nasal evidenciou a presença de pólipos nasais e, quando associado ao escore de Shwachman-Kulczycki, revela

---

conter valor preditivo de gravidade da doença pulmonar, concordando com o estudo de Freitas *et al*, que igualmente apresenta significância estatística entre os dados da naso fibroscopia e o escore S-K, significando que os pacientes clinicamente mais graves apresentam mais alterações mais importantes na endoscopia nasal. A partir de nosso estudo, ainda não é possível concluir se as alterações da VAS precedem a evolução da doença pulmonar. Porém, já existem indícios na literatura sugerindo que a ordem cronológica pode ser neste sentido.(17, 25, 26)

Acredita-se que se as coletas do *swab* da orofaringe tivessem sido realizadas exatamente no mesmo momento da coleta nasal talvez obtivéssemos uma maior acurácia nos resultados. Porém, a avaliação ORL no mesmo momento da consulta multidisciplinar foi inviabilizada pelo grande número de testes e procedimentos que os pacientes já são submetidos no mesmo dia. O número pequeno de participantes também pode estar associado a falta de significância estatística em algumas das associações testadas no presente estudo. Por outro lado, a FC é ainda considerada uma doença rara, manejada quase que exclusivamente em centros de tratamento em hospitais terciários, o que dificulta a inclusão de um grande número de pacientes em estudos unicêntricos.

Por outro lado, pelo menos 2 achados do presente estudo podem ter relevância clínica: a sensibilidade do *swab* nasal para identificação de SA e associação entre pólipos nasais e fatores associados a doença pulmonar. Esses achados sugerem uma importante associação entre a doença da VAS e VAI. Dessa forma, a avaliação da VAS deve ser considerada como uma importante oportunidade de identificação de germes ou de sinais associados a progressão da doença.(9)

Muitos estudos tem demonstrado a importância do SA na progressão da doença pulmonar. Mais recentemente ainda, o SA resistente a metilina (MRSA) tem sido implicado na progressão rápida da doença. Não observamos casos de MRSA na amostra do presente estudo. Mas talvez amostras maiores consigam identificar esse germe e sua relevância da VAS. (27, 28)

---

Dada a atual importância da via aérea superior como alternativa de identificação precoce de agentes passíveis de complicações das vias aéreas inferiores nos pacientes com Fibrose Cística, sugere-se que esta população deva ser avaliada de rotina pelo otorrinolaringologista. Além disso, a coleta e cultura de secreção da fossa nasal podem contribuir para identificação de algumas infecções relevantes para o prognóstico dos pacientes com FC, especialmente no caso de culturas positivas para SA.

---

**REFERENCIAS**

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9.
  2. Flume PA, O'sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel Jr PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(10):957-69.
  3. Weber SAT, Ferrari GF. Incidência e evolução da polipose nasal em crianças e adolescentes com fibrose cística. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2008:16-20.
  4. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(1):129-40.
  5. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phenlan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1996;21(5):267-75.
  6. Maróstica PJC, Santos JA, Souza WASd, Raskin S, Silva FAdA. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Rev Amrigs*. 1995;39(3):205-7.
  7. Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(2):164-74.
  8. Rosenstein B. Cystic Fibrosis. In: Loughlin G, Eigen H, editors. *Respiratory disease in children: diagnosis and management*. 263. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 89.
  9. Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12:S1-S20.
  10. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1999;28(5):321-8.
  11. Ribeiro JD, Ribeiro M, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(Supl 2):S171-86.
  12. de Freitas MR, Vasconcelos DN, Freitas ÂEdHA, Maia Filho JH, e Silva CdC. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses
-

- as predictors of severity in patients with cystic fibrosis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2013;79(4):480-6.
13. Caldas RR, Boisramé S. Upper aero-digestive contamination by *Pseudomonas aeruginosa* and implications in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(1):6-15.
  14. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64(6):535-40.
  15. Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *The ISME journal*. 2012;6(1):31-45.
  16. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2008;9(3):213-9.
  17. Umetsu D, Moss R, Lewiston N, King V. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *The Lancet*. 1990;335(8697):1077-8.
  18. Muhlebach MS, Miller MB, Moore C, Wedd JP, Drake AF, Leigh MW. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatric pulmonology*. 2006;41(5):445-51.
  19. Rudkjøbing VB, Aanaes K, Wolff TY, von Buchwald C, Johansen HK, Thomsen TR. An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(6):645-52.
  20. Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, Grasemann H, Döring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(3):249-55.
  21. da Silva Filho LVF, Tateno AF, Martins KM, Azzuz Chernishev AC, de Oliveira Garcia D, Haug M, et al. The combination of PCR and serology increases the diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infection in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(10):938-44.
  22. CFF Patient Registry. 2012 Annual Data Report to the Center Directors. . 2013 CFFCFRADR, editor. Bethesda, : Maryland; 2013.
  23. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(8):918-51.
-

24. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstrom A-C, Stierna P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *CHEST Journal*. 2002;121(1):40-7.
  25. Taylor C, McGaw J, Howden R, Duerden B, Baxter P. Bacterial reservoirs in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*. 1990;65(2):175-7.
  26. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics*. 2011;66(6):979-83.
  27. Bittencourt PH, Pimentel CSS, Bonfim BS, de Godoy Almeida C, Marostica PJC, de Souza ELS. Incidence And Treatment Of Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* Infection In Cystic Fibrosis Patients: A Cohort Study. *Pediatric Pulmonology*. 2016;51:S40.
  28. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis*. 2014;13:S23-S42.
-