

*EULALIA SAKANO*

**AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA, LABORATORIAL E  
TOMOGRÁFICA DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES DE  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA E SUA  
CORRELAÇÃO COM GENÓTIPO E A  
GRAVIDADE DA DOENÇA**

*CAMPINAS*

*2006*



*EULALIA SAKANO*

**AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA, LABORATORIAL E  
TOMOGRÁFICA DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES DE  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA E SUA  
CORRELAÇÃO COM O GENÓTIPO E A  
GRAVIDADE DA DOENÇA**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas para  
obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas,  
área de concentração Otorrinolaringologia*

***ORIENTADOR: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro***

**CAMPINAS**

**2006**

# **Banca examinadora da tese de Doutorado**

---

**Orientador: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**

---

## **Membros:**

- 1. Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**
- 2. Prof. Dr. Luc Louis Maurice Weckx**
- 3. Profa. Dra. Wilma Terezinha Anselmo-Lima**
- 4. Profa. Dra. Luiza Hayashi Endo**
- 5. Prof. Dr. Ariovaldo Armando da Silva**

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas , área de concentração Otorrinolaringologia , da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

**Data: 28/07/2006**

*Para a minha família,  
sempre o meu ponto de referência*

## **AGRADECIMENTOS**

---

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, amigo e orientador que, com o seu entusiasmo pela ciência e com sua inigualável capacidade e dedicação para orientar, fez deste trabalho, momentos de estudos contagiantes e fervilhantes de novas idéias.

Aos Profs. Drs. Luiza H. Endo, Wilma T. Anselmo-Lima, Luc L. M. Weckx e Ney P de Castro Jr pelo estímulo constante para concretização deste trabalho.

À equipe do Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da UNICAMP, em especial ao Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro, Prof. Dr. Gabriel Hessel, Dr. Roberto Negrão, Profa. Dra. Carmem Bertuzzo, Prof. Dr. Leo Barth, Ft Maria Ângela G. de O. Ribeiro, Ft. Silvia Regina M. de Paula pela sempre pronta colaboração.

Aos residentes de Otorrinolaringologia, Pneumologia Pediátrica e Gastropediatria pelo encaminhamento dos pacientes e pelo auxílio na realização dos exames.

Ao Prof. Dr. Antonio Condino Neto e à bióloga Ana Carolina Almeida, do Laboratório de Biologia Molecular do CIPED, pela possibilidade de obtenção da expressão gênica da interleucina-8.

À Profa. Dra. Albina Altemani do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, pela realização do estudo citológico.

À Enf. Silvana S. Dalgé pela pronta colaboração na coleta de dados.

Aos Profs Drs Antonio F. Ribeiro, Luiza H. Endo e Ariovaldo A. da Silva pela participação e valiosas contribuições feitas no Exame de Qualificação.

	<i>Pág.</i>
<b>RESUMO</b> .....	xxi
<b>ABSTRACT</b> .....	xxv
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	29
<b>1.1- Fibrose cística</b> .....	31
1.1.1- Incidência.....	31
1.1.2- Genética.....	32
1.1.3- Fisiopatologia.....	33
1.1.4- Diagnóstico.....	38
<b>1.2- Vias aéreas superiores na fibrose cística</b> .....	38
1.2.1- Rinossinusite crônica.....	38
1.2.2- Endoscopia nasossinusal.....	41
1.2.3- Tomografia computadorizada dos seios paranasais.....	41
1.2.4- Polipose nasal.....	42
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	45
<b>2.1- Objetivo geral</b> .....	47
<b>2.2- Objetivos específicos</b> .....	47
<b>3- CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	49
<b>4- RESULTADOS</b> .....	55
<b>5- DISCUSSÃO</b> .....	67
<b>6- CONCLUSÕES</b> .....	77
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	81
<b>8- ANEXOS</b> .....	91
<b>9- APÊNDICES</b> .....	121

## *LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS*

---

<b>ΔF508</b>	mutação genética causada pela deleção da fenilalanina na posição 508 do gene da FC
<b>°C</b>	grau centígrado
<b>CF</b>	Cystic Fibrosis
<b>CFF</b>	Cystic Fibrosis Foundation
<b>CFTR</b>	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
<b>DCP</b>	Discinesia ciliar primária
<b>ES</b>	escore de Schwachman
<b>FC</b>	Fibrose Cística
<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>IC</b>	intervalo de confiança
<b>mEq/L</b>	milequivalentes por litro
<b>N</b>	número de sujeitos
<b>PCR</b>	polimerase chain reaction
<b>RNA</b>	ácido ribonucléico
<b>RNA<sub>m</sub></b>	ácido ribonucléico mensageiro
<b>RSC</b>	rinossinusite crônica
<b>VA</b>	via aérea
<b>VAS</b>	vias aéreas superiores
<b>VAI</b>	vias aéreas inferiores
<b>X<sup>2</sup></b>	Qui-quadrado



	<i>Pág.</i>
<b>Tabela 1</b> Distribuição dos valores da idade (média, mediana e desvio padrão) de 50 sujeitos com FC do HC-UNICAMP.....	57
<b>Tabela 2</b> Distribuição das alterações tomográficas dos seios paranasais e a gravidade da FC.....	58
<b>Tabela 3</b> Distribuição das alterações tomográficas dos seios paranasais e o genótipo da FC.....	59
<b>Tabela 4</b> Coincidência entre as culturas em diferentes locais e intervalos de confiança de 95%.....	60
<b>Tabela 5</b> Distribuição dos valores da cultura da secreção do seio maxilar com a gravidade da FC.....	60
<b>Tabela 6</b> Distribuição dos resultados da cultura de secreção traqueal com a gravidade da FC.....	61
<b>Tabela 7</b> Distribuição dos valores da cultura de secreção na orofaringe com a gravidade da FC.....	61
<b>Tabela 8</b> Distribuição dos valores da cultura de secreção de maxilar com o genótipo da FC.....	62
<b>Tabela 9</b> Distribuição dos valores da cultura de secreção traqueal com o genótipo da FC.....	62
<b>Tabela 10</b> Distribuição dos valores da cultura de secreção orofaríngea com o genótipo da FC.....	63

<b>Tabela 11</b>	Distribuição percentual da citologia de secreção maxilar, por gravidade.....	63
<b>Tabela 12</b>	Distribuição percentual da citologia de secreção maxilar, por genótipo.....	64
<b>Tabela 13</b>	Distribuição dos valores de IL-8 (média, mediana, desvio padrão) de fibrocísticos e grupo controle, segundo a idade (criança e adulto).....	65
<b>Tabela 14</b>	Distribuição dos valores da IL-8 ( média, mediana e desvio padrão) nos diferentes graus de gravidade da FC e grupo controle, segundo a idade (criança e adulto).....	66

	<i>Pág.</i>
<b>Figura 1</b> Mutações da CFTR.....	33
<b>Figura 2</b> Inflamação neutrofílica e dano nas vias aéreas na Fibrose Cística.....	34
<b>Figura 3</b> Doença das vias aéreas inferiores na FC.....	37
<b>Figura 4</b> Doença das vias aéreas superiores na FC.....	37

***RESUMO***

Muitos estudos têm avaliado os aspectos clínicos e funcionais do comprometimento das vias aéreas inferiores na fibrose cística (FC). Entretanto, poucos estudos têm sido realizados para avaliar as alterações clínicas e funcionais das vias aéreas superiores.

O objetivo do presente trabalho foi correlacionar variáveis obtidas por endoscopia nasossinusal, laboratoriais e tomográficas dos seios paranasais e, verificar a associação com a gravidade e o genótipo de pacientes com fibrose cística, de um centro universitário de referência em tratamento de FC no Brasil.

Realizou-se um estudo clínico, laboratorial com 50 fibrocísticos. Todos foram submetidos a tomografia computadorizada dos seios paranasais, estudo genético das mutações da FC, endoscopia nasossinusal e bacterioscopia dos seios maxilares, orofaringe e traquéia. A gravidade da FC foi avaliada pelo escore de Shwachman .

A prevalência de polipose na população estudada foi de 36% e maior entre homozigotos para  $\Delta F508$ . O escore de Shwachman correlacionou-se com a idade. Não houve correlação do genótipo e do grau de gravidade com as outras variáveis estudadas. Os sujeitos apresentaram alta prevalência de colonização precoce para *P. aeruginosa*.

Concluiu-se que a doença sinusal em pacientes fibrocísticos é muito freqüente, apresenta alterações nasofibroscópicas, tomográficas e clínicas, embora a maioria das variáveis estudadas, não apresenta correlação com a gravidade e o genótipo da doença.

***ABSTRACT***

Many studies have assessed clinical and functional aspects of lower airway affections in cystic fibrosis. Conversely, few studies have been performed to assess the clinical and functional affections of upper airways. The objective of the present study was to correlate the variables obtained by nasal and paranasal sinuses endoscopy, paranasal sinus laboratory and computed tomography (CT) scan findings, and to check the association with severity and genotype of cystic fibrosis patients.

Clinical and laboratory study of 50 patients with cystic fibrosis at a university center. All patients were submitted to CT scan, nasal and paranasal endoscopy and bacterioscopy of maxillary sinus, trachea and oropharynx secretion. Severity of cystic fibrosis was assessed by Shwachman score and the most frequent genetic mutations were identified.

The prevalence of polyposis in the studied population was 36% and it was greater among homozygote for  $\Delta F$  508. Shwachman score was correlated with age ( $p=0,003$ ). The genotype was correlated with nasal polyposis ( $p=0,006$ ). There was no association between affections in CT scan and severity of cystic fibrosis (CF). Patients presented high prevalence of early colonization of *Pseudomonas aeruginosa*.

Sinus disease in CF patients are very frequent and presents several clinical, endoscopic and tomographic affections and most of them are not correlated with severity and disease genotype.

## ***1- INTRODUÇÃO***



## 1.1- Fibrose cística

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é a doença hereditária autossômica recessiva letal com maior prevalência em caucasóides. A denominação de fibrose cística é proveniente das alterações histológicas características no pâncreas. Mucoviscidose, por sua vez, relaciona-se à observação de que as secreções das glândulas exócrinas estão mais espessas.

Caracteriza-se por disfunção em vários órgãos e sistemas e evolui para infecção respiratória crônica, insuficiência pancreática e desnutrição, na maioria dos casos. (Ratjen & Döring, 2003) Entretanto, nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas com a mesma intensidade. (Ribeiro et al, 2005)

Nas vias aéreas, o comprometimento é causado por inflamação e infecção crônica por *S. aureus* e *P. aeruginosa*, resultando em diminuição progressiva da função respiratória obstrução das vias aéreas por muco espesso, com conseqüente re-infecções e morte prematura. (Noone et al,1994)

Atualmente, a formação de centros especializados em fibrocísticos, o manejo multiprofissional e o acesso a terapia adequada, têm propiciado uma maior sobrevida, com cerca de metade dos pacientes, sobrevivendo à 3ª. década de vida. (Ribeiro et al, 2002) Entretanto, embora a taxa de sobrevida tenha aumentado nos últimos 15 anos, a incidência maior ocorreu no grupo de crianças e adolescentes de 2 a 15 anos com pouca melhora na taxa de mortalidade para maiores de 15 anos. (Kulich et al, 2003)

### 1.1.1- Incidência

A incidência da FC é de 1 para cada 2500 a 5000 nascidos vivos de etnia caucasiana na Europa, Estados Unidos e Canadá (apud Ribeiro et al, 2006). No Brasil, a incidência é variável, conforme região geográfica e grau de miscigenação das populações. A região sul apresenta a incidência de FC mais semelhante à da população centro europeia (1 para 2.500), diminuindo em outras regiões em até 1 para cada 10.000 nascidos vivos. (Reis & Damaceno,1988; Raskin et al.,1993).

### 1.1.2- Genética

O gene responsável pela FC localiza-se no braço longo do cromossomo 7, no locus q31, tendo a propriedade de codificar um ácido ribonucléico mensageiro (RNAm), que transcreve uma proteína transmembrana, reguladora do transporte iônico, composta de 1480 aminoácidos, conhecida como CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Também denominada canal de cloro, localiza-se na membrana apical das células sendo essencial para o transporte de íons pela membrana celular, estando envolvida na regulação do fluxo de cloro, sódio e água.

De acordo com a CF Mutations Database ([www.genet.sickkids.on.ca/cftr/](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/)), 1439 mutações no gene da FC já foram identificadas sendo que, a mais freqüente delas é a  $\Delta F 508$  que ocorre por uma deleção de 3 pares de bases nitrogenadas do nucleotídeo, acarretando a perda de 1 aminoácido (fenilalanina) na posição 508 da proteína CFTR, impedindo o seu funcionamento adequado.

Há grande variação da freqüência relativa da mutação  $\Delta F508$  entre regiões geográficas. No norte da Europa e América do Norte, atinge 70 a 90%, mas é muito menos freqüente na população mediterrânea, em que menos de 50% dos cromossomos FC têm essa mutação (Morrall et al,1994). A menor freqüência desta mutação foi encontrada na Turquia onde representa apenas 32%. ( CF Genetic Aanalysis Consortium,1990)

No Brasil, a freqüência da mutação  $\Delta F508$  foi estudada em pacientes FC caucásóides, de cinco estados das regiões sul e sudeste, encontrando-se presente em 47% dos alelos examinados, sendo 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina, 44% no Paraná, 52% em São Paulo e 53% em Minas Gerais (Raskin et al, 1993) e de 61 pacientes da região sul em que 50,8% dos alelos apresentavam esta mutação (Maróstica et al,1998).

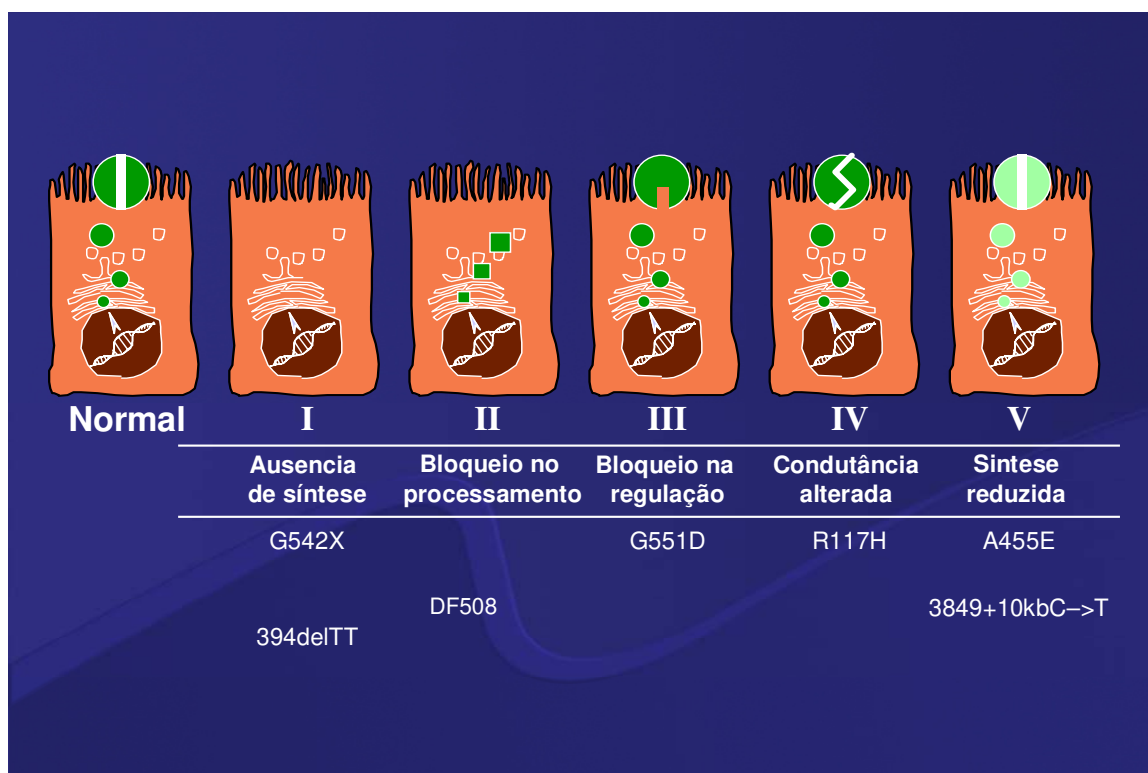
Mais recentemente, em 77 pacientes no sul do Brasil, 48,7% dos alelos tinham a mutação  $\Delta F508$  (Streit et al, 2003), em 108 pacientes em São Paulo, 44,45% apresentavam os alelos mutados sendo, que 21,3% foram homozigotos para a mutação e 46,3% heterozigotos (Okay et al, 2005). No norte do Brasil, 22,7% apresentam a mutação  $\Delta F508$ . (Araújo et al,2005).

Estes dados mostram que a frequência da mutação  $\Delta F508$  é mais baixa no Brasil do que nos países do hemisfério norte provavelmente devido a maior miscigenação racial em nosso meio.

### 1.1.3- Fisiopatologia

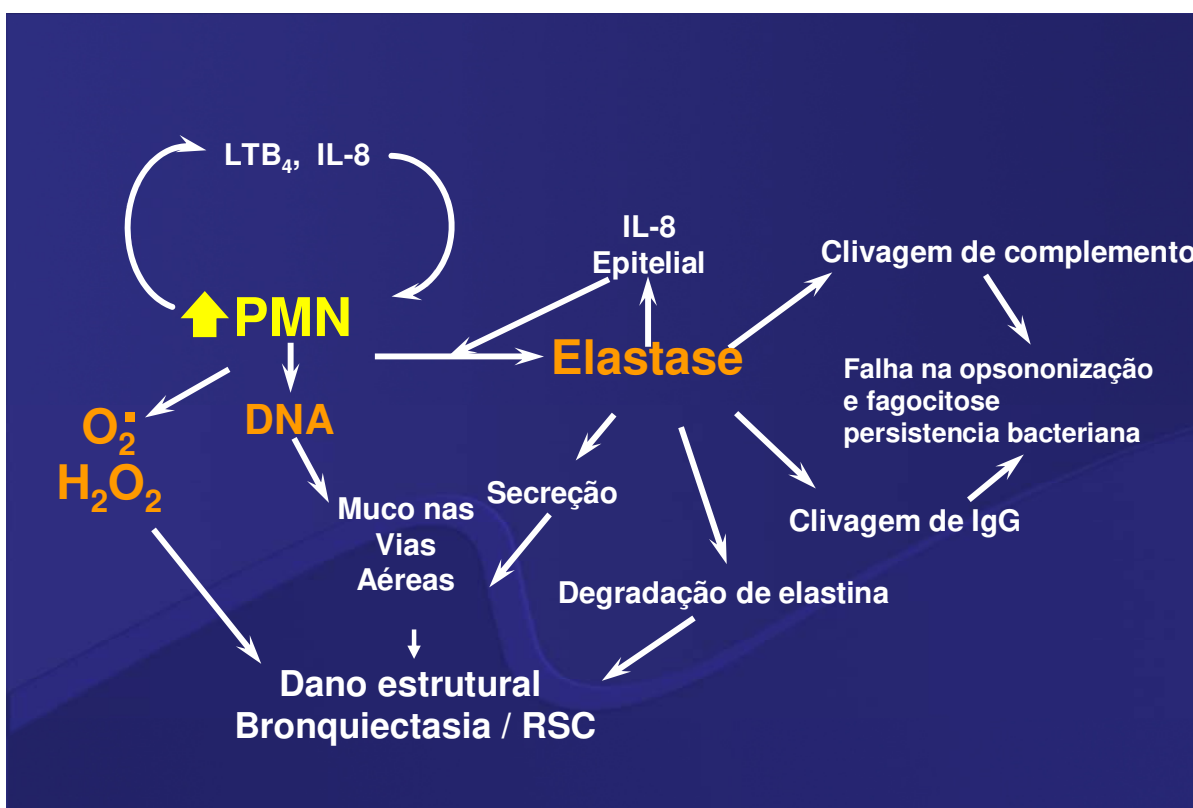
O defeito no gene da fibrose cística implica em uma proteína (CFTR) que pode ser ausente (classe I), defeituosa (classe II a IV) e deficiente (classe V) (figura 1).

As mutações das classes I,II e III são as mais frequentes e estão associadas a fenótipos mais graves com insuficiência pancreática, enquanto pacientes com mutações mais raras (classes IV,V) apresentam manifestações clínicas mais leves. (Zielenski & Tsui,1995). A mutação mais frequente ( $\Delta F508$ ) está na classe II.



**Figura 1-** Mutações da CFTR (reproduzida da referência Tsui LC.The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: S47-53)

A falta da CFTR causa anormalidades no líquido de superfície das vias aéreas que sofrem grandes modificações com altas concentrações de cloro, espessamento do muco e diminuição do “clearance” mucociliar, predispondo a inflamação e infecção crônica por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Nas vias aéreas inferiores, o desfecho final é a destruição da arquitetura dos brônquios e pneumopatia crônica. Nas vias aéreas superiores, a rinossinusite crônica, a polipose e a pseudomucocele são achados freqüentes. As vias aéreas são normais ao nascimento, mas já apresentam alterações incipientes no lavado broncoalveolar com maior número de neutrófilos, DNA e elastase. A fisiopatologia da inflamação e dano nas vias aéreas na FC pode ser vista na figura 2.



**Figura 2-** Inflamação neutrofílica e dano nas vias aéreas na Fibrose Cística (reproduzida da referência Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 137-42)

A hipótese de inflamação primária (endógena) é baseada nas observações clínicas de inflamação precedendo infecção na FC de neonatos e crianças menores. O lavado broncopulmonar mostra infiltração de neutrófilos e aumento de níveis de interleucina 8 (IL-8) (Dohlman, 1993; Dean, 1993) sendo negativo para cultura bacteriana, na fase inicial da FC.

Apesar de recentes progressos na compreensão da estrutura e função da CFTR nas vias aéreas, o mecanismo pelo qual a sua ausência ou alteração causam diferentes manifestações patológicas, incluindo inflamação crônica precoce da via aérea, permanece não completamente explicado na FC. (Konstan, 1997). Recentemente, Tabary, (2000) apresentou a hipótese de que a inflamação da via aérea pode existir nas células epiteliais das vias aéreas na FC, antes da manifestação da infecção bacteriana. A produção de IL-8 pelas células epiteliais brônquicas poderia facilitar a migração de neutrófilos, linfócitos T e monócitos associados com a inflamação de vias aéreas nos pacientes fibrocísticos.

A IL-8 também está envolvida no recrutamento de neutrófilos para a mucosa nasal (Douglass, 1994) constituindo-se em um mediador pró-inflamatório importante na FC, e em um fator central na resposta inflamatória nas vias aéreas. A IL-8 (um fator quimiotático para os neutrófilos) é liberada pelos neutrófilos e tem a capacidade de ativar e recrutar estas mesmas células para as vias aéreas. Os neutrófilos estão muito aumentados nas vias aéreas dos fibrocísticos e têm relação com a gravidade da doença. A interação entre os germes que colonizam e infectam as VA dos FC e a alta viscosidade do muco levam a morte dos neutrófilos que liberam DNA e elastase. A elastase causa um aumento na produção de IL-8, dano epitelial, cliva imunoglobulinas e complemento, degrada elastina, aumenta secreção e rolhas de muco que juntamente com excesso de DNA dos neutrófilos mortos causam danos estruturais e bronquiectasias nas vias aéreas inferiores (Muhlebach, 2004). As manifestações da migração excessiva dos neutrófilos para VAS ainda não estão completamente esclarecidas. (figura 2)

A IL-8 tem sido estudada como um marcador inflamatório e de gravidade da FC. Embora alguns estudos tenham mostrado concentrações de IL-8 aumentadas no sangue periférico de pacientes com FC (Terheggen-Lagro, 2005) a maioria dos trabalhos mostra

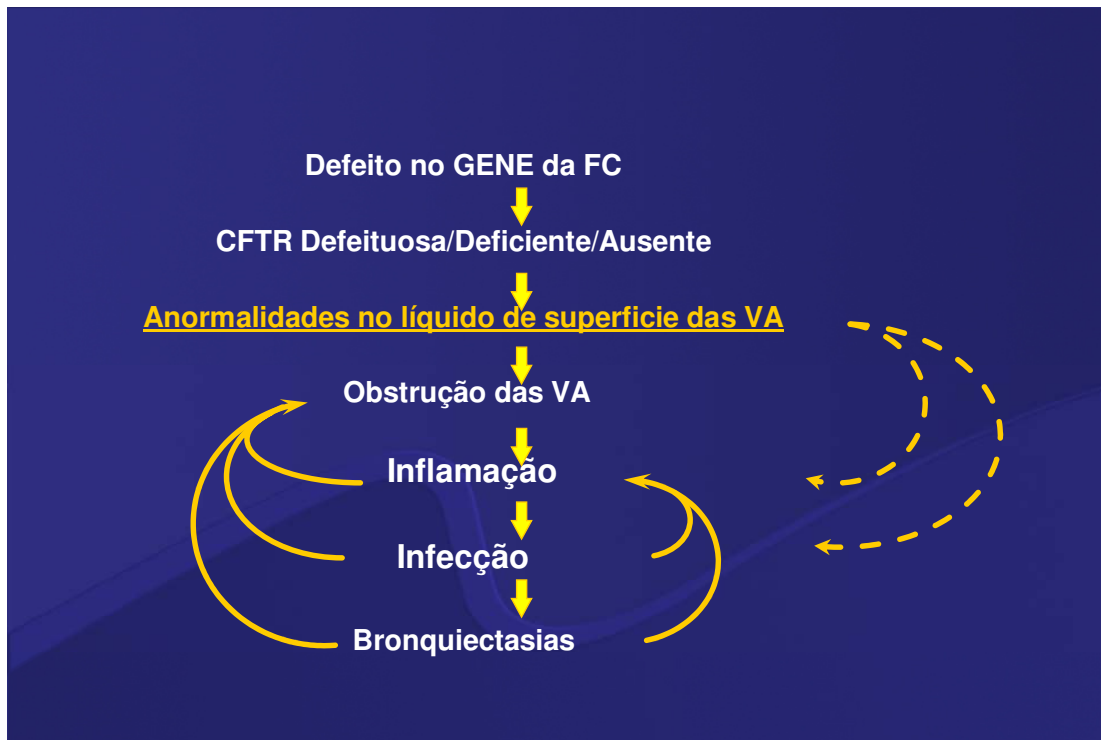
que os níveis desta IL não estão aumentados no sangue e não tem relação com a gravidade da FC (Dean,1993). Estes aspectos ainda não foram estudados no nosso meio.

Embora os níveis séricos de IL-8 possam estar normais no sangue periférico de pacientes com FC, estudos recentes evidenciam que os neutrófilos tanto do sangue quanto os pulmonares têm alta capacidade de liberar IL-8 quando estimulados. Estes dados sugerem ou uma exposição contínua das células aos vários mediadores inflamatórios ou um componente genético envolvido com a produção alterada das citocinas pelos neutrófilos (Bergoin,2002; Conese,2003). Estudos da liberação de IL-8 por neutrófilos de pacientes com Discinesia Ciliar mostram valores menores que os pacientes com FC sugerindo que o fibrocístico teria um componente genético para produzir IL-8.

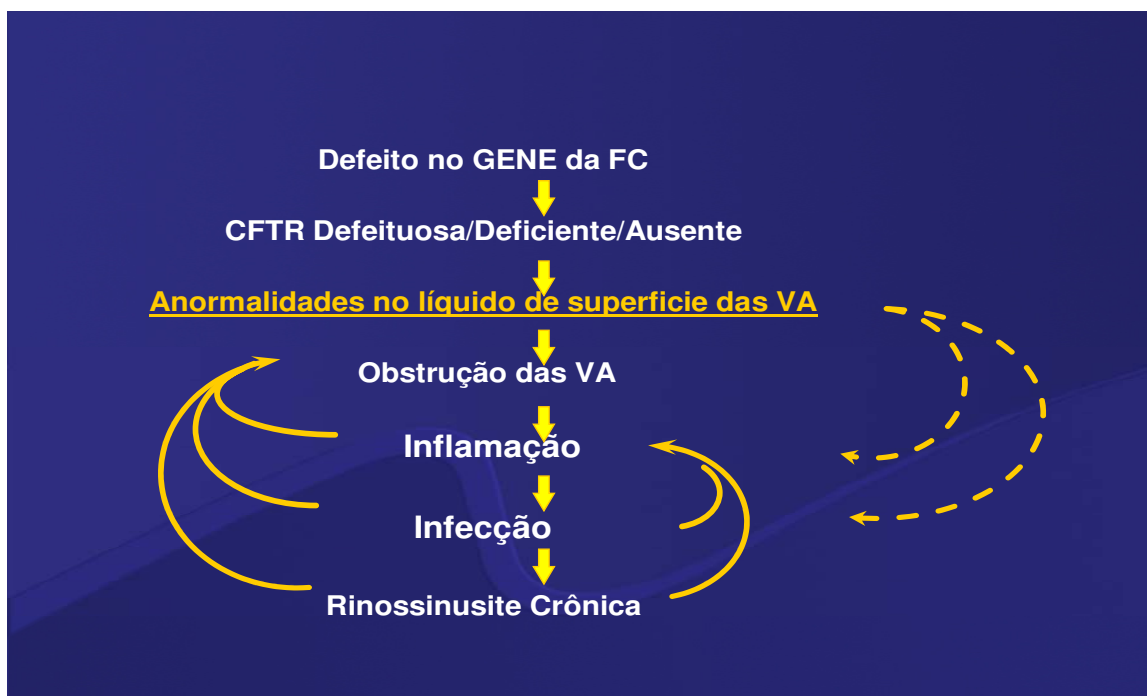
Poucos estudos têm mostrado os níveis de IL-8 em lavado nasossinusal (Bergoin, 2002; Muhlebach, 2004) e em tecido de mucosa sinusal (Sobol,2002). Ainda não se conhece se os níveis desta IL podem conter as mesmas informações para as VAS e as VAI.

A identificação de marcadores não invasivos da inflamação pulmonar tem sido estudada (Cunningham, 2000) na procura de marcadores inflamatórios no fluido broncoalveolar exalado de crianças com FC.

As figuras 3 e 4 (reproduzidas de Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 137-42) representam os efeitos das alterações da CFTR nas vias aéreas superiores e inferiores.



**Figura 3-** Doença das vias aéreas inferiores na Fibrose Cística



**Figura 4-** Doença das vias aéreas superiores na Fibrose Cística (modificado de Konstan)

#### 1.1.4- Diagnóstico

Os critérios clínicos (anexo 4) ou a história familiar positiva ou o “screening” neonatal positivo fazem a suspeita do diagnóstico de fibrose cística. A medida da concentração de sódio e cloro no suor, padronizado por Gibson-Cooke (1959) deve ser então realizada.

A concentração de íon cloro maior que 60 mEq/L em pelo menos duas análises diferentes confirma o diagnóstico de FC. Valores de cloro < 40 mEq/L são considerados normais e entre 40 e 60 mEq/L, intermediários ou duvidosos. (Beauchamps et al., 2005)

A pesquisa do gene da FC para as mutações mais frequentes é recomendada para os casos com teste do suor duvidosos. Em caso negativo, a medida da diferença do potencial nasal pode ser realizada. (Knowles, 1995; Leal, 2003; Schuler, 2004; Sermet-Gaudelus et al., 2005)

Entretanto, apesar de todos os testes, alguns pacientes ainda podem permanecer sem o diagnóstico definitivo.

### **1.2- Vias aéreas superiores na fibrose cística**

Muitos estudos têm avaliado os aspectos clínicos e funcionais do comprometimento das vias aéreas inferiores na fibrose cística. Em contrapartida, poucos têm sido realizados para avaliar as alterações clínicas e funcionais das vias aéreas superiores (VAS), onde os principais acometimentos são a rinosinusite e a polipose nasal. (Gysin et al,2000; Watelet et al, 2001)

#### 1.2.1- Rinosinusite crônica e FC

A doença sinusal é uma manifestação comum na FC, com prevalência entre 92% a 100% dos casos. (Sliker et al, 2002)



O acometimento difuso dos seios paranasais, principalmente etmoidais e maxilares, pode ser explicado por obstrução mecânica dos óstios sinusais decorrentes de alterações no muco sinusal. Na FC, o *clearance* mucociliar está diminuído apesar da ultraestrutura ciliar ser normal. Isto pode ser explicado pelas modificações nas propriedades viscoelásticas do muco, secundárias a uma alteração na condutância do íon cloro e também pela colonização bacteriana crônica, principalmente pela *P. aeruginosa*, que tem uma afinidade particular pela mucosa respiratória nestes pacientes. Enzimas diversas produzidas pelas bactérias parecem diminuir os batimentos ciliares, quando em altas concentrações, resultando em ciliostase e rotura epitelial. (Gysin et al, 2000; Tandon & Derkay,2003)

Estudo recente entretanto, comparando as propriedades do muco de vias aéreas inferiores em crianças com discinesia ciliar primária (DCP) e FC mostrou que a doença pulmonar nos fibrocísticos não deve ser unicamente, decorrente das propriedades anormais do muco. Possivelmente, as propriedades biofísicas e de transporte refletem mais a gravidade da doença, seja a bronquiectasia decorrente da FC ou da DCP. (Busch et al, 2006).

Um achado relativamente freqüente na rinossinusite crônica da FC é o abaulamento da parede medial dos seios. April et al (1993) descreveram em 12 pacientes com FC, a aparente desmineralização bilateral do processo unciforme, com deslocamento da parede lateral do nariz, na região do meato médio. Relatos semelhantes foram descritos por Brihaye et al, 1994.

Jaffe et al (1977) relatam que esse deslocamento é decorrente de uma osteíte da parede lateral, enquanto Brihaye et al (1994), não encontram evidências de osteíte e explicam a destruição óssea como decorrente da pressão exercida pelos pólipos e pelo muco espesso do seio maxilar contra a parede medial. Nishioka & Cook (1996) avaliando seios paranasais de 70 fibrocísticos, adultos e crianças, observaram durante o procedimento cirúrgico, que o processo unciforme estava presente, porém, deslocado medialmente.

A desmineralização e o deslocamento da parede lateral do nariz e do processo unciforme e o muco espesso podem resultar em um remodelamento e afinamento da parede óssea com aspecto de mucocele, mais frequentemente descrita como pseudomucocele.

(April et al, 1993; Brihaye et al, 1994; Trunkel et al, 1994; Coste,1995) que pode ser notada durante a avaliação através da endoscopia nasal.

Alguns estudos tem sido realizados para associar fenótipos de rinossinusite com mutações de CFTR. Entretanto, estes parecem refletir modificações de gens não CFTR e influências ambientais (Noone,2001). Wang (2000) estudou o DNA de 147 pacientes com rinossinusite crônica, para 16 mutações de CFTR, concluindo que as mutações no gene responsável pela FC podem estar associadas com o desenvolvimento de rinossinusite crônica na população geral e que, portadores da mutação CFTR têm maior prevalência de rinossinusite crônica que a população geral. (2005)

A rinossinusite crônica tem sido relacionada com infecções bacterianas endobronquicas além de afetar a reatividade pulmonar e frequentemente contribuir para a cronificação da doença no trato sinuso-brônquico. Nos pacientes fibrocísticos, o ciclo da doença está intensificado pelo *clearance* do muco alterado e obstrução com evolução para infecções pulmonares (Ramsey,1992; Nishioka et al, 1995). Uma questão importante que permanece sem resposta é se a atuação precoce na doença dos seios paranasais poderia melhorar a evolução das manifestações pulmonares na FC.

Dosanjh (2000) fez uma correlação entre a microbiologia e os padrões de resistência bacteriana da secreção sinusal, endotraqueal e escarro para definir o grau de relacionamento entre eles. Os resultados mostraram alto grau de correlação entre secreção sinusal e escarro com a secreção endotraqueal, mostrando que há uma infecção nas vias aéreas superiores e nas inferiores. Assim, antrostomias maxilares nos fibrocísticos para lavagem sinusal com antibióticos tem sido pré requisito para pacientes se submeterem ao transplante pulmonar. Também, a irrigação sinusal pós transplante pode determinar uma redução na contagem bacteriana e diminuir o risco de infecção de vias aéreas inferiores. Os principais organismos responsáveis pela rinossinusite e pela endobronquite na FC é a *Pseudomonas aeruginosa* seguida pelo *Staphylococcus aureus*

Para alguns autores entretanto, não existe correlação entre cultura sinusal, escarro e cultura de secreção de orofaringe (Drake-Lee et al, 1989; Parsons,1992).

Embora a grande maioria dos pacientes com fibrose cística desenvolvam doença nasossinusal, poucos apresentam sintomas (Shapiro et al,1982; King, 1991 e Cuyler, 1992; Boari e Castro Jr, 2005) que, quando presentes, são inespecíficos. Portanto, a endoscopia nasal e a tomografia computadorizada dos seios paranasais são exames importantes para avaliação da doença sinusal na FC.

### 1.2.2- Endoscopia nasossinusal e FC

O advento da endoscopia nasossinusal a partir da década de 80, iniciou uma nova era de perspectivas na avaliação clínica e fisiológica das vias aéreas superiores. A avaliação endoscópica permite a visualização de alterações no meato médio (polipose, secreção), medialização da parede lateral do nariz e a correlação com dados encontrados na tomografia computadorizada dos seios paranasais.

A cirurgia endoscópica nasossinusal propicia, nos casos sintomáticos com obstrução nasal persistente por polipose ou abaulamento da parede medial do seio maxilar e/ou etmoidal ou, em fase pré transplante pulmonar, uma abordagem localizada com drenagem e aeração do seio maxilar através de uncifectomia, antrostomia média e/ ou polipectomia. Sabe-se que a cirurgia não é curativa, com índice de recidiva importante podendo ser realizada com segurança, sem complicações pulmonares apesar de eventual intubação prolongada. (Schulte e Kasperbauer, 1998)

### 1.2.3- Tomografia computadorizada dos seios paranasais e FC

A tomografia computadorizada tem se mostrado um instrumento valioso no diagnóstico e acompanhamento das alterações nas vias aéreas superiores dos fibrocísticos, estando alteradas em 90 a 100% destes pacientes ( April et al.,1995; Nishioka et al.,1996)

As principais alterações encontradas referem-se a: velamentos, mucocele, agenesia e/ou hipoplasia de seios frontal. ( Coste et al, 1995; Tunkel et al, 1994; Eggesbo et al,2002; Di Cicco et al, 2005; Nicollas et al, 2006).

O abaulamento medial da parede lateral do nariz na área do meato médio, com aparente reabsorção do processo unciforme é descrito com frequência na FC. Este abaulamento é descrito por Nishioka et al.(1996) como uma massa de tecido mole estendendo-se medialmente do seio maxilar na área do meato médio até pelo menos metade da distância entre a lâmina papirácea e o septo nasal. De acordo com alguns autores, este abaulamento representa uma forma de origem da mucocèle (remodelamento ósseo do seio maxilar), não encontrada na sinusite crônica de pacientes não fibrocísticos, podendo ser definida como alteração tomográfica específica da FC. (April et al.,1995; Coste et al.,1995; Di Cicco et al.,2005; Nicollas et al.2006)

Além do abaulamento medial da parede do seio maxilar, a agenesia do seio frontal é o outro achado radiológico que pode distinguir o paciente fibrocístico de pacientes com sinusite crônica sem FC. A agenesia ou hipoplasia do seio frontal ocorre em 5 a 9% da população saudável (Nishioka et al.,1996) enquanto nos fibrocísticos maiores de 10 anos, são significativamente mais prevalentes (38-40%). (Ledesma-Medina et al.,1980, Nishioka et al.,1996; Krzeski et al.,2001; Boari e Castro Jr, 2005)

#### 1.2.4- Polipose nasal e FC

A polipose nasal na criança saudável é rara e na sua presença, o diagnóstico de fibrose cística deve ser sempre lembrado. A incidência de pólipos nasais na FC tem sido relatada entre 7 a 56%. São pouco frequentes antes dos 5 anos de idade e mais raro ainda em menores de 2 anos. O pico de incidência é observado na adolescência e se tornam menos comuns após a idade de 20 anos. (Watelet e Cauwenberge, 2001)

Trunkel (1994) relatou 1 caso de criança de 11 meses de idade com FC, com polipose associada a alterações expansivas dos seios maxilares. Brihaye (1994) e Coste (1995) encontraram pólipos nasais em 45% dos pacientes fibrocísticos com mais de 5 anos de idade.

Raj et al (2000) em estudo prospectivo de 23 pacientes adultos com FC, observaram a presença de pólipos nasais em 27% dos casos. Hadfield et al (2000) relataram 37% de pólipos nasais em 211 adultos fibrocísticos.

A incidência variada nos diferentes estudos pode estar relacionada a diferentes grupos de idade ou à dificuldade na observação de pólipos na cavidade nasal. Prevalências mais altas (32 a 56%) ocorreram na avaliação nasal realizada com endoscópio. (Henriksson et al,2002).

A razão para a presença da polipose na FC é ainda desconhecida. Tem sido sugerido que as alterações na composição do muco e infecções repetidas são a base da formação dos pólipos (Slavit,1993), bem como a absorção anormal de eletrólitos ou aumento na absorção de sódio por mediadores inflamatórios (Watelet e Cauwenberge,2001). Mais recentemente, Jang e Lee (2001), estudando a localização da CFTR em células epiteliais de pólipos nasais e na mucosa polipóide pós operada de pacientes que não manifestavam a expressão fenotípica da FC, sugeriram que uma localização alterada do CFTR poderia ter um papel na patogênese dos pólipos nasais e na mucosa polipóide pós-operatória.

Estudos histopatológicos (Rowe-Jones et al,1997) não mostraram diferença estatisticamente significativa entre grupos de pacientes com pólipos eosinofílicos com e sem FC. Entretanto, observaram que pólipos de fibrocísticos continham mais neutrófilos contrariamente ao dos não fibrocísticos em que a presença de eosinófilos era mais acentuada. Possivelmente, a patogênese dos pólipos nos dois grupos parece ter um mecanismo comum em que o eosinófilo pode contribuir para a formação do pólipo em pacientes com ou sem FC. Dessa maneira, torna-se incorreto classificar pólipos como eosinofílicos ou neutrofílicos para determinada doença.

Poucos estudos têm relacionado genótipo e polipose nasal na fibrose cística. Alguns autores acreditam que as crianças fibrocísticas com polipose nasal formem um grupo distinto de pacientes com sintomas gastrointestinais e pulmonares leves ou com ocorrência do quadro nasal previamente às manifestações pulmonares ou gastrointestinais (Drake-Lee,1982; Wiatrak,1993)

De Gaudemar (1996) estudando a possibilidade de a polipose nasal ser uma manifestação de mutação genética da FC ou uma complicação de infecção crônica, não encontrou nenhuma distribuição genotípica diferente, estatisticamente significativa,

entre a polipose nasal de pacientes com ou sem FC. A maior frequência de infecção respiratória por *P. aeruginosa* neste grupo sugere uma associação com a presença de polipose nasal. A análise genotípica mostrou prevalência maior de genótipos  $\Delta F508/\Delta F508$  e  $\Delta F508/G551D$  nesse grupo quando comparados ao grupo controle.

Kingdom et al (1996) mostraram que existe uma prevalência significativamente maior do genótipo  $\Delta F 508$  homozigoto e do  $\Delta F 508 /G551D$  heterozigoto, em pacientes fibrocísticos com polipose nasal que necessitavam de cirurgia quando comparados ao grupo controle (não submetidos a cirurgia): 57,5% x 49,9% e 12% x 8%, respectivamente.

Jorissen et al (1999) em estudo com 113 pacientes, concluíram que havia correlação entre  $\Delta F 508$  homozigoto com a gravidade da doença sinusal e com a presença de pólipos. Kingdom et al (1995) relataram caso de paciente com FC e pólipos nasais com níveis baixos de íon cloro no suor, doença pulmonar leve e diagnóstico tardio, associada a maior sobrevida. Cimmino et al (2003) analisando as características clínicas e o genótipo de fibrocísticos com pólipos nasais, mostraram que o genótipo  $\Delta F 508$  heterozigoto era mais prevalente no grupo com polipose do que no grupo sem polipose. Entretanto não houve correlação significativa com nenhum genótipo isolado e a presença de pólipos nasais.

Estas observações sugerem que a presença de polipose nasal não deve estar relacionada somente com a mutação CFTR. Outros fatores (genéticos e ambientais) devem ter um papel importante no seu desenvolvimento.

A relação entre a doença nasossinusal e a doença pulmonar na FC permanece obscura e, portanto, mais estudos são necessários para definir condutas e modificar a progressão da doença. Pouco se sabe da influência da gravidade da doença nas vias aéreas superiores e sua correlação com a progressão da deteriorização da doença pulmonar (Kingdom, 1996).

O conhecimento das interrelações entre as alterações nasossinusais, prevalência de microorganismos e sinais e sintomas nas vias aéreas superiores poderão contribuir para o entendimento da progressão da doença fibrocística no conjunto das vias aéreas.

## ***2- OBJETIVOS***

## **2.1- Objetivo geral**

Correlacionar variáveis obtidas por endoscopia nasossinusal, laboratoriais e tomográficas dos seios paranasais e, verificar se existe associação com a gravidade e o genótipo dos pacientes com Fibrose Cística.

## **2.2- Objetivos específicos**

- 2.2.1- Determinar a prevalência das seguintes alterações nasossinusais: polipose, abaulamento medial da parede lateral do nariz e secreção nasal.
- 2.2.2- Correlacionar a presença de pólipos nasal com o genótipo e gravidade da doença.
- 2.2.3- Correlacionar os achados da tomografia computadorizada dos seios paranasais nos vários graus de gravidade da doença e diferentes genótipos .
- 2.2.4- Verificar se existe associação entre características bacteriológicas da secreção dos seios paranasais e o genótipo e a gravidade da doença.
- 2.2.5- Verificar se existe associação entre o genótipo e a gravidade da doença com a celularidade encontrada na secreção sinusal
- 2.2.6- Determinar a Interleucina-8 no soro e a expressão gênica da mesma nos vários graus de gravidade da doença e diferentes genótipos



### ***3- CASUÍSTICA E MÉTODOS***

Realizou-se um estudo clínico laboratorial não randomizado, aleatório, onde todos os pacientes maiores de 2 anos do Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas foram convidados a participar, durante janeiro de 2004 a julho de 2005. Para a faixa etária, considerou-se 3 grupos: lactentes e pré-escolares, escolares e adolescentes não jovens e jovens e adultos.

Foram incluídos todos os sujeitos com diagnóstico de fibrose cística confirmado pelo quadro clínico-radiológico (anexo 2) e teste do cloro e sódio no suor que tivessem dado o consentimento pós-informado. O não aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 3), antecedentes de cirurgia nasossinusal prévia ou estar sem condições clínicas para anestesia geral foram os critérios de exclusão.

O diagnóstico de FC foi confirmado por duas dosagens de cloro e sódio no suor  $> 60\text{mEq/L}$  (Gibson & Cooke), conforme os critérios da *Cystic Fibrosis Foundation*.

A gravidade da fibrose cística foi definida conforme o escore de Shwachman modificado (anexo 5), considerando leve= 71 a 100 pontos, moderado= 56 a 70 pontos e grave= até 55 pontos. O estudo genético foi obtido pela análise molecular por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) e, quando necessário, digestão com enzimas específicas sendo realizado para as mutações mais frequentes em nosso meio e divididas em 3 grupos:  $\Delta F 508 / \Delta F 508$  (homozigotos),  $\Delta F 508 / \text{---}$  (heterozigotos) e outras mutações.

A tomografia computadorizada dos seios paranasais foi realizada por todos os pacientes, previamente ao estudo endoscópico, em planos coronal e axial e, avaliados pelo pesquisador e por um radiologista, obtendo as variáveis: normal, espessamento de mucosa, velamento e pseudomucocele. Em caso de divergência no resultado, a avaliação de um outro radiologista era solicitada.

Todos os sujeitos foram submetidos a coleta do *swab* de orofaringe na semana da realização do procedimento cirúrgico, para a identificação dos principais patógenos envolvidos com a FC. As amostras foram semeadas em agar sangue, agar chocolate, agar suplementado, MacConkey agar, Sabouraud Dextrose agar e *Burkholderia cepacea* agar base (oxóide), incubadas por um período de 18 a 48 horas, numa temperatura de  $36 \pm 1^\circ\text{C}$ .

A identificação da bactéria foi realizada com o Sistema Vitek (BioMérieux Vitek Inc., St Louis, MO) para gram negativos e gram positivos. Testes bioquímicos adicionais para identificação bacteriana foram realizados quando necessários. As culturas foram realizadas no Laboratório de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica.

Todos os pacientes foram submetidos a endoscopia nasossinusal pela autora principal, sob anestesia geral, no centro cirúrgico do Hospital de Clínicas, utilizando-se um endoscópio rígido Hopkins, marca Storz, com diâmetro de 2,7mm ou 4mm (de acordo com o tamanho da cavidade nasal) e visão oblíqua de 30°, conectado por um cabo de fibra óptica a uma fonte de xenônio Storz.

O endoscópio foi introduzido na cavidade nasal até o meato médio, onde era avaliada a extensão da polipose e verificada a presença das variações anatômicas locais. A seguir foi realizada a remoção do processo uncinado e a antrostomia maxilar com coleta da secreção sinusal. A secreção colhida foi colocada em frasco estéril e encaminhada para exame bacterioscópico e cultura para bactérias e fungos, para o laboratório especializado, até 30 minutos após a sua coleta.

Realizou-se também esfregaço em lâmina, fixado em álcool 70% e posteriormente corado pela hematoxilina eosina (HE), para avaliar a celularidade presente no muco do seio maxilar. Foi realizada contagem semi-quantitativa baseada em porcentagem do tipo celular, considerando 10 campos em maior aumento, no microscópio óptico. A classificação quantitativa foi dada em cruces (+ a +++), considerando-se: + de 1% a 25%, ++ de 26% a 50% e +++ maior que 50% da célula determinada. A leitura da lâmina foi realizada pelo mesmo médico patologista do Hospital Universitário.

Para a pesquisa microbiológica da região traqueal, foi coletada secreção localizada no interior da sonda de intubação traqueal, após secção da sonda com bisturi estéril.

Sujeitos em fase de descolonização programada (uso de antibioticoterapia intravenosa em regime de internação hospitalar por 2 semanas, a cada 4 meses), tiveram os procedimentos de endoscopia realizados na segunda metade do período pré-descolonização, que é realizada de rotina nas exacerbações pulmonares dos fibrocísticos no nosso ambulatório.

As características clínicas definidas com a endoscopia nasossinusal foram: presença de secreção purulenta no meato médio, presença de pólipos e abaulamento de parede lateral do nariz. Os dados laboratoriais da secreção sinusal foram definidos como: presença de neutrófilos e cultura para bactérias e fungos.

A quantificação da IL8 foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED), sob a coordenação do Professor Dr. Antonio Condino Neto e da Professora Ana Carolina Almeida conforme os métodos descritos a seguir. Foram coletados 15ml de sangue venoso periférico dos pacientes selecionados para o estudo e a mesma quantidade de sangue de indivíduos saudáveis sem fibrose cística (controle). Obteve-se a extração do RNA total de células polimorfonucleares do sangue utilizando-se o kit Trizol. Em seguida as amostras de RNA foram quantificadas por espectroscopia (em 260 e 280nm) e armazenadas a -80°C até a conversão em cDNA. Os resultados de absorvância obtidos com a espectroscopia a 260nm foram convertidos em  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  através da seguinte equação: absorvância (260nm) x diluição x 0,04= concentração de RNA. Os resultados de absorvância a 280nm foram utilizados para se avaliar o nível de contaminação por DNA que as amostras de RNA apresentavam. Dessa forma, uma amostra de boa qualidade (com baixa contaminação por DNA) deveria apresentar uma relação *absorvância 260nm / absorvância 280nm* por volta de 2.

As amostras de RNA foram submetidas à reação de transcrição reversa para se obter o cDNA. Para isso utilizou-se o kit SuperScript II RT (GIBCO BRL - código 18064-022), e o seguinte procedimento: utilizou-se 1  $\mu\text{g}$  de RNA, o qual foi adicionado aos seguintes reagentes: 2  $\mu\text{l}$  de haxâmeros randômicos (50  $\mu\text{M}$ ), 2  $\mu\text{l}$  de tampão RT (Tris-HCl 100 mM, KCl 500 mM e  $\text{MgCl}_2$  10 mM), 4  $\mu\text{l}$  de dNTPs (dATP, dCTO, dTTP e dGTP, 2,5 mM cada), 1  $\mu\text{l}$  da enzima M-MuLV-RT (100 U/ $\mu\text{l}$ ), e 1  $\mu\text{l}$  de inibidor de Rnase (10 U/ $\mu\text{l}$ ). A solução restante foi incubada por 60 minutos a 42°C. Após esse período de incubação, as amostras foram aquecidas por 10 minutos a 92°C para inativar a enzima transcriptase reversa. Os cDNAs resultantes foram armazenados a -20°C para posteriormente serem utilizados nas reações de PCR.

A reação de polimerização em cadeia (PCR) foi feita em 32 ciclos em termociclador Perkin-Elmer modelo 2400, utilizando como substrato 2 µl de cDNA numa solução final de 25 µl, contendo os seguintes reagentes nas concentrações finais: tampão PCR (Tris 20 mM pH 8,4 e KCl 50 mM), dATP, dCTP, dTTP e dGTP (400 µM cada), MgCl<sub>2</sub> (1 mM), oligonucleotídeos iniciadores específicos para IL-8 (800 ηM cada), oligonucleotídeos iniciadores de β-actina (120 ηM), 1 U de *Thermus aquaticus* (Taq) polimerase e água livre de nucleases. O par de oligonucleotídeos iniciadores utilizados para a amplificação de um fragmento do cDNA do gene da IL-8 apresentam temperatura de anelamento de 60°C e formam um produto de aproximadamente 300 bp. Para cada experimento utilizou-se um controle negativo, ao qual não foi adicionado cDNA. Além desse controle negativo, também utilizou-se um controle de qualidade do RNA, realizando a PCR com uma amostra de RNA, a fim de observar se havia contaminação por DNA.

Os produtos obtidos pela PCR foram observados em gel de agarose a 3% corado com brometo de etídeo 0,005%. Após um tempo de eletroforese de aproximadamente 30 minutos a 80 volts, as bandas foram observadas e fotografadas em transiluminador. A densitometria das bandas foi realizada por meio de análise computadorizada em equipamento ImageMaster VDS System (Pharmacia).

Para a análise estatística dos dados coletados foram utilizados a análise descritiva, usando-se cruzamento de variáveis e estatística qui-quadrado ( $\chi^2$ ), cálculos de proporções e intervalos de confiança de 95% e comparação de médias univariada-ANOVA. Para tabelas em que linhas ou colunas continham valores ordinais foi utilizado o teste D de Sommers. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 0,05 (5%).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (anexo 1). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes ou de seus responsáveis, no caso de crianças. (anexo 2)

## ***4- RESULTADOS***

Foram incluídos 50 sujeitos cujos familiares aceitaram participar do estudo, 20 do gênero masculino e 30 do feminino. A idade variou de 2 a 31 anos. A média mediana e desvio padrão estão descritos na tabela 1.

**Tabela 1-** Distribuição dos valores da idade (média, mediana e desvio padrão) de 50 sujeitos com FC do HC-UNICAMP

<b>Grupo</b>	<b>média</b>	<b>mediana</b>	<b>moda</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>mínimo</b>	<b>máximo</b>	<b>Q1</b>	<b>N</b>
2 a 7 anos	3,8	3,5	3,0	1,4	2,0	6,0	3,0	18
8 a 15 anos	10,5	10,0	9,0	2,0	8,0	14,0	9,0	24
mais que 15 anos	23,1	22,0	31,0	5,4	17,0	31,0	19,0	8
<b>Total</b>	10,1	9,0	3,0	7,0	2,0	31,0	4,3	50

Todos os sujeitos incluídos realizaram tomografia computadorizada dos seios paranasais. A endoscopia nasossinusal foi realizada sob anestesia geral em 48/50 sujeitos.

O estudo genético foi obtido em 45 sujeitos, sendo 16 (35,5%) homozigotos para  $\Delta F508$ , 19 (42,2%) heterozigotos e 10 (22%) para outras mutações.

Segundo o escore de Schwachman, foram observados 26 (52%) sujeitos com grau leve, 17 (34%) com grau moderado e 7 (14%) com grau grave.

A polipose nasal foi encontrada em 18/50 (36%) sujeitos. Dentre eles, 16 (88%) apresentavam idade menor que 13 anos.

Vinte e sete sujeitos (54%) apresentavam secreção purulenta e espessa em meato médio. O abaulamento medial de parede lateral do nariz foi encontrado em 29 (58%) sujeitos. Na análise da tomografia computadorizada de seios paranasais, a presença da pseudomucocele foi observada em 20/50 casos (40%) e o velamento de seios paranasais em

25/50 (50%). Dois sujeitos não apresentavam alterações tomográficas nos seios paranasais e 3 apresentaram espessamento de mucosa.

A análise estatística mostrou que houve associação significativa entre a gravidade da FC e a idade dos pacientes ( $p=0,003$ ) (anexo 6). Em contrapartida, não houve associação da gravidade da doença com gênero ( $p=0,622$ ), genótipo ( $p=0,924$ ), polipose nasal ( $p=0,233$ ), presença de secreção em meato médio ( $p=0,597$ ) e abaulamento de parede lateral do nariz ( $p=0,779$ ).

A análise estatística também evidenciou associação entre o genótipo da FC e a presença de polipose nasal ( $p=0,006$ ) e não houve associação com gênero ( $p=0,379$ ), idade ( $p=0,130$ ), secreção em meato médio ( $p=0,490$ ) e abaulamento de parede lateral do nariz ( $p=0,330$ ).

A tabela 2 mostra a distribuição das alterações das tomografias computadorizadas dos seios paranasais, nos diferentes graus de gravidade da FC. Verifica-se que não houve associação entre alterações na TC e a gravidade da FC

**Tabela 2-** Distribuição das alterações tomográficas dos seios paranasais e gravidade da FC

Tomografia comput. seios da face	gravidade									Total	Qui (p-valor)		
	leve			moderada			grave						
	% n	% coluna	% linha	% n	% coluna	% linha	% n	% coluna	% linha			% n	% coluna
normal	2	7,7	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2	4,0	100,0	10,175 (0,117)
velamento	14	53,8	56,0	9	52,9	36,0	2	28,6	8,0	25	50,0	100,0	
espessamento	1	3,8	33,3	0,0	0,0	0,0	2	28,6	66,7	3	6,0	100,0	
pseudomucocele	9	34,6	45,0	8	47,1	40,0	3	42,9	15,0	20	40,0	100,0	
<b>Total</b>	26	100,0	52,0	17	100,0	34,0	7	100,0	14,0	50	100,0	100,0	



A distribuição das alterações da tomografia computadorizada dos seios paranasais nos diversos genótipos da FC pode ser vista na tabela 3. Verifica-se que os fibrocísticos ΔF 508 heterozigotos apresentam mais alterações tomográficas.

**Tabela 3-** Distribuição das alterações tomográficas dos seios paranasais e o genótipo da FC

Tomografia comput. seios da face	genótipo												Qui p-valor					
	F508 Heterozigoto			F508 Homozigoto			outras			não resposta				Total				
	%	%		%	%		%	%		%	%			%	%			
n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	
normal		0,0	0,0		0,0	0,0	2	20,0	100,0		0,0	0,0	2	4,0	100,0			12,037
velamento	8	42,1	32,0	9	56,3	36,0	6	60,0	24,0	2	40,0	8,0	25	50,0	100,0			0,061
espessamento	1	5,3	33,3		0,0	0,0	1	10,0	33,3	1	20,0	33,3	3	6,0	100,0			
pseudomucocele	10	52,6	50,0	7	43,8	35,0	1	10,0	5,0	2	40,0	10,0	20	40,0	100,0			
<b>Total</b>	19	100,0	38,0	#	100,0	32,0	10	100,0	20,0	5	100,0	10,0	50	100,0	100,0			

A hipoplasia do seio frontal foi observada em apenas 3/50 sujeitos (6%), sendo que 2 se encontravam na faixa etária menor de 5 anos.

Todos os sujeitos tiveram amostras colhidas para identificação de microorganismos nos seguintes locais: orofaringe, traquéia e seio maxilar. A distribuição dos resultados das culturas nos diferentes locais colhidos pode ser vista na tabela 4.

**Tabela 4-** Coincidência entre culturas em diferentes locais (intervalos de confiança de 95%)

<b>Cultura X locais de aparecimento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>(IC 95%)</b>
P. aeruginosa (Maxilar, Traqueia e Orofaringe)	22	44,0	(30,2;57,8)
S. aureus (Maxilar, Traqueia e Orofaringe)	10	20,0	(8,9;31,1)
S. aureus (Maxilar e Orofaringe)	4	8,0	(0,5;15,5)
S. aureus (Maxilar e Traqueia)	4	8,0	(0,5;15,5)
P. aeruginosa (Maxilar e Orofaringe)	2	4,0	(0,0;9,4)
P. aeruginosa (Traqueia e Orofaringe)	2	4,0	(0,0;9,4)
S. aureus (Traqueia e Orofaringe)	2	4,0	(0,0;9,4)
P. aeruginosa (Maxilar e Traqueia)	1	2,0	(0,0;5,9)

A análise da relação entre a gravidade da FC com a cultura nos diferentes locais pode ser vista nas tabelas 5,6,7.

**Tabela 5-** Distribuição dos valores da cultura da secreção do seio maxilar com a gravidade da FC

<b>Cultura de seio maxilar</b>	<b>gravidade</b>									<b>Total</b>			<b>Qui p-valor</b>
	<b>leve</b>			<b>moderada</b>			<b>grave</b>						
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>		
	<b>n</b>	<b>coluna</b>	<b>linha</b>	<b>n</b>	<b>coluna</b>	<b>linha</b>	<b>n</b>	<b>coluna</b>	<b>linha</b>	<b>n</b>	<b>coluna</b>	<b>linha</b>	
P. aeruginosa	6	23,1	37,5	6	35,3	37,5	4	57,1	25,0	16	32,0	100,0	5,728
S. aureus	8	30,8	72,7	3	17,6	27,3		0,0	0,0	11	22,0	100,0	0,22
P. aeruginosa e S. aureus	4	15,4	40,0	5	29,4	50,0	1	14,3	10,0	10	20,0	100,0	
outros e não resposta	8	30,8	61,5	3	17,6	23,1	2	28,6	15,4	13	26,0	100,0	
<b>Total</b>	26	100,0	52,0	17	100,0	34,0	7	100,0	14,0	50	100,0	100,0	

**Tabela 6-** Distribuição dos resultados da cultura da secreção traqueal com a gravidade da FC

Cultura de secreção traqueal	gravidade									Total			Qui p-valor
	leve			moderada			grave						
	% %		% %		% %		% %		% %		% %		
	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	
P. aeruginosa	5	19,2	26,3	8	47,1	42,1	6	85,7	31,6	19	38,0	100,0	10,35 0,035
S. aureus	7	26,9	58,3	5	29,4	41,7		0,0	0,0	12	24,0	100,0	
P. aeruginosa e S. aureus	5	19,2	83,3	1	5,9	16,7		0,0	0,0	6	12,0	100,0	
outros e não resposta	9	34,6	69,2	3	17,6	23,1	1	14,3	7,7	13	26,0	100,0	
<b>Total</b>	26	100,0	52,0	17	100,0	34,0	7	100,0	14,0	50	100,0	100,0	

**Tabela 7-** Distribuição dos valores da cultura de secreção da orofaringe com a gravidade da FC

Cultura de secreção orofaringe	gravidade									Total			Qui p-valor
	leve			moderada			grave						
	% %		% %		% %		% %		% %		% %		
	n	coluna	% linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	
P. aeruginosa	10	38,5	43,5	6	35,3	26,1	7	100,0	30,4	23	46,0	100,0	9,511 0,05
S. aureus	4	15,4	50,0	4	23,5	50,0		0,0	0,0	8	16,0	100,0	
P. aeruginosa e S. aureus	11	42,3	64,7	6	35,3	35,3		0,0	0,0	17	34,0	100,0	
outros e não resposta	1	3,8	50,0	1	5,9	50,0		0,0	0,0	2	4,0	100,0	
<b>Total</b>	26	100,0	52,0	17	100,0	34,0	7	100,0	14,0	50	100,0	100,0	

A distribuição dos valores de cultura no seio maxilar, na orofaringe e na traquéia com o genótipo da FC pode ser vista nas tabelas 8,9,10.

**Tabela 8-** Distribuição dos valores da cultura de secreção maxilar com o genótipo da FC

Cultura de seio maxilar	genótipo F508 Heterozigoto			F508 Homozigoto			outras			não resposta			Total			Qui p-valor
	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	
P. aeruginosa	6	31,6	37,5	31,3	31,3		2	20,0	12,5	3	60,0	18,8	16	32,0	100,0	3,779 0,437
S. aureus	6	31,6	54,5	5	31,3	45,5		0,0	0,0		0,0	0,0	11	22,0	100,0	
P. aeruginosa e S. aureus	4	21,1	40,0	3	18,8	30,0	3	30,0	30,0		0,0	0,0	10	20,0	100,0	
outros e não resposta	3	15,8	23,1	3	18,8	23,1	5	50,0	38,5	2	40,0	15,4	13	26,0	100,0	
<b>Total</b>	#	100,0	38,0	16	100,0	32,0	#	100,0	20,0	5	100,0	10,0	50	100,0	100,0	

**Tabela 9-** Distribuição dos valores da cultura de secreção traqueal com o genótipo da FC

Cultura de secreção traqueal	genótipo F508 Heterozigoto			F508 Homozigoto			outras			não resposta			Total			Qui p-valor
	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	
P. aeruginosa	10	52,6%	52,6%	5	31,3%	26,3%	2	20,0%	10,5%	2	40,0%	10,5%	19	38,0%	100,0%	4,358 0,36
S. aureus	4	21,1%	33,3%	6	37,5%	50,0%	2	20,0%	16,7%		0,0%	0,0%	12	24,0%	100,0%	
P. aeruginosa e S. aureus	1	5,3%	16,7%	3	18,8%	50,0%	2	20,0%	33,3%		0,0%	0,0%	6	12,0%	100,0%	
outros e não resposta	4	21,1%	30,8%	2	12,5%	15,4%	4	40,0%	30,8%	3	60,0%	23,1%	13	26,0%	100,0%	
<b>Total</b>	19	100,0%	38,0%	16	100,0%	32,0%	#	100,0%	20,0%	5	100,0%	10,0%	50	100,0%	100,0%	

**Tabela 10-** Distribuição dos valores da cultura de secreção orofaríngea com o genótipo da FC

Cultura de secreção orofaríngea	genótipo F508			F508 Homozigoto			outras			não resposta			Total			Qui p-valor
	Heterozigoto		linha	Homozigoto		linha			linha			linha			linha	
	n	coluna		%	coluna		%	n		coluna	%		n	coluna		
P. aeruginosa	8	42,1%	34,8%	7	43,8%	30,4%	6	60,0%	26,1%	2	40,0%	8,7%	23	46,0%	100,0%	1,879 0,758
S. aureus	4	21,1%	50,0%	2	12,5%	25,0%	2	20,0%	25,0%		0,0%	0,0%	8	16,0%	100,0%	
P. aeruginosa e S. aureus	7	36,8%	41,2%	7	43,8%	41,2%	2	20,0%	11,8%	1	20,0%	5,9%	17	34,0%	100,0%	
outros e não resposta		0,0%	0,0%		0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	2	40,0%	####	2	4,0%	100,0%	
<b>Total</b>	19	100,0%	38,0%	16	100,0%	32,0%	#	100,0%	20,0%	5	100,0%	10,0%	50	100,0%	100,0%	

A distribuição dos valores de neutrófilos e eosinófilos das secreções dos seios maxilares com a gravidade e o genótipo da FC estão demonstradas nas tabelas 11 e 12. Verifica-se que não houve associação entre a presença destas células e a gravidade e o genótipo da FC.

**Tabela 11-** Distribuição percentual da citologia de secreção maxilar, por gravidade

Citologia secreção maxilar	gravidade									Total			$\chi^2$ ** p-valor
	leve			moderada			grave						
	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	
Neutrófilos +	2	7,7	66,7	1	5,9	33,3	0,0	0,0		3	6,0	100,0	4,34 0,362
Neutrófilos ++	5	19,2	50,0	5	29,4	50,0	0,0	0,0		10	20,0	100,0	
Neutrófilos +++	8	30,8	66,7	2	11,8	16,7	2	28,6	16,7	12	24,0	100,0	
Eosinófilos*	10	38,5	66,7	3	17,6	20,0	2	28,6	13,3	15	30,0	100,0	

**Tabela 12-** Distribuição percentual da citologia de secreção maxilar, por genótipo

Citologia secreção maxilar	genótipo												$\chi^2$ ** p-valor			
	F508 Heterozigoto			F508 Homozigoto			outras			não resposta				Total		
		%	%	%	%		%	%	%	%		%		%		
	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha	n	coluna	linha		n	coluna	linha
Neutrófilos +	0,0	0,0		2	12,5	66,7	1	10,0	33,3	0,0	0,0		3	6,0	100,0	5,389 0,250
Neutrófilos ++	5	26,3	50,0	4	25,0	40,0		0,0	0,0	1	20,0	10,0	10	20,0	100,0	
Neutrófilos +++	7	36,8	58,3	4	25,0	33,3	1	10,0	8,3	0,0	0,0		12	24,0	100,0	
Eosinófilos*	11	57,9	73,3	4	25,0	26,7		0,0	0,0	0,0	0,0		15	30,0	100,0	

Para o estudo da expressão gênica da IL8 foram coletados amostras de sangue de 45 pacientes com fibrose cística e 11 controles (7 crianças e 4 adultos).

Dificuldades técnicas (RNA degradado) contribuíram para exclusão do sangue de 1 criança controle e de 16 pacientes com fibrose cística. Portanto, foram analisadas 39 amostras de sangue. A distribuição dos valores da expressão gênica da interleucina-8 de fibrocísticos e do grupo controle podem ser vistos na tabela 13.

**Tabela 13-** Distribuição dos valores de IL-8 (média, mediana, desvio padrão) de fibrocísticos e grupo controle, segundo a idade (criança e adulto)

idade		N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão	Intervalo de Confiança de 95% para Média		Mínimo	Máximo
						Lim. Inf.	Lim. Sup.		
criança	fibrose cística	21	63,9862	36,4169	7,9468	47,4094	80,5630	6,17	106,14
	controle	7	47,7614	19,5599	7,3929	29,6715	65,8513	24,66	85,67
	Total	28	59,9300	33,4451	6,3205	46,9614	72,8986	6,17	106,14
adulto	fibrose cística	8	53,5588	36,3026	12,8349	23,2090	83,9085	3,50	94,68
	controle	3	25,0633	23,0938	13,3332	-32,3050	82,4316	10,85	51,71
	Total	11	46,7873	34,7324	10,4722	22,4537	69,1208	3,50	94,68

#### ANOVA

idade		Soma dos Quadrados	df	Média Quadrática	F	Sig.
criança	Entre Grupos	1382,025	1	1382,025	1,247	,274
	Intra Grupos	28819,404	26	1108,439		
	Total	30201,429	27			
adulto	Entre Grupos	1771,612	1	1771,612	1,549	,245
	Intra Grupos	10291,806	9	1143,534		
	Total	12063,417	10			

Os valores da expressão gênica da IL-8 nos diferentes graus de gravidade da FC podem ser vistos na tabela 14.

A análise estatística comparando os valores da expressão gênica da IL-8, em sangue periférico, mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os vários graus de gravidade na FC e entre pacientes com FC e os controles. (Anova)

**Tabela 14-** Distribuição dos valores da IL-8 ( média, mediana e desvio padrão) nos diferentes graus de gravidade da FC e grupo controle, segundo a idade (criança e adulto)

idade		N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão	Intervalo de Confiança de 95% para Média		Mínimo	Máximo
						Lim. Inf.	Lim. Sup.		
criança	grave	3	28,0100	32,4300	18,7235	-52,5506	108,5706	8,07	65,43
	moderada	7	83,6886	34,6789	13,1074	51,6159	115,7612	6,17	106,14
	leve	11	61,2600	32,4388	9,7807	39,4673	83,0527	7,66	103,87
	controle	7	47,7614	19,5599	7,3929	29,6715	65,8513	24,66	85,67
	Total	28	59,9300	33,4451	6,3205	46,9614	72,8986	6,17	106,14
adulto	grave	2	43,8100	41,8890	29,6200	-33,25478	420,1678	14,19	73,43
	moderada	3	75,9633	6,0772	3,5087	60,8666	91,0601	70,37	82,43
	leve	3	37,6533	49,7075	28,6987	-85,8271	161,1337	3,50	94,68
	controle	3	25,0633	23,0938	13,3332	-32,3050	82,4316	10,85	51,71
	Total	11	45,7873	34,7324	10,4722	22,4637	69,1208	3,50	94,68

#### ANOVA

idade		Soma dos quadrados	df	Média quadrática	F	Sig.
criança	Entre Grupos	8063,924	3	2687,975	2,914	,055
	Intra Grupos	22137,505	24	922,396		
	Total	30201,429	27			
adulto	Entre Grupos	4226,531	3	1408,844	1,258	,360
	Intra Grupos	7836,886	7	1119,555		
	Total	12063,417	10			



## ***5- DISCUSSÃO***

Este foi o primeiro trabalho em nosso meio que buscou elementos de alterações de vias aéreas de uma população de fibrocísticos, avaliando os aspectos tomográficos, achados nasossinusais e laboratoriais e correlacionou com a gravidade clínica e o genótipo da FC.

Verificamos que a idade dos pacientes apresentou associação com a gravidade da doença. Este fato tem sido demonstrado tanto em grupos pequenos de FC (Alvarez et al, 2004) quanto em amostras numerosas de estudos multicêntricos. (Cystic Fibrosis Foundation, 2004))

A endoscopia nasossinusal mostrou que apenas 1 dos 50 sujeitos não apresentava alterações nasais ou sinusais. Este dado reflete a importância deste exame no seguimento dos pacientes com FC.

Estudos endoscópicos nasossinusais tem evidenciado as seguintes alterações nos pacientes fibrocísticos: presença de polipose, secreção em meato médio e abaulamento de parede lateral do nariz . No presente estudo, 18/50 pacientes (36%) apresentaram polipose nasal, sendo que 16 eram menores de 13 anos. Trabalhos com casuísticas semelhantes têm mostrado prevalências que variam de 7 a 56% (Reilly et al, 1985; Cepero et al,1987; Kerrebijn et al, 1992; Brihaye et al,1994; Coste et al, 1995; De Gaudemar et al,1996; Jorriksen et al, 1999) . Dois estudos brasileiros, avaliando a nasofibroscopia de pacientes fibrocísticos mostraram presença de pólipos em 3/34 fibrocísticos (8,8%) (Boari,2005) e em 14/100 (14%). , não sendo nestes trabalhos, detectada associação com a idade (Franco,2005).

As diferenças na prevalência de polipose nasal entre as casuísticas dos trabalhos brasileiros apresentados podem ser explicadas por características genóticas diferentes entre as populações avaliadas, não evidenciadas nos estudos. Outros aspectos como tamanho amostral, gravidade, distribuição por faixa etária merecem estudos específicos para melhor avaliação e comparação entre as diferentes prevalências.

No presente trabalho chamou-nos a atenção, a correlação entre o genótipo homozigoto ( $\Delta F 508/\Delta F 508$ ) com uma maior prevalência de polipose.

Poucos trabalhos têm sido realizados para documentar esta associação. Resultados semelhantes foram observados por Kingdom et al, (1996) e Jorrisen et al (1999), em pacientes fibrocísticos com polipose nasal que necessitavam de cirurgia, que apresentaram uma prevalência significativamente maior do genótipo  $\Delta F$  508 homozigoto. Entretanto, De Gaudemar (1996) não encontrou distribuição genotípica diferente entre a polipose nasal nos pacientes com ou sem FC e Cimmino et al (2003) mostraram que pacientes  $\Delta F$  508 heterozigotos eram os mais prevalentes no grupo fibrocístico com polipose nasal.

O fato de os fibrocísticos homozigotos para  $\Delta F$  508 apresentarem maior prevalência de polipose nasal no nosso estudo, traz uma importante recomendação para seguimento dos fibrocísticos do sul do Brasil que apresentam alta prevalência de homozigose para  $\Delta F$  508. Estes pacientes devem ter um controle otorrinolaringológico sistematizado e evolutivo. Mesmo porque, apesar da prevalência elevada, ainda não se conhece completamente o mecanismo envolvido na formação e evolução da polipose nasal dos pacientes com FC.

Chamou-nos também atenção, que as crianças com FC apresentaram polipose restrita ao meato médio, sem extensão sinusal, como ocorre na maioria das poliposes dos indivíduos sem FC.

A não correlação das outras variáveis, observadas na endoscopia nasossinusal, com o genótipo da FC, poderia ser explicada pelo tamanho amostral. Estudos com amostras pequenas não conseguiram explicar a correlação genótipo fenótipo (Alvarez et al, 2004 ), o que não aconteceu com amostras grandes (Cystic Fibrosis Foundation,2004).

Controvérsias sobre a polipose na FC têm sido relatadas. Uma delas é que existe uma correlação inversa entre a idade do paciente com FC e a presença da polipose (Stern et al,1982; Drake-Lee & Morgan, 1989; Brihaye et al,1997). No nosso estudo, apesar de verificarmos maior prevalência da polipose em crianças, não houve associação estatisticamente significativa com a idade. Outra controvérsia fica para a presença de polipose e a gravidade da FC pois os estudos existentes citam e correlacionam a presença de polipose com o genótipo e não com a gravidade da doença. No presente estudo, a princípio não foi observado associação entre a presença de polipose e a gravidade da FC

( $p(X^2)=0,194$ ). Entretanto, considerando-se que a gravidade é um parâmetro ordinal, foi observada associação entre a presença de polipose e a gravidade ( $p(D-Sommers)=0,052$ ). Neste caso, a presença de polipose mostrou-se associada à gravidade leve, enquanto que a ausência de pólipos esteve associada com os graus grave e moderado de gravidade, mostrando que talvez a presença de pólipos seja uma resposta para diminuição da gravidade.

A presença de secreção no meato médio, visualizada na endoscopia nasal de fibrocísticos, é pouco discutida na literatura. Na nossa casuística, 54% dos sujeitos apresentaram secreção purulenta no meato médio, em pequena quantidade e não houve associação desta variável com nenhuma outra estudada. A ausência de secreção no meato médio em quase 50% dos fibrocísticos, deve estar relacionada à alta viscosidade das secreções dos seios paranasais, com conseqüente dificuldade para drenagem através dos óstios para a cavidade nasal.

Outro aspecto citado em trabalhos científicos refere-se a presença de abaulamento medial da parede lateral do nariz ou do meato médio, no exame nasofibrocópico mostrando ser este, um achado relativamente freqüente. A prevalência desse achado por Brihaye et al (1994) foi de 57%, semelhante ao de Slieker et al (2002) (50%) e de Boari e Castro Jr (2005) que identificaram medialização da parede lateral em 57,71%. Estes achados são muito próximos dos nossos, com uma prevalência de 58% de fibrocísticos com abaulamento da parede lateral do nariz. Nós acreditamos que este abaulamento e o restrito à parede do meato médio, são conseqüência da mucocele, que pode ser verificada na tomografia computadorizada dos seios paranasais de fibrocísticos. O abaulamento da parede do meato médio, correspondendo à desmineralização do processo unciforme (April et al., 1993; April et al., 1995; Nishioka et al., 1996), poderia ser uma fase precoce da formação da pseudomucocele? Dessa maneira, trabalhos com seguimento endoscópico periódico poderão explicar estes achados e seus mecanismos evolutivos.

A avaliação tomográfica dos seios paranasais revelou alta prevalência de alterações. 49/50 sujeitos apresentavam pelo menos 1 alteração. Estes dados estão de acordo com outros trabalhos que avaliaram as alterações tomográficas dos seios paranasais

em fibrocísticos. (Coste et al, 1994; Tunkel et al, 1994; Eggesbo et al, 2002; Di Cicco et al, 2005; Nicollas et al, 2006). Entretanto, poucos estudos têm correlacionado as alterações encontradas nas tomografias das vias aéreas superiores com o genótipo e a gravidade da doença.

Em nosso estudo, foi observada associação entre a presença do abaulamento da parede lateral do nariz na endoscopia nasal e os achados da tomografia computadorizada dos seios paranasais ( $p(X^2)=0,000$ ,  $p(D-Sommers)=0,000$ ). Neste caso, a presença de abaulamento da parede lateral do nariz está associada à pseudomucocele (65,5% dos que têm abaulamento de parede têm pseudomucocele) e a ausência está associada com velamento, espessamento de mucosa ou exame normal (95,2% dos que não têm abaulamento de parede lateral não têm pseudomucocele). Além disso, 100% dos que apresentaram abaulamento de parede lateral, apresentaram velamento ou pseudomucocele. Não foi observada associação entre a gravidade e o resultado da tomografia dos seios da face ( $p(X^2)=0,117$ ). Da mesma maneira, se considerarmos que as duas variáveis são ordinais, os dados não mostraram associação significativa ( $p(D-Sommers)=0,739$ ). Foi observada uma tendência para associação entre o genótipo e o resultado da TC. Neste caso, a pseudomucocele tende a associar-se à  $\Delta F508$  homozigoto e heterozigoto, enquanto que a sua ausência está associada com outras mutações.

Apesar de não termos encontrado diferenças estatisticamente significantes nos achados tomográficos dos diferentes graus de gravidade e genótipo, outros estudos de seguimento a longo prazo devem ser realizados para que se possa conhecer a evolução da doença fibrocística nos seios paranasais bem como estabelecer a rotina de um procedimento de avaliação otorrinolaringológica. Nosso estudo mostrou que a endoscopia nasal apresenta grande porcentagem de resultados concordantes com a tomografia computadorizada dos seios paranasais na avaliação da doença sinusal, devendo, portanto preceder o exame tomográfico no acompanhamento dos fibrocísticos, evitando-se desta maneira excesso de radiação ao paciente.

A incidência de colonização por *P. aeruginosa* e *S. aureus* nos pacientes do Ambulatório de FC da UNICAMP, já descrita anteriormente foi de 53% e 80% respectivamente. (Alvarez et al, 2004).

Poucos trabalhos correlacionaram a presença de microorganismos nos seios paranasais, orofaringe e traquéia. (Dosanjh et al., 2000; Muhlebach et al., 2006). Embora achado simultâneo da *P. aeruginosa* nos 3 locais esteja diretamente correlacionado com a fisiopatologia da colonização crônica na FC por esta bactéria, nem todos os trabalhos têm mostrado o encontro da mesma bactéria nos 3 sítios verificados (Shapiro et al., 1982; Dosanjh et al., 2000). Nossos resultados mostraram associação entre a cultura de orofaringe, de secreção traqueal e maxilar ( $p(X^2)=0,004$ ), sendo que a presença de *P. aeruginosa* mucóide na orofaringe mostrou associação com a presença de *P. aeruginosa* (mucóide ou não) na secreção maxilar e na secreção traqueal (60% dos que apresentaram secreção com presença de *P. aeruginosa mucóide*, apresentaram também na traquéia e no seio maxilar).

Diferentemente dos dados encontrados por Muhlebach et al (2006), a *P. aeruginosa* foi a bactéria mais encontrada ( 22/50 sujeitos) nos 3 locais investigados de nosso estudo, com concordância em 17, incluindo menores de 15 anos e em 5, incluindo maiores de 15 anos. A coincidência do *S.aureus* nas culturas dos 3 diferentes locais foi observada em 10/50 pacientes. Quando comparamos os nossos dados com os de Muhlebach (2006), verificamos que a concomitância de positividade de cultura em 3 locais, foi semelhante quanto a faixa etária ( 3-18 anos), mas, diferente na prevalência de colonização bacteriana em que Muhlebach (2006) encontrou o *S. aureus* como o organismo mais frequentemente isolado nos 3 locais. Segundo estes autores, a prevalência da *P. aeruginosa* é mais alta em crianças maiores e a concordância das culturas de bactérias parece ser menor em crianças do que nos adultos. Dois estudos com sujeitos adultos mostraram predominância de *P. aeruginosa* com uma baixa concordância entre as culturas de secreção sinusal e de vias aéreas inferiores ( Shapiro et al, 1982; Dosanjh et al,2000). Por outro lado, Moss e King (1995) encontraram alto grau de concordância para *P. aeruginosa* entre a via aérea superior e a inferior em um grupo de fibrocísticos pediátricos.

Na avaliação inicial do nosso estudo, não foi observada associação entre a cultura do seio maxilar e a gravidade da doença ( $p(X^2)=0,124$ ). Porém, considerando-se que a gravidade é uma variável ordinal, foi observada uma tendência à associação entre a cultura do seio maxilar e a gravidade da FC ( $p(D-Sommers)=0,092$ ). Neste caso,

a presença de *P. aeruginosa* mucóide mostrou-se associada a gravidade grave ou moderada (80% dos casos com *P.aeruginosa* mucóide apresentaram grau de gravidade moderada ou grave), enquanto que a presença de *S.aureus* esteve associada à gravidade leve.

Altas taxas de colonização por *P. aeruginosa* em nosso estudo mostram um elevado grau de contaminação precoce das vias aéreas pelas nossas crianças e adolescentes e sugerem medidas profiláticas mais intensas e busca do entendimento de infecção cruzada (Saiman et al., 2000; Armstrong et al., 2002) entre os pacientes.

A importância de se verificar o grau de concordância bacteriológica nos diferentes sítios anatômicos, deve-se à informação de que a *P.aeruginosa* é a mesma (genótipos idênticos) em 83% dos pacientes quando se avaliam estes 3 sítios (Muhlebach et al, 2006). Estes achados podem confirmar uma origem descendente para a infecção bacteriana nas vias aéreas na FC e reforçar a importância da pesquisa de microorganismos na orofaringe.

A presença de neutrófilos nas secreções dos seios maxilares mostrou um elevado número destas células, o que representa a inflamação crônica das vias aéreas superiores na FC, fato também encontrado e muito evidenciado, nas vias aéreas inferiores. (Sobol et al, 2002 ). A não associação com a gravidade e o genótipo da doença demonstra que a presença de neutrófilos nas vias aéreas superiores não é um bom marcador de gravidade da FC, diferentemente das vias aéreas inferiores, onde existe associação entre maior presença de neutrófilos no lavado broncoalveolar nas formas graves.

Nas secreções das vias aéreas inferiores, mesmo com dificuldades técnicas para coleta (métodos invasivos) estudos têm mostrado que os níveis de IL8 estão claramente aumentados e, que estes níveis são muito maiores que os do sangue periférico (Dean,1993; Muhlebach, 2004) . Em contrapartida, existem poucos estudos relatando os mesmos achados para as vias aéreas superiores.

Um dos poucos estudos que verificaram as concentrações de IL-8 no lavado broncoalveolar, no soro e nas secreções das VAS foi realizado por Dean et al. (1993). Estes autores encontraram associação entre os níveis de IL-8 no escarro e no lavado broncoalveolar com a gravidade da FC. O mesmo não foi encontrado para a IL-8 no soro.

Embora alguns estudos tenham documentado altas concentrações de IL8 no sangue periférico de pacientes com FC, quando comparado com controles normais, outros falharam em detectar estas diferenças. Em nosso meio não encontramos estudos sobre os níveis da IL8 no sangue periférico de pacientes com FC. Nós obtivemos níveis de IL-8 no sangue periférico maiores nos FC que nos controles embora sem significância estatística. Uma das limitações do nosso estudo, para uma conclusão definitiva envolve o tamanho amostral dos pacientes com FC e do grupo controle. Assim, estudos multicêntricos controlados, serão necessários para esclarecer se a IL-8 no sangue periférico é ou não um marcador de gravidade na FC.

Enquanto isso, já se conhece que os neutrófilos sanguíneos dos pacientes com FC têm ativação e capacidade de liberar I-L8 em níveis muito maiores que os neutrófilos de indivíduos sadios (Terheggen-Lagro et al.,2005). Porque a IL-8 é liberada mais intensamente nas vias aéreas e não no sangue, permanece para ser esclarecido. Existe uma cascata fisiopatológica complexa levando a dano nas VAS dos pacientes com FC. A resposta inflamatória exuberante resultante, não apenas falha em debelar a infecção mas contribui para a sua persistência e é a principal responsável pelo dano tecidual e progressão da doença nas VAS. (Terheggen-Lagro et al.,2005)

Tão importante quanto tratar a infecção é manter o controle da inflamação na fibrose cística. O que não se sabe é se o tratamento é o mesmo para as vias aéreas superiores e vias aéreas inferiores.

Mesmo sendo o primeiro estudo brasileiro a comparar valores de endoscopia nasossinusal, tomografia e resultados de cultura com a gravidade e o genótipo da FC, nosso estudo apresenta algumas limitações como o tamanho amostral e a pouca diversidade das mutações do gene da CFTR da fibrose cística em nosso meio em que, a maioria é homozigota ou heterozigota para  $\Delta F 508$ .

As observações no presente trabalho sugerem que estudos multicêntricos, envolvendo as características otorrinolaringológicas dos pacientes fibrocísticos devem ser estimulados, pois poderão contribuir para definir com mais clareza os reais benefícios do seguimento e manejo otorrinolaringológico destes pacientes.



## ***6- CONCLUSÕES***

Os resultados do presente estudo permitem concluir, para a população estudada, que:

- 6.1- a prevalência de polipose, abaulamento medial da parede lateral do nariz e de secreção purulenta foi de 36%, 58%, 54% respectivamente.
- 6.2- os pacientes homocigotos para a mutação  $\Delta F 508$  apresentaram uma maior prevalência de polipose nasal.
- 6.3- a prevalência de mucocele na tomografia computadorizada dos seios paranasais foi de 40% e da hipoplasia do seio frontal foi de 6%.
- 6.4- não houve correlação entre as características microbiológicas com a gravidade e o genótipo da FC.
- 6.5- não houve associação entre a celularidade das secreções com a gravidade e o genótipo da FC.
- 6.6- todos os fibrocísticos, independentemente do grau de gravidade e genótipo, apresentaram expressão gênica da interleucina-8 no soro aumentada e maior que no grupo controle embora sem diferença estatisticamente significativa.

## ***7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose Cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:371-379.

April MM, Zinreich SJ, Baroody FM, Naclerio RM. Coronal CT scan abnormalities in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1993; 103(9):985-990.

April MM, Tunkel DE, DeCelie-Germana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed tomography scan findings of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Rhinol* 1995; 9:277-280

Araújo FC, Novaes FC, Santos NPC, Martins VC, Souza SM, Santos SEB et al. Prevalence of  $\Delta F508$ , G551D, G542X and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(1):11-5.

Armstrong DS, Nixon GM, Carzino R, Bigam A, Carlin JB, Robins-Browne RM et al. Detection of widespread clone of *Pseudomonas aeruginosa* in a pediatric cystic fibrosis clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:983-7.

Beauchamp M, Lanas LC. Sweat-testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:507-11.

Bergoin C, Gosset P, Lamblin C, Bolard F, Turck D, Tonel AB et al. Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1:110-5.

Boari L, Castro Jr NP. Diagnóstico de rinossinusite crônica em pacientes com fibrose cística: correlação entre anamnese, nasofibroscopia e tomografia computadorizada. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71(6):705-10.

Brihaye PB, Clement PAR, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28:141-7.

Brihaye PB, Jorrisen M, Clement PAR. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Oto-Rhino-Laryngologica (Belg)* 1997;51:323-37.

Bush A, Payne D, Pike S, Jenkins G, Henke MO, Rubin BK. Mucus properties in children with primary ciliary dyskinesia: comparison with cystic fibrosis. *Chest* 2006; 129:118-23.

Cepero R, Smith RJ, Catlin FI et al. Cystic fibrosis: an otolaryngology perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97:356-60

Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 2003;28:125-32.

Conese M, Copreni E, Di Gioia S, De Rinaldis P, Fumarulo R. Neutrophil recruitment and airway epithelial cell involvement in chronic cystic fibrosis lung disease. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2:129-35.

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; 33:152-56.

Cunningham S et al. Measurement of inflammatory markers in the breath condensate of children with cystic fibrosis. *European Respiratory J* 2000; 15:955- 7.

Cuyler JP. Follow-up of endoscopic sinus surgery on children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:505-6.

Cystic Fibrosis Foundation,1997. Clinical practice guidelines for cystic fibrosis. Bethesda, Maryland

Cystic Fibrosis Foundation,2004. Patient Registry 2004 Annual Report. Bethesda, Maryland

Dean TP, Daí Y, Shute JK, Church MK, Warner JO. Interleukin-8 concentrations are elevated in bronchoalveolar lavage, sputum and sera of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1993; 34:159-61.

De Gaudemar I et al. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology* 1996; 34:194-7.

Di Cicco M, Constantini D, Padoan R, Colombo P. Paranasal mucoceles in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1407-13

Dohlman AW, Black HR, Royall JÁ. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:955-60.

Dosanjh A, Lakhani S, Elashoff D, Chin C, Hsu V, Hilman B. A comparison of microbiologic flora of the sinuses and airway among cystic fibrosis patients with maxillary anrostomies. *Pediatr Transplant* 2000; 4:182- 5.

Douglass JA et al. Influence of IL-8 challenge in the nasal mucosa in atopic and non atopic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1108-13.

Drake-Lee AB, Morgan DW. Nasal polyps and sinusitis in children with cystic fibrosis. *J Otolaryngol Otol* 1989; 103:753-5.

Eggesbo HB, Dolvik S, Stirirs M et al. Complementary role of MR imaging of ethmoidomaxillary sinus disease depicted at CT in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2001;42(2):144-50.

Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Eiklid K. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2001; 42:482-93.

Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2002; 43(1):21-8.

Franco LP. Endoscopia nasal em crianças e adolescentes com fibrose cística [Tese-Mestrado]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais;2005.

Gysin C, Allothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:481-9

Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology* 2000; 38:63-5.

Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikström AC, Stierna P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis. Clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest* 2002;121:40-7.

Jaffe B, Strome M, Khaw K, Shwachman H. Nasal polypectomy and sinus surgery for cystic fibrosis - a ten year review. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;10:81-90.

Jang YJ, Lee CH. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in epithelial cells of nasal polyps and postoperative polypoid mucosae. *Acta Otolaryngol* 2001; 121:93-7.

Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1412-6.

Kerrebijn JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1992; 5:1239-42.

King VV. Upper respiratory disease, sinusitis and poliposis. *Clin Rev Allergy* 1991; 9:143-57.

Kingdom TT, Lee KC, Cropp GJ. Chronic sinusitis and negative sweat test in a patient with cystic fibrosis. *Am J Rhinol* 1995; 4:225-8.

Kingdom TT, Lee KC, FitzSimmons SC, Cropp GJ. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:1209-13.

Knowles, MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: technique and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995; 6:445-55.

Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997;24: 137-42.

Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Jakubczyk I, Jedrusik A, Held-Kiólkowska M. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis. *Am J Rhinol* 2001;15:207-10.

Leal T, Lebacq J, Lebecque P, Cumps J, Wallemacq P. Modified method to measure nasal potential difference. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(1):61-7.

Ledesma-Medina J, Osman MZ, Girdany BR. Abnormal paranasal sinuses in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatr Radiol* 1980;9:61-6.

Madonna D et al. Effect of sinus surgery on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1997;107:328-31.

Maróstica PJ, Raskin S, Abreu e Silva FA. Analysis of the delta F508 mutation in a Brazilian cystic fibrosis population: comparison of pulmonary status of homozygotes with other patients. *Braz J. Braz J Med Biol Res* 1998;31:529-32.

Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:566-72.

Muhlebach MS, Reed W, Noah TL. Quantitative cytokine gene expression in CF airway. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:393-99.

Muhlebach MS, Miller MB, Moore C, Wedd JP, Drake AF, Leigh MW. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:445-51.

Nicollas R, Facon F, Sudre-Levillain I, Forman C, Roman S, Triglia JM. Pediatric paranasal mucoceles: etiologic factors, management and outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:905-8.

Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29:193-204.

Noone PG and Knowles MR. CFTR-opathies: disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res* 2001;2:328-32.

Okay TS, Oliveira WP, Raiz-Júnior R, Rodrigues JC, Del Negro GMB. Frequency of the  $\Delta$ F508 mutation in 108 cystic fibrosis patients in São Paulo: comparison with reported brazilian data. *Clinics* 2005;60(2):131-4



Parsons DS. Sinusitis and cystic fibrosis. In: Lusk RP (Ed):Pediatric Sinusitis. Raven Press Ltd,New York,1992,p65-70.

Raj P, Morgan DW. A prospective study of nasal disease in adult cystic fibrosis. J Laryngol Otol 2000; 114:260-3.

Raskin S, Phillips III JA, Krishnamani MRS, Jones C, Parker RA, Rozov T. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. Am J Med Gen 1993;46:665-9.

Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. Lancet 2003; 361:681-9.

Reilly JS, Kenna MA, Stool SE, et al. Nasal surgery in children with cystic fibrosis: complications and risk management. Laryngoscope 1985;95:1491-3.

Reis FJC, Damaceno N. Fibrose Cística. J Pediatr (Rio J) 1998;74(supl 1):S76-S94.

Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. J de Pediatria 2002;78:S171-S185.

Ribeiro AF, Ribeiro JD, Ribeiro MAGO. Fibrose Cística. In:Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. São Paulo:Roca;2006.p.2586-96.

Rosenstein BJ, Cutting GR.The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. J Pediatr 1998; 132:134.

Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. Clin Otolaryngol 1997;22:167-71.

Saiman L, MacDonald N, Burns JL, Hoiby N, Speert DP, Weber D. Infection control in cystic fibrosis: practical recommendations for the hospital, clinic and social settings. Am J Infect Control 2000;28:381-5.

Scheid P et al. Inflammation in cystic fibrosis airways: relationship to increased bacterial adherence. European Respir J 2001;17(1):27-35.

Schuler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Ballmann M, Dechaux M, Edelman A et al. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. *J Cystic Fibrosis* 2004; 3:151-5.

Schulte DL, Kasperbauer JL. Safety of paranasal sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1998; 108:1813-5.

Sermet-Gaudelus I, Déchaux M, Vallée B, Fajac A, Girodon E, Nguyen-Khoa T et al. Chloride transport in nasal ciliated cells of cystic fibrosis heterozygotes. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171:1026-1031.

Shapiro E, Malmoe G, Wald E, Rodnan J, Bowen A. Bacteriology of the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1982; 146:589-93.

Slavit DH, Kasperbauer JL. Ciliary dysfunction syndrome and cystic fibrosis. In: McCaffrey TV (Ed) *Systemic Disease and the Nasal Airway*. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1993. P131-149.

Slieker MG, Schilder AGM, Uiterwaal CSPM, van der Ent CK. Children with cystic fibrosis. Who should visit the otorhinolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1245-8.

Sobol SE, Christodoulopoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1295-8.

Stern RC, Boat TF, Wood RE et al. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1982;136:1067-70.

Stern RC. Cystic fibrosis: recent developments in diagnosis and treatment. *Pediatr Rev.*7:276-286, 1986.

Streit C, Burlamaque-Neto AC, Abreu e Silva FA, Giugliani R, Saraiva Pereira ML. CFTR gene: molecular analysis in patients from the South Brazil. *Mol Genet Metabol* 2003;78:259-64

Tabary O et al. High susceptibility for cystic fibrosis human airway gland cells to produce IL-8 through the I $\kappa$ BKinase  $\alpha$  pathway in response to extracellular NaCl content. *J Immunol* 2000; 164:3377-84.

Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:41-4.

Terheggen-Lagro SWJ, Rijkers GT, van der Ent CK. The role of airway epithelium and blood neutrophils in the inflammatory response in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4:15-23.

Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: S47-53.

Trunkel DE, Naclerio RM, Baroody FM, Rosenstein BL. Bilateral maxillary sinus mucocoeles in an infant with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111:116-20.

Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A et al.. Mutation in the gen responsible for the cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000; 284(11):1814 -19.

Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 2005; 131:237-40.

Watelet JB, van Cauwenberge P, Bachert C. The nose in cystic fibrosis. *Eur Respir Mon* 2001; 18:47-56.

Wiatrak BJ, Meyer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child* 1993;147:258-60.

Wilmott RW. Making the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 132:563-5.

## ***8- ANEXOS***



**FAÇULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

☒ Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas, SP  
☎ (0\_\_19) 3788-8936  
fax (0\_\_19) 3788-8925  
✉ [cep@head.fcm.unicamp.br](mailto:cep@head.fcm.unicamp.br)

CEP, 21/05/02  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO: Nº 111/2002**

**I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “AVALIAÇÃO DA COPRRELAÇÃO ENTRE O LAVADO RINOSSINUSAL E MANIFESTAÇÕES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM O GENÓTIPO E A GRAVIDADE DA FIBROSE CÍSTICA”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Eulália Sakano

INSTITUIÇÃO: Departamento de Otorrinolaringologia/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 28/02/2002

**II - OBJETIVOS**

Este estudo tem como objetivo estudar e comparar as características laboratoriais da secreção dos seios paranasais em pacientes com Fibrose Cística e correlacionar com o genótipo e os graus de gravidade da doença.

**III - SUMÁRIO**

Trata-se de um estudo prospectivo onde serão avaliadas todas as crianças do Ambulatório de Fibrose Cística do Depto de Pediatria da FCM UNICAMP, com diagnóstico definido de FC. Busca-se verificar a existência de associação entre as características biológicas da secreção dos seios nasais e o genótipo e a gravidade da doença; verificar a possível existência entre o genótipo e a gravidade da doença com a celularidade encontrada na secreção sinusal; correlacionar a presença de pólipos nasais com o genótipo e a gravidade da doença; determinar a IL-8 e a expressão gênica da mesma nos vários graus de gravidade da doença e diferentes genótipos; correlacionar os achados da tomografia computadorizada dos seios paranasais nos vários graus de gravidade da doença e diferentes genótipos com os achados endoscópicos de seios paranasais. Após avaliação clínica e laboratorial pela equipe multidisciplinar do ambulatório, as crianças serão encaminhadas para a realização de endoscopia rinossinusal para avaliação da polipose nasal e verificação das variações anatômicas do meato médio e coleta da secreção nasal. Os procedimentos a serem utilizados serão executados por profissionais capacitados e cercados dos cuidados necessários. O critério de inclusão está definido como sendo todas as crianças com

diagnóstico confirmado de FC, acompanhadas pelo ambulatorio de FC do Departamento de Pediatria da FCM/UNICAMP. A metodologia está adequada.

#### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

Considerando o exposto no sumário do projeto, cremos que este estudo possa vir, com seu resultado, contribuir no tratamento de crianças com fibrose cística, permitindo ao pesquisador um melhor conhecimento da doença através dos achados e suas correlações com o grau de gravidade da doença. O termo de consentimento que está claro quanto aos procedimentos que serão adotados com a criança pertencente ao estudo. Embora os procedimentos sejam invasivos e de risco às crianças, estes estão devidamente dimensionados e os resultados que poderão ser obtidos colaborarão na melhor compreensão da doença e conseqüentemente permitirão algum avanço na melhoria de seu tratamento.

#### **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

#### **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

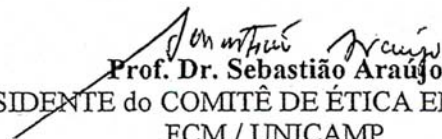
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

**Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.**

## VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de maio de 2002.

  
**Prof. Dr. Sebastião Araújo**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## ASPECTOS FENOTÍPICOS DA FIBROSE CÍSTICA

### *Cystic Fibrosis Foundation*

1- Doença sinusopulmonar crônica manifestada por:

- a- Colonização/infecção persistente por patógenos típicos da FC (*S. aureus*, *H. influenzae* não tipável, *P. aeruginosa* mucóide e não mucóide, e *Burkholderia cepacia*);
- b- Tosse crônica e produção de escarro;
- c- Alterações de Raio X de tórax (bronquectasia, atelectasia, infiltrado, hiperinsuflação);
- d- Obstrução de vias aéreas;
- e- Polipose nasal; alterações radiográficas ou de TC dos seios paranasais.

2- Alterações gastrointestinais e nutricionais incluindo:

- a- Intestinal: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal , prolapso retal;
- b- Pancreática: insuficiência pancreática, pancreatite recorrente;
- c- Hepática: doença hepática crônica manifestada por evidência histológica ou clínica de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular;
- d- Nutricional: (má nutrição calórico-proteica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas solúveis em gordura.

3- Síndrome de perda salina: depleção aguda, alcalose metabólica crônica.

4- Alterações urogenitais no sexo masculino resultando em azoospermia obstrutiva.



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Avaliação da correlação entre o lavado rinossinusal e manifestações otorrinolaringológicas de crianças e adolescentes com o genótipo e a gravidade da fibrose cística

Médica responsável: Eulalia Sakano

Paciente: \_\_\_\_\_ idade: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Responsável legal: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ grau de parentesco: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a fazer parte de um estudo para avaliar a secreção do seio maxilar dos pacientes portadores de fibrose cística do Ambulatório de FC da UNICAMP para verificar a sua relação com o grau de gravidade da doença.

Este estudo pretende ajudar-nos a conhecer melhor os aspectos otorrinolaringológicos da Fibrose Cística.

Não será necessário coletar nenhum exame a mais além dos que fazem parte da rotina de controle dos pacientes com Fibrose Cística da Unicamp.

Da mesma maneira, R-X, Tomografia Computadorizada (TC), Provas de Função pulmonar (PFP) e a endoscopia rinossinusal, são exames rotineiros pertencentes ao protocolo de atendimento ao paciente fibrocístico.

Após os exames de rotina do Ambulatório de FC, ele(a) será submetido a um exame do seio maxilar através da endoscopia, realizado sempre pela mesma médica, sob anestesia geral, não necessitando de internação.

Pacientes com alterações como pólipos ou obstruções das vias aéreas, poderão se beneficiar com o procedimento endoscópico pela retirada de pólipos e pela drenagem das secreções dos seios da face, que causam obstrução e infecção.

Este estudo não vai interferir no tratamento e acompanhamento de seu filho(a) no ambulatório de FC. Você tem o direito de recusar o estudo ou de retirar o seu filho do estudo em qualquer momento, mesmo após a assinatura do Termo de Consentimento.

Será garantido o sigilo sobre os dados do paciente e, em nenhum momento, será citado o nome na pesquisa.

Se você tiver alguma pergunta a fazer, sinta-se à vontade para isto.

Meu telefone para contato é: (0XX19) 325471421 (Eulalia) e o telefone da Comissão de Ética da UNICAMP é (0xx19) 37888936.

-----  
Assinatura do Paciente

-----  
Assinatura dos pais ou responsável

Data -----/-----/-----

## PROTOCOLO PARA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

**Projeto:** Avaliação da correlação entre o lavado rinossinusal e manifestações otorrinolaringológicas de crianças e adolescentes com o genótipo e a gravidade da fibrose cística.

**Número do protocolo:**

**Data do preenchimento do protocolo:**

### DADOS PESSOAIS

Iniciais:

HC:

Idade:                  Sexo:                  Raça:

Endereço:

Data de nascimento:

Data do início da doença:

Data do diagnóstico da doença:

Data da primeira consulta no ambulatório de FC:

### DADOS FAMILIARES

Heredograma:

Parentes com FC:

Não [ ]

Sim [ ]

Não sabe [ ]

Óbitos na família:

## **DADOS DE HISTÓRIA**

### 1- Início dos sintomas

Respiratório:

Digestivo:

Outros:

### 2- Tipo de sintomas iniciais

Respiratório:

Digestivo:

Íleo meconial [ ]

Insuficiência pancreática [ ]

Outros:

### 3- Idade ao diagnóstico:

### 4- Sintomas atuais:

Respiratório:

Número de pneumonias:

Idade da primeira pneumonia:

Número de internações:

Obstrução nasal:

Início da obstrução:

Secreção nasal:

Idade da primeira internação:

Tipo de secreção:

Digestivo:

Outros:

#### 5- Enfermidades associadas

Diabetes:

Asma:

Rinite:

Dermatite:

Infertilidade:

#### 6- Avaliação otorrinolaringológica

Já consultou um otorrinolaringologista:

sim [ ]                      não [ ]

Otite média aguda recorrente [ ]                      número:

Rinossinusite recorrente [ ]                      número:

Sintomas otorrinolaringológicos atuais:

Prurido nasal [ ]

Rinorréia aquosa [ ]                      purulenta [ ]

Obstrução nasal [ ]

Espirros em salva [ ]

Alteração de olfato [ ]

Cirurgias ORL anteriores:

Adenoidectomia [ ]

Amigdalectomia [ ]

Timpanotomia [ ]

Cirurgia nasal -----

Cirurgia sinusal -----

### **EXAME FÍSICO NA DATA DE INCLUSÃO**

Peso:

Altura:

### **EXAMES LABORATORIAIS**

Escore de Shwachman (na inclusão):

1- Na/Cl no suor:

<b>Data</b>			
<b>Na</b>			
<b>Cl</b>			

2- Sat. O2:

3- Cultura de escarro:

Primeira colonização:

Demais culturas:

<b>Data</b>				
<b>P.aeruginosa</b>				
<b>P.aerugin M</b>				
<b>S. aureus</b>				

4- Prova de função pulmonar:

<b>Idade</b>				
<b>CVF</b>				
<b>VEF1</b>				
<b>VEF1/CVF</b>				
<b>FEFmax</b>				
<b>FEF25-75</b>				

5- Tomografia computadorizada de seios paranasais:

6- Avaliação genética:

### **ENDOSCOPIA NASOSSINUSAL**

Data:

Local:

achados endoscópicos	direita	esquerda
presença de pólipos		
variação anatômica do meato médio		
cultura da secreção ou lavado sinusal		
número de células		
tipo de células		
nível de IL-8		
expressão gênica da IL-8		

## ESCORE DE SHWACHMAN

Pontuação	ATIVIDADE GERAL	EXAME FÍSICO
25	Atividade plena; tolerância ao exercício normal; boa disposição; desenvolvimento motor normal; frequência escolar normal	S/ tosse; FC e FR normais; s/ evidências de enfisema; pulmões limpos à ausculta; boa postura; s/ baqueteamento
20	Leve limitação a atividade intensa, cansa ao final do dia ou após exercício prolongado; menos energético; limite inferior do desenvolvimento motor normal; ocasionalmente irritado ou apático; boa frequência escolar	Tosse seca ocasional; FC e FR normais no repouso; enfisema leve; MV rude, roncos e TE prolongado ocasionais; boa postura; baqueteamento leve
15	Descansa voluntariamente; cansa após exercício; moderadamente inativo; leve retardo motor; falta espontaneidade; passivo ou irritável; frequência escolar regular	Tosse leve e crônica matinal após exercício/choro e ocasionalmente durante o dia; s/tosse noturna; FC e FR levemente ↑ ; ↑ diâmetro AP e diafragma rebaixado; MV rude, creptantes, roncos/sibilos; baqueteamento 1/2
10	Atividade física e tolerância ao exercício limitadas; dispnéico após exercícios; retardo motor moderado; agitado ou irritado; preguiçoso ou abatido; frequência escolar baixa; pode requerer professor particular	Tosse crônica, frequente, repetitiva, produtiva, raramente paroxística; FC e FR ↑ moderado; enfisema moderado a grave, frequentemente c/ deformidade ao RX; creptantes, roncos e sibilos usualmente presentes e disseminados, baqueteamento 2/3
05	Limitação grave da atividade; dispnéia e ortopnéia; inativo ou confinado a cama/cadeira; marcado retardo motor; apático ou irritado; não pode assistir às aulas	Tosse severa paroxística, frequente, produtiva, frequentemente c/ vômitos e hemoptise; tosse noturna; taquipnéia e taquicardia; enfisema grave; creptantes, roncos e sibilos generalizados; expiração audível; má postura; 3/4 baqueteamento; cianose freq
Pontuação	NUTRIÇÃO	ACHADOS RADIOLÓGICOS
25	Peso e altura acima do %25 ou compatível c/ padrão familiar; tônus e massa muscular normais; gordura subcutânea normal; maturação sexual normal; fezes quase normais; bom apetite	S/ evidências de enfisema; s/ aumento na trama broncovascular; s/ infiltrações ou atelectasias
20	Peso e altura acima do %10 ou levemente abaixo do padrão familiar; tônus e massa muscular bons; tecido subcutâneo levemente diminuído; maturação sexual levemente retardada; apetite normal e fezes + frequentemente e leve alteração	Evidências mínima de enfisema; leve aumento da trama broncovascular; s/ infiltrados ou atelectasias
15	Peso e altura acima do %3 ou moderadamente abaixo do padrão familiar; peso usualmente deficiente para altura; tônus e massa muscular regulares; gordura subcutânea deficiente, abdome levemente distendido; maturação sexual retardada; apetite regular; fezes volumosas, mau cheiro, flutuantes formadas	Enfisema moderado; diâmetro AP aumentado; campos pulmonares mais radiolucentes, diafragma moderadamente rebaixado; trama broncovascular aumentada; atelectasias localizadas ou irregulares; infiltrado ocasional transitório
10	Peso e altura acima do %3 e deficiente para altura; tônus e massa muscular pobres; deficiência marcada de gordura subcutânea; distensão abdominal moderada; maturação sexual insuficiente, sem estirão; mau apetite; fezes pouco formadas, volumosas, mau cheiro, gordurosas	Enfisema marcado; aumento do diâmetro AP marcado; marcado rebaixamento do diafragma; silhueta cardíaca estreita; áreas de atelectasias disseminadas; atelectasias segmentares ou lobares ocasionais; focos persistentes de infiltrações; cistos localizados; aumento marcado da trama
05	Mal-nutrido e baixo; músculos fracos, flácidos e pequenos; s/ gordura subcutânea; perda de peso freqüente; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente	Alterações extensivas; hiperinsuflação grave; infiltrado e atelectasias disseminadas; formação disseminada de cistos; formação de bronquiectasias e abscessos; alectasias lobares persistentes

**LEVE = 71 a 100**

**MODERADO= 56 a 70**

**GRAVE ≤ 55**



Distribuição percentual (percentual linha e coluna) e Qui-quadrado de algumas variáveis por gravidade

Sexo	Gravidade									Total			$\chi^2$ (p-valor)
	leve			moderada			grave			n	% coluna	% linha	
	n	% coluna	% linha	n	% coluna	% linha	n	% coluna	% linha				
Feminino	14	53,8	46,7	11	64,7	36,7	5	71,4	16,7	30	60,0	100,0	0,948
Masculino	12	46,2	60,0	6	35,3	30,0	2	28,6	10,0	20	40,0	100,0	(0,622)
<b>Idade</b>													
2 a 7 anos	8	30,8	44,4	10	58,8	55,6	0	0,0	0,0	18	36,0	100,0	16,150
8 a 15 anos	16	61,5	66,7	5	29,4	20,8	3	42,9	12,5	24	48,0	100,0	(0,003)
mais que 15 anos	2	7,7	25,0	2	11,8	25,0	4	57,1	50,0	8	16,0	100,0	
<b>Genótipo</b>													
F508 Heterozigoto	9	34,6	47,4	6	35,3	31,6	4	57,1	21,1	19	38,0	100,0	0,905
F508 Homozigoto	9	34,6	56,3	5	29,4	31,3	2	28,6	12,5	16	32,0	100,0	(0,924)
Outras	6	23,1	60,0	3	17,6	30,0	1	14,3	10,0	10	20,0	100,0	
não resposta	2	7,7	40,0	3	17,6	60,0	0	0,0	0,0	5	10,0	100,0	
<b>Pólipos</b>													
Ausente	14	53,8	43,8	12	70,6	37,5	6	85,7	18,8	32	64,0	100,0	2,916
Presente	12	46,2	66,7	5	29,4	27,8	1	14,3	5,6	18	36,0	100,0	(0,233)
<b>Desvio de septo</b>													
Ausente	24	92,3	52,2	15	88,2	32,6	7	100,0	15,2	46	92,0	100,0	0,939
Presente	2	7,7	50,0	2	11,8	50,0	0	0,0	0,0	4	8,0	100,0	(0,625)
<b>Secreção</b>													
Ausente	13	50,0	56,5	8	47,1	34,8	2	28,6	8,7	23	46,0	100,0	1,031
Presente	13	50,0	48,1	9	52,9	33,3	5	71,4	18,5	27	54,0	100,0	(0,597)
<b>Abaulamento de parede lateral</b>													
Ausente	12	46,2	57,1	6	35,3	28,6	3	42,9	14,3	21	42,0	100,0	0,500
Presente	14	53,8	48,3	11	64,7	37,9	4	57,1	13,8	29	58,0	100,0	(0,779)
<b>Adenóides</b>													
Ausente	10	38,5	50,0	6	35,3	30,0	4	57,1	20,0	20	40,0	100,0	1,040
Presente	16	61,5	53,3	11	64,7	36,7	3	42,9	10,0	30	60,0	100,0	(0,595)
<b>Fungos SM</b>													
Negativa	25	96,2	51,0	17	100,0	34,7	7	100,0	14,3	49	98,0	100,0	0,924
Positiva	1	3,8	100,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	2,0	100,0	(0,624)
<b>Fungos Traqueais</b>													
Negativo	25	96,2	53,2	16	94,1	34,0	6	85,7	12,8	47	94,0	100,0	1,066
Positivo	1	3,8	33,3	1	5,9	33,3	1	14,3	33,3	3	6,0	100,0	(0,587)
<b>Fungos Orofaringe</b>													
Negativo	22	84,6	52,4	14	82,4	33,3	6	85,7	14,3	42	84,0	100,0	0,057
Positivo	4	15,4	50,0	3	17,6	37,5	1	14,3	12,5	8	16,0	100,0	(0,972)
<b>Total</b>	26	100,0	52,0	17	100,0	34,0	7	100,0	14,0	50	100,0	100,0	

\* Estatística Qui-Quadrado

**Distribuição percentual (percentual linha e coluna) e Qui-quadrado de  
algumas variáveis por genótipo**

sexo	Genótipo												$\chi^2$ (p-valor)			
	F508 Heterozigoto			F508 Homozigoto			outras			não resposta				Total		
	n	% coluna	% linha	n	% coluna	% linha	n	% coluna	% linha	n	% coluna	% linha		n	% coluna	% linha
Feminino	14	73,7%	46,7%	9	56,3%	30,0%	5	50,0%	16,7%	2	40,0%	6,7%	30	60,0%	100,0%	1,940 (0,379)
Masculino	5	26,3%	25,0%	7	43,8%	35,0%	5	50,0%	25,0%	3	60,0%	15,0%	20	40,0%	100,0%	
<b>Total</b>	19	100,0%	38,0%	16	100,0%	32,0%	10	100,0%	20,0%	5	100,0%	10,0%	50	100,0%	100,0%	
<b>Idade</b>																
2 a 7 anos	5	26,3%	27,8%	9	56,3%	50,0%	1	10,0%	5,6%	3	60,0%	16,7%	18	36,0%	100,0%	7,108 (0,130)
8 a 15 anos mais que 15 anos	10	52,6%	41,7%	6	37,5%	25,0%	7	70,0%	29,2%	1	20,0%	4,2%	24	48,0%	100,0%	
	4	21,1%	50,0%	1	6,3%	12,5%	2	20,0%	25,0%	1	20,0%	12,5%	8	16,0%	100,0%	
<b>Pólipos</b>																
Ausente	11	57,9%	34,4%	6	37,5%	18,8%	10	100,0%	31,3%	5	100,0%	15,6%	32	64,0%	100,0%	10,077 (0,006)
Presente	8	42,1%	44,4%	10	62,5%	55,6%		0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	18	36,0%	100,0%	
<b>Desvio de septo</b>																
Ausente	19	100,0%	41,3%	14	87,5%	30,4%	8	80,0%	17,4%	5	100,0%	10,9%	46	92,0%	100,0%	3,636 (0,162)
Presente		0,0%	0,0%	2	12,5%	50,0%	2	20,0%	50,0%		0,0%	0,0%	4	8,0%	100,0%	
<b>Secreção</b>																
Ausente	7	36,8%	30,4%	9	56,3%	39,1%	4	40,0%	17,4%	3	60,0%	13,0%	23	46,0%	100,0%	1,429 (0,490)
Presente	12	63,2%	44,4%	7	43,8%	25,9%	6	60,0%	22,2%	2	40,0%	7,4%	27	54,0%	100,0%	
<b>Abaulamento de parede lateral</b>																
Ausente	8	42,1%	38,1%	3	18,8%	14,3%	7	70,0%	33,3%	3	60,0%	14,3%	21	42,0%	100,0%	6,796 (0,330)
Presente	11	57,9%	37,9%	13	81,3%	44,8%	3	30,0%	10,3%	2	40,0%	6,9%	29	58,0%	100,0%	
<b>Adenóides</b>																
Ausente	7	36,8%	35,0%	5	31,3%	25,0%	7	70,0%	35,0%	1	20,0%	5,0%	20	40,0%	100,0%	4,178 (0,124)
Presente	12	63,2%	40,0%	11	68,8%	36,7%	3	30,0%	10,0%	4	80,0%	13,3%	30	60,0%	100,0%	
<b>Fungos SM</b>																
Negativa	18	94,7%	36,7%	16	100,0%	32,7%	10	100,0%	20,4%	5	100,0%	10,2%	49	98,0%	100,0%	1,400 (0,497)
Positiva	1	5,3%	100,0%		0,0%	0,0%		0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	1	2,0%	100,0%	
<b>Fungos Traqueais</b>																
Negativo	17	89,5%	36,2%	15	93,8%	31,9%	10	100,0%	21,3%	5	100,0%	10,6%	47	94,0%	100,0%	1,174 (0,556)
Positivo	2	10,5%	66,7%	1	6,3%	33,3%		0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	3	6,0%	100,0%	
<b>Fungos Orofaringe</b>																
Negativo	16	84,2%	38,1%	14	87,5%	33,3%	7	70,0%	16,7%	5	100,0%	11,9%	42	84,0%	100,0%	1,378 (0,502)
Positivo	3	15,8%	37,5%	2	12,5%	25,0%	3	30,0%	37,5%		0,0%	0,0%	8	16,0%	100,0%	
<b>Total</b>	19	100,0%	38,0%	16	100,0%	32,0%	10	100,0%	20,0%	5	100,0%	10,0%	50	100,0%	100,0%	

\* Estatística Qui-Quadrado, não considerando a não resposta.

# ANÁLISE ESTATÍSTICA

## Idade x pólipos

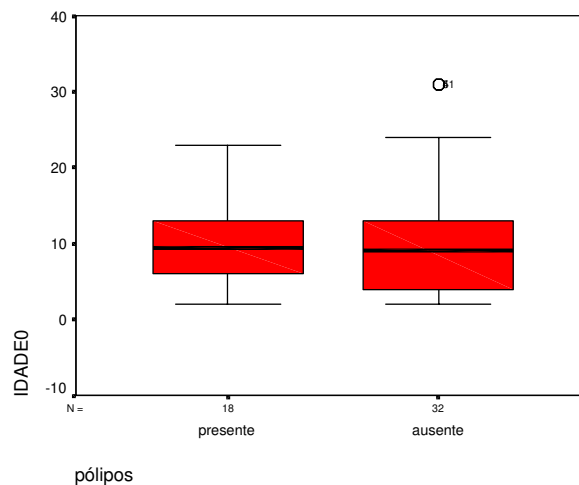
idade \* pólipos Crosstabulation

		pólipos			
		presente	ausente	Total	
idade	2-7	Count	6	12	18
		% within idade	33,3%	66,7%	100,0%
	8-15	Count	10	14	24
		% within idade	41,7%	58,3%	100,0%
	15-...	Count	2	6	8
		% within idade	25,0%	75,0%	100,0%
Total		Count	18	32	50
		% within idade	36,0%	64,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,810 <sup>a</sup>	2	,667
Likelihood Ratio	,829	2	,661
Linear-by-Linear Association	,028	1	,866
N of Valid Cases	50		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,88.



## Pólipos \* gravidade

### Crosstab

		gravidade			Total	
		grave	moderada	leve		
pólipos	presente	Count	1	5	12	18
		% within pólipos	5,6%	27,8%	66,7%	100,0%
	ausente	Count	6	12	13	31
		% within pólipos	19,4%	38,7%	41,9%	100,0%
Total		Count	7	17	25	49
		% within pólipos	14,3%	34,7%	51,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,275 <sup>a</sup>	2	,194
Likelihood Ratio	3,482	2	,175
Linear-by-Linear Association	3,196	1	,074
N of Valid Cases	49		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,57.

### Directional Measures

				Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
		Value				
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Symmetric	-,244	,123	-1,946	,052
		pólipos Dependent	-,217	,110	-1,946	,052
		gravidade Dependent	-,280	,142	-1,946	,052

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

## Pólipos \* genótipo

### Crosstab

			genótipo			Total
			F508hom ozigoto	F508hete rozigoto	outras mutações	
pólipos	presente	Count	9	8	1	18
		% within pólipos	50,0%	44,4%	5,6%	100,0%
	ausente	Count	6	11	10	27
		% within pólipos	22,2%	40,7%	37,0%	100,0%
Total		Count	15	19	11	45
		% within pólipos	33,3%	42,2%	24,4%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,914 <sup>a</sup>	2	,032
Likelihood Ratio	7,815	2	,020
Linear-by-Linear Association	6,507	1	,011
N of Valid Cases	45		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,40.

### Directional Measures

			Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Symmetric	,356	,117	2,955	,003
		pólipos Dependent	,310	,102	2,955	,003
		genótipo Dependent	,420	,140	2,955	,003

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

## Pólipos \* citologia da secreção maxilar neutrófilos

### Crosstab

		cit secr max neutrófilos					
		neutrófilos			sem		
		+++	neutrófilos ++	neutrófilos +	neutrófilos	Total	
pólipos	presente	Count	4	6	1	1	12
		% within pólipos	33,3%	50,0%	8,3%	8,3%	100,0%
	ausente	Count	8	4	2		14
		% within pólipos	57,1%	28,6%	14,3%		100,0%
Total		Count	12	10	3	1	26
		% within pólipos	46,2%	38,5%	11,5%	3,8%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,930 <sup>a</sup>	3	,403
Likelihood Ratio	3,334	3	,343
Linear-by-Linear Association	1,125	1	,289
N of Valid Cases	26		

a. 5 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,46.

### Directional Measures

		Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d				
	Symmetric	-,201	,181	-1,112	,265
	pólipos Dependent	-,180	,163	-1,112	,265
	cit secr max neutrófilos Dependent	-,226	,203	-1,112	,265

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

## Pólipos \* tomografia computadorizada dos seios da face

### Crosstab

		tomografia computadorizada de seios da face					
			pseudom ucocele	velamento	espessa mento	normal	Total
pólipos	presente	Count	10	8			13
		% within pólipos	55,6%	44,4%			100,0%
	ausente	Count	10	17	3	2	32
		% within pólipos	31,3%	53,1%	9,4%	6,3%	100,0%
Total		Count	20	25	3	2	50
		% within pólipos	40,0%	50,0%	6,0%	4,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,688 <sup>a</sup>	3	,196
Likelihood Ratio	6,272	3	,099
Linear-by-Linear Association	4,359	1	,037
N of Valid Cases	50		

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,72.

### Directional Measures

			Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Symmetric	,275	,118	2,249	,025
		pólipos Dependent	,246	,106	2,249	,025
		tomografia computadorizada de seios da face Dependent	,313	,137	2,249	,025

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

## Com ou sem pseudomucocele

### Crosstab

		tomografia computadorizada de seios da face			
			sem pseudom ucocele	Total	
pólipos	presente	Count	10	8	18
		% within pólipos	55,6%	44,4%	100,0%
	ausente	Count	10	22	32
		% within pólipos	31,3%	68,8%	100,0%
Total		Count	20	30	50
		% within pólipos	40,0%	60,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,836 <sup>b</sup>	1	,092		
Continuity Correction <sup>a</sup>	1,913	1	,167		
Likelihood Ratio	2,821	1	,093		
Fisher's Exact Test				,134	,084
Linear-by-Linear Association	2,779	1	,096		
N of Valid Cases	50				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,20.

### Directional Measures

		Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d				
	Symmetric	,238	,140	1,684	,092
	pólipos Dependent	,233	,138	1,684	,092
	tomografia computadorizada de seios da face Dependent	,243	,143	1,684	,092

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.



**Crosstab**

		tomografia computadorizada de seios da face			
			velam ou pseudomuc	sem velam ou pseudomuc	Total
pólipos	presente	Count	18		18
		% within pólipos	100,0%		100,0%
	ausente	Count	27	5	32
		% within pólipos	84,4%	15,6%	100,0%
Total		Count	45	5	50
		% within pólipos	90,0%	10,0%	100,0%

**Abaulamento da parede lateral \* tomografia computadorizada dos seios da face**

**Crosstab**

		tomografia computadorizada de seios da face					
			pseudomucocele	velamento	espessamento	normal	Total
abaul. parede lat.	presente	Count	19	10			29
		% within abaul. parede lat.	65,5%	34,5%			100,0%
	ausente	Count	1	15	3	2	21
		% within abaul. parede lat.	4,8%	71,4%	14,3%	9,5%	100,0%
Total		Count	20	25	3	2	50
		% within abaul. parede lat.	40,0%	50,0%	6,0%	4,0%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	21,470 <sup>a</sup>	3	,000
Likelihood Ratio	26,438	3	,000
Linear-by-Linear Association	19,129	1	,000
N of Valid Cases	50		

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,84.

### Directional Measures

			Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Symmetric	,627	,074	7,237	,000
		abaul. parede lat. Dependent	,575	,066	7,237	,000
		tomografia computadorizada de seios da face Dependent	,690	,090	7,237	,000

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Com ou sem pseudomucocele

#### Crosstab

		tomografia computadorizada de seios da face			
			sem pseudom ucocele	Total	
abaul. parede lat.	presente	Count	19	10	29
		% within abaul. parede lat.	65,5%	34,5%	100,0%
	ausente	Count	1	20	21
		% within abaul. parede lat.	4,8%	95,2%	100,0%
Total	Count	20	30	50	
	% within abaul. parede lat.	40,0%	60,0%	100,0%	

#### Chi-Square Tests

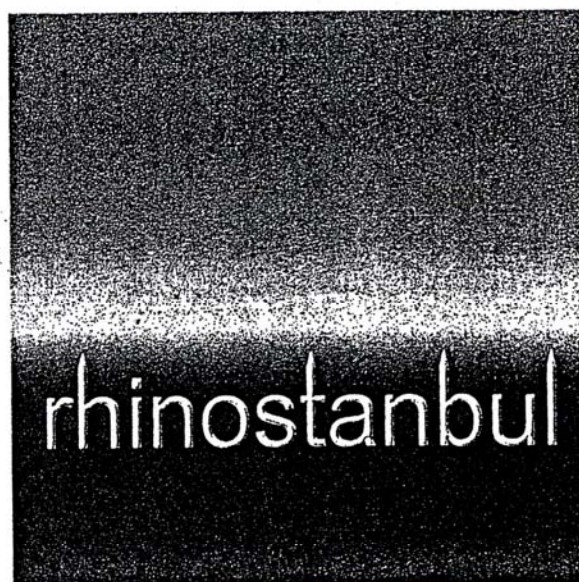
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	18,733 <sup>b</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>a</sup>	16,287	1	,000		
Likelihood Ratio	21,898	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	18,358	1	,000		
N of Valid Cases	50				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,40.

## ***9- APÊNDICES***

**20<sup>th</sup> Congress of the  
European Rhinologic Society  
&  
23<sup>rd</sup> International Symposium  
on Infection and Allergy of the Nose**



**June 18 - 25, 2004  
Swissotel Istanbul - The Bosphorus  
ISTANBUL - TURKEY**

**Final Programme  
Abstract Book**

PP-096 **Surgery Of Choanal Atresia Through Transnasal Endoscopic Approach**

*M. Baradaranfar, P. Dabirmoghaddam*

*Yazd University of Medical Sciences*

Choanal atresia is complete blockage of communication between nasal cavity and nasopharynx. Clinical presentation depends on the type of anomaly. In unilateral atresia, there may be no symptoms until puberty but unilateral rhinorrhea in a child should raise suspicion of choanal atresia. Clinical signs are usually present at birth in bilateral atresia, including recurrent cyanosis that is relieved by crying. Between 1997 and 2003, in the Amiralam hospital (Tehran) and Shahid Rahnemoon hospital (Yazd), 34 Patients with choanal atresia underwent transnasal Endoscopic surgery. Mean age was 6.7 years with a range of one month to 16 years. 8.5% of patients had bilateral atresia and the remaining 91.5% had unilateral atresia. Of those with single sided atresia, 55% were on the right side and 45% on the left side. 56% had membranous atresia and in remaining 44% the atresia was bony. Diagnosis was suspected by passing a catheter into nasal cavity and then approved by CT-Scan in all patients. Under general anesthesia, first, all the nasal cavity was thoroughly examined for concomitant anomalies or other causes of nasal obstruction in all patients. After confirming the diagnosis in membranous atresia, atretic part was perforated by a long curette and then it was dilated by a circular punch. In bony atresia, it was perforated and dilated by micro-drilling . A Portex endotracheal tube was placed for all of patients as stent for 10 - 12 weeks. Mean follow up time was 34 months. 30 patients had complete success with both choanae open but in 4 patients nasal obstruction recurred, two of them underwent revision and the other two patients refused further surgery. No complication occurred at operation or during follow up period. Considering these results, it seems that endoscopic transnasal approach with its excellent visualization of the field; is a suitable and safe method for correction of choanal atresia.

Key words: Choanal atresia, endoscopic surgery

PP-097 **The Relation Between Nasosinusual Manifestations , Genotype And Illness Severity In Cystic Fibrosis**

*E. Sakano\*, J. Ribeiro\*\*, M. Ferraz\*\*\*, F. Ribeiro\*\*, L. Barth\*\**

*\*ENTDepartment -Campinas State University*

*\*\*Pediatric Department-Campinas State University*

*\*\*\*ENT Department- Campinas State University*

Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive exocrinopathy. Nasal obstruction, rinorrhea, rhinosinusitis and polyps are frequents manifestations of these patients. Up to 70% of all CF patients will manifest polyps in their lifetime and the prevalence paranasal sinus affection approaches 90%. The correlation with ENT manifestations and the illness severity needs to be understood to change managements and improve the illness evolution. 23 children from the CF Group of the Pediatric Department of Campinas State University , that fulfilled the criteria for the diagnosis of CF (Cystic Fibrosis Foundation) were evaluated. Nasal and sinus endoscopy examination was performed and sinus computed tomography was obtained with axial and coronal views. The illness severity was defined according to

## P O S T E R A B S T R A C T S

Schwachman score and the genotype analysis was based on the most frequent mutations in Brazil: Delta F 508 homozygous, heterozygous and others. Conclusion: Polyps may be more common in patients homozygous for the Delta F 508 genotype. No relation was observed between polyposis and pseudo mucocoele aspect at sinus CT and the illness severity.

**PP-098**    **Supernumerary Nostrils: A Report Of Two Cases And Review Of The Literature**  
*V. Wiikmann, M. Catafesta Das Neves, E. Goto, R. Louis Voegels, O. Butugan*  
*Department of Otolaryngology, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina Da Universidade de São Paulo*

**SUMMARY** Introduction: Supernumerary nostrils are unusual nasal congenital deformities, rarely reported in literature. Objective: Report two cases of patients presenting with supernumerary nostrils, correlate them with other cases related in literature and discuss the theories of these deformities development. Report: Two female patients, presenting supernumerary nostrils at birth. In the first case, the patient present: unique nasal septum, single left nostril and double right nostril, both of them communicating with the nasal cavity. This patient also had other congenital deformities, including probable basal encephaloceles. In the second case, the patient present four nostrils: single right nostril and three left nostrils. One of the left supernumerary nostrils didn't communicate with the nasal cavity. Left nasal cavity was divided in two, with the left supernumerary nostril separated from the left natural nostril by an accessory nasal septum. Thus, this patient present three nasal cavities, divided by two nasal septums. Conclusions: Cases of supernumerary nostrils reported in literature differ from each other by deformities characteristics. The precise mechanism of these anomalies development remains unknown. Key words: nostrils, supernumerary, deformities, congenital.

**PP-099**    **Rigid Endoscopy Findings At The Children With Nasal Obstruction**  
*A. Sanli, F. Kayhan, I. Tezer, C. Evren, M. Paksoy*  
*Kartal Devlet Hastanesi 2. KBB Klinigi, İstanbul*

Background: Nasal obstruction is a common symptom in children and it depends on many different causes. For the assessment of the nose and nasopharynx, different techniques such as anterior rhinoscopy, digital palpation, radiological assessment with plain X films, acoustic rhinometry, nasal endoscopy etc. are being used. The efficacy of nasal endoscopy is studied in diagnosing of the children who are suffering from nasal obstruction. Material-Method: Seventy-five children; aged between 3.5 -12 (mean 5.35) years, 44 male and 34 female patients were enrolled. The patients without nasal obstruction symptoms were included as control group. Number of patients of the control group was 17. Both side of nasal cavity and nasopharynx were examined with 2.7 mm 0 degree Hopkins rod endoscope. No topical vasoconstrictor or local anesthetic material were used at first examination, then topical vasoconstrictor and local anesthetic agents were applied and second examination was done. Findings were recorded. Results: At endoscopic examination no complications were occurred. The findings at



# Journal of Cystic Fibrosis

The Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society



## In this Issue:

28th European Cystic Fibrosis Conference  
Hersonissos, Crete, Greece  
22–25 June 2005

Volume 4 Supplement 1  
June 2005  
ISSN 1569-1993

[www.ecfsoc.org](http://www.ecfsoc.org)

149

**Validating the use of sputum in the context of novel highly-sensitive molecular methodologies**  
G.B. Rogers<sup>1,2</sup>, P.M. Hockey<sup>2</sup>, G. Jones<sup>2</sup>, V. Kehagia<sup>2</sup>, M.P. Carroll<sup>2</sup>, K.D. Bruce<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Division of Life Sciences, Kings College London, UK, <sup>2</sup>Southampton University Hospital, Southampton, UK, <sup>3</sup>The Public Health Laboratory Service, Southampton University Hospital, UK

Increasingly, traditional culture-based diagnostic techniques are being overtaken by highly sensitive molecular methodologies. These new approaches are identifying an increasingly large number of species colonising the CF lung. It is therefore necessary to re-examine the susceptibility of sputa to contamination by organisms from the mouth and upper airways.

Automated T-RFLP analysis was used to compare the composition of bacterial communities in sputa from adult CF patients with those present in mouthwashes from the same individuals. Sputum and mouthwash samples from 20 adult CF patients were examined and data derived used to determine relative similarity. Significant populations of bacteria, present in mouthwash samples, were not detected in the corresponding sputum sample. Further, many of the species detected in the sputum samples are not significantly represented in mouthwashes. The T-RFLP profiles generally grouped according to patient rather than sample type, strongly suggesting that the bacterial communities present at a location within the respiratory tract of individuals influence the community present at a separate location of their respiratory tract. However, the bacterial species most dominant in mouthwash samples are not typically those most prevalent within the lung.

This study shows that contamination of washed sputum samples by upper airway bacteria not originally present within the specimen is negligible. Further, these data reinforce our conclusion from previous studies that the wide range of species detected in the CF lung by molecular based approaches are true lung colonisers.

150

**Correlation of sinus, upper and lower airway cultures in CF children**  
M.S. Muhlebach<sup>1</sup>, M.B. Miller<sup>2</sup>, A.F. Drake<sup>3</sup>, M.W. Leigh<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dept. of Pediatrics, <sup>2</sup>Pathology and <sup>3</sup>ENT, University of North Carolina, Chapel Hill, USA

**Aim:** The aim of this study was to evaluate concordance of intraoperatively obtained sinus, oropharyngeal swab (OP) and bronchoalveolar lavage (BAL) cultures in CF children. **Methods:** CF children undergoing sinus surgery with concomitant BAL were included. An OP swab was obtained prior to anaesthesia, BAL prior to sinus surgery and sinus cultures during surgery. Concordance of pathogens was compared between these sites and in cases of the same organisms genetic identity was evaluated by pulse field gel electrophoresis (PFGE). **Results:** Forty-six surgery/BAL culture pairs in 31 patients were included. Twenty-six of these had matched OP culture. Mean age of patients at time of surgery was  $9.5 \pm 0.6$  years and 15 patients were homozygote and 16 heterozygote for DF508. Bacterial sinus infection with one or more organisms was present in 96% of patients. Pathogens isolated from the sinuses were: *S. aureus* (50%), *P. aeruginosa* (Pa) (39%) and *H. influenzae* (22%). The same bacterial species were predominant in BAL and OP cultures, but 31% OP and 32.7% BAL were culture negative. Concordance of sinus and BAL was seen in 22% of *S. aureus* and 15% of Pa infections. Concordance of sinus and OP was slightly higher for *S. aureus* (27%) but same for Pa. All patients who had Pa only in sinus had history of Pa in the past OP or BAL cultures. To date, PFGE was done on 21 isolates obtained from 7 patients showing genetic identity in 86% of samples. **Conclusions:** In contrast to adult CF patients, BAL and OP cultures are poor predictors for organisms present in the sinuses of CF children. Antibiotic therapy of sinusitis in children with CF should include anti-staphylococcal coverage, but anti-pseudomonal therapy may be needed if the patient has a history of Pa infection in any culture.

151

**Correlation between microbiology profile from upper and lower respiratory tract of cystic fibrosis patients**  
E. Sakano<sup>1</sup>, J.D. Ribeiro<sup>2</sup>, L. Barth<sup>2</sup>, F. Ribeiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, Campinas State University, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Campinas State University, Brazil

**Aims:** To determine whether there is relation between upper and lower airways microbiology in patients with cystic fibrosis (CF)

**Methods:** The design was a prospective transversal study involving 32 CF patients from the Cystic Fibrosis Group of University Hospital – UNICAMP – Brazil, between January 2003 and December 2004. The diagnosis was established on the basis of positive sweat test ( $> 60$  mEq/L) and/or genotypic mutation. Maxillary sinus and tracheal secretion samples for bacterial cultures were obtained during endoscopic sinus surgery. Previously, oropharyngeal swab was recovered with an interval of 1 week from sinus surgery.

**Results:** The prevalence of the *Paeruginosa* in oropharyngeal swab was 81.2% and in maxillary sinus and trachea, 31%. *H. influenzae* (56.2%) and *S. aureus* (75%) were collected from oropharynx and 18.7% and 68.7% respectively from maxillary sinus. 3 isolates of *B. cepacia* were collected in oropharyngeal swab, trachea and maxillary sinus. *A. maltophilia* and *A. xylosoxidans* were positive in 1 patient respectively and were positive in oropharynx swab, maxillary sinus and trachea.

**Conclusions:** oropharyngeal swab samples were of equal value as specimens from maxillary sinus and trachea, to detect bacterial colonisation.

152

**Relationship between iron deficiency and *Pseudomonas aeruginosa* vs. non-pseudomonal bacterial infections**  
S. Hansen<sup>1</sup>, R. Hennessey<sup>1</sup>, A. Freitag<sup>1,2</sup>, R. Labiris<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hamilton Health Sciences, <sup>2</sup>McMaster University Hamilton ON Canada

**Aim:** To determine whether there is a difference in iron status in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection (Psa) compared to other bacterial infections (non-Psa).

**Method:** A retrospective chart review was performed. 32 of the 70 adult patients had sputum microbiological cultures, lung function, serum iron and ferritin concentrations, TIBC, blood count, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate measured at the same time. Iron status was compared among patients with mucoid (muc) Psa, non-mucoid (nmc) Psa, and non-Psa (*S. aureus*, *Steno. maltophilia*, *Asp. fumigatus*)

**Results:** 28 of the 32 patients had a Psa infection of which 61% had a transferrin saturation of  $< 16\%$  compared to 25% of those with non-Psa ( $p < 0.001$ ). Mean transferrin saturation was 12.4% (SD 4.5), 12.1% (4.2) and 21.0% (10.3) for those with muc Psa, nmc Psa and non-Psa, respectively ( $p < 0.05$ ). Serum iron levels were significantly lower in muc Psa ( $7.43 \mu\text{mol/L}$ , SD 2.93) and nmc Psa ( $8.22 \mu\text{mol/L}$ , SD 2.86) compared to non-Psa ( $15.5 \mu\text{mol/L}$ , SD 9.33  $p < 0.05$ ). Serum ferritin was significantly higher but normal in muc Psa ( $41.43 \mu\text{g/L}$ , SD 20.30) vs. nmc Psa ( $18.20 \mu\text{g/L}$ , SD 9.74) and non-Psa ( $19.75 \mu\text{g/L}$ , SD 5.31) ( $p < 0.01$ ). TIBC was not significantly different among groups. Lung function was lower in muc Psa (35.2% predicted FEV<sub>1</sub>, SD 9.0) vs. non-Psa (78.5%, SD 39.3%) ( $p < 0.05$ ). CRP was correlated to serum iron ( $r_s = -0.62$ ,  $p < 0.01$ ), transferrin saturation ( $r_s = -0.53$ ,  $p < 0.05$ ) and lung function ( $r_s = -0.51$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The results demonstrate that although all the bacteria require iron and have iron transport systems, Psa appears to have a greater negative impact on patients' iron status. The safety of iron supplementation in patients with Psa infection should be questioned.



161

**Phenotypic profile of microorganisms and *Burkholderia cepacia* genotype assessment in patients from a Brazilian Cystic Fibrosis University Center**

L.R. Barth, E. Sakano, J.D. Ribeiro, C. Bertuzzo, G. Hessel, J.R. Negrão, A.T. Tresoldi, A.F. Ribeiro  
*Pediatric Department, State University of Campinas Medical School, Unicamp, Campinas - SP - BRAZIL*

**Aim:** To verify the prevalence of microorganisms isolated from upper airways and to identify the *Burkholderia cepacia* genomovars.

**Methods:** Prospective study (2001-04) performed at the State University of Campinas, Medical School, Unicamp, Brazil. The secretions were obtained from induced cough or sputum samples. The cultures took place in a selective media. The genomovars was identified by PCR.

**Results:** 76 patients were studied (newborn-22 years); 39 females. 9.5 years was the mean age and a median of 8.2 years. White race: 93.6%. Delta F 508 was present in 83/152 (54.6%) of the analyzed chromosomes. 871 cultures were realized within the mean of 4 cultures/patients/year. Isolated microorganisms %: *H influenzae* 84.2; *S aureus* 92.1 MRSA 1.43; *P aeruginosa* 88.2, (multiresistant 1.49); *P mucoides* 72.4; *S maltophilia* 17.1; *A xylosoxidans* 9.2; *A fumigatus* 32.9; *B cepacia* 11.8 (multiresistant 18.8).

**Genomovars:** Were analyzed 19 cultures from 9 patients. Six patients had more than one genomovar isolation. Genomovars (%): III: 63.2; II: 57.8; I: 15.8; IV: 5.2; V: 5.2. Not identified genomovars: 15.7%

**Conclusion:** Our study identified a great percentage of *Pseudomonas* and *S aureus* colonization in the CF airways. Genomovars III and II were predominant in those patients colonized with *Burkholderia cepacia* complex.

163

**Isolation and identification of rapidly growing mycobacteria in cystic fibrosis patients**

M.L. Garlaschi<sup>1</sup>, L. Cariani<sup>1</sup>, D. Costantini<sup>2</sup>, G. Clarizia<sup>1</sup>, P. Russo<sup>1</sup>, A. Raimondi<sup>3</sup>,  
<sup>1</sup>Dep. of Microbiol., ICP, Milan, Italy; <sup>2</sup>CF Center, Dep. of Paediatrics, Univ. of Milan, Italy; <sup>3</sup>Inst. of Microbiol., Milan, Italy

*Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* are two species of rapidly growing mycobacteria (RGM) frequently associated with nosocomial outbreaks. Patients with cystic fibrosis (CF) are at high risk of RGM infection.

**Aim** The purpose of this study was to evaluate two identification molecular methods for their ability to separate *M. abscessus* and *M. chelonae*.

**Methods** A total of 375 respiratory specimens from adults and pediatric CF patients were included in our study: they were cultured on BCSA, selective medium for *Burkholderia cepacia* complex (BioMerieux Italia). 21 isolates were genotyped: we used two molecular methods (1. home made test, 2.commercial kit). 1. PCR amplification-restriction analysis (PRA) of *rpoB* DNA was used for the differential identification of mycobacteria. 2. GenoType Mycobacterium CM. The second test is based on the DNA STRIP technology and permits the identification of 14 mycobacteria species (Hain Lifescience, ARNIKA s.r.l.)

**Results** Comparison of the results obtained by two different methods for identifying *M. abscessus* and *M. chelonae* are show in the table

	<i>M. abscessus</i>	<i>M. chelonae</i>
PRA of <i>rpoB</i> DNA	17	4
GenoType Mycobacterium CM	17	4

**Conclusions** The occasional observation that RGM grew on the selective medium for *Burkholderia cepacia* complex, we were in a position to search in all specimens this bacterial with a very easy and cheap method. The results suggest that both the methods for the differentiation of the bacteria strains, PRA of *rpoB* DNA and GenoType Mycobacterium CM, are able to distinguish the two species, the first method is less expensive but less easy, the second is more expensive but more easy.

162

**Tuberculin skin test positivity in CF**

A.T. Aslan, N. Kiper, D. Dogru, E. Yalcin  
*Pulmonary Medicine Unit, Department of Pediatrics, University of Hacettepe, Ankara, Turkey*

**Aim:** Mycobacterial pulmonary disease can be seen in CF. A positive tuberculin skin test (TST) reaction is hallmark of primary infection with *M tuberculosis*. We screened our CF patients in terms of tuberculosis (TB) infection.

**Methods:** Forty-nine CF patients who had BCG vaccine previously were investigated in terms of TB infection. Five tuberculin units of purified protein derivative solution was injected intradermally on the skin of the forearm. The reaction was measured as millimetres of induration after 72 hours. More than 15 mm induration reaction was considered to be positive. The patients who had positive reaction were investigated for TB disease.

**Results:** Twelve of 49 evaluated patients (24 %) had positive TST. The mean age was 8.5 (Range 3-20 years) years. None of them had mycobacterium species detected in their sputum and/or gastric lavage and none had lymphadenopathy in Chest X-Ray and/or thorax computerised tomography. One patient had history of TB disease in the family. All patients were given prophylaxis treatment.

**Conclusion:** We recommend that CF patients should be screened for TB infection. In CF patients initiation of Tb prophylaxis will prevent progression to TB disease which worsens the prognosis.

164

**Detection of anaerobic bacteria in the sputum of patients with Cystic Fibrosis**

T.R. Field<sup>1</sup>, A. McDowell<sup>2</sup>, S. Patrick<sup>1</sup>, J.S. Elborn<sup>3</sup>, M.M. Tunney<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Clinical and Practice Research Group, School of Pharmacy; <sup>2</sup>Department of Microbiology and Immunobiology, School of Medicine; <sup>3</sup>Respiratory Medicine Research Group, Queen's University Belfast, Belfast BT9 7BL, UK

*Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection is the leading cause of morbidity and mortality in Cystic Fibrosis (CF) patients. The reduced oxygen concentration observed in sputa coupled with respiration of *P. aeruginosa* is believed to create anoxic zones within the CF lung. If the airway mucus of CF patients is anaerobic, there is the potential that these anoxic zones contain obligate anaerobes which may also contribute to the infection. In this study, we used strict anaerobic bacteriological culture techniques to detect anaerobic bacteria in sputa samples from CF patients colonized with *P. aeruginosa*. Potential anaerobes were checked for oxygen sensitivity and identified using API strips or by 16S rDNA PCR. Anaerobes were detected in 75% of the 30 samples examined to date and the total viable count of the majority of anaerobes isolated from each individual patient was equal to or exceeded the total viable count of *P. aeruginosa* isolated from that same patient. Anaerobes isolated have belonged to the genus's *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus* and *Fusobacterium*. These results indicate that anaerobes are present in the lungs of CF patients in significant numbers and may, therefore, contribute to a polymicrobial infection in the lungs of CF patients.

241

**Correlation between radiologic and functional status in Cystic Fibrosis (CF)**

M. Kakoura<sup>1</sup>, M. Fotoulaki<sup>2</sup>, A. Morichovitou<sup>3</sup>, C. Tsaniridis<sup>3</sup>, D. Chloros<sup>3</sup>, E. Fouka<sup>1</sup>, E. Mitsopoulos, I. Tsitouridis<sup>3</sup>, S. Nousia-Arvanitakis<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Lung Unit, <sup>2</sup>Dept of Pediatrics, Aristotle's University of Thessaloniki, <sup>3</sup>Radiology Dept, Gen Hospital "PAPAGEORGIOU", Thessaloniki, Greece

**Background:** High-resolution CT (HRCT) is helpful in the diagnosis, monitoring and qualitative description of all detectable lesions of CF. HRCT scoring systems have been correlated with disease severity as determined by clinical and pulmonary function tests (PFTs) and can detect regional lung disease before changes are seen in global PFTs. There are few studies in older CF patients.

**Purpose:** To correlate the quantitative HRCT score with pulmonary function in adolescents and adults with stable CF.

**Methods:** Twenty-one stable CF patients (10M, 11F, aged 20±6) were consecutively enrolled. They underwent PFTs (lung volumes, flow rates and diffusing capacity), arterial blood gases evaluation and 6-min walking test (6MWT). An inspiratory HRCT scan (1 mm every 10 mm) was obtained. A modified Bhalla's scoring system was used to evaluate elements of bronchial airway (bronchiectasis, mucus plugging, saccululation/abscess, peribronchial thickening) and lung parenchymal (bullae, emphysema, collapse and consolidation) abnormalities.

**Results:** Although subjects studied were mostly young adults, their lung disease was mild to moderate (FVC 81±25 %pr, FEV<sub>1</sub> 70±26 %pr and FEF<sub>25-75</sub> 49±35 %pr). Total HRCT score was 10, 3±4.6. Predominant scoring elements were the extent, peripheral location and severity of bronchiectasis. HRCT score was highly correlated with flow rates (FEV<sub>1</sub> % and FEF<sub>25-75</sub> % PEF pr %), DLCO %, TLC %, 6MWT (p<0.001), but no correlation was found with arterial blood gases and exercise desaturation.

**Conclusions:** HRCT score correlates with flows and DLCO disturbances in adolescent and adult CF patients.

242

**Correlation among Cystic Fibrosis (CF) severity markers**

L.R. Barth, E. Sakano, J.D. Ribeiro, C. Bertuzzo, G. Hessel, A.T. Tresoldi, J.R. Negrão, A.F. Ribeiro  
 Pediatric Department, State University of Campinas Medical School, Unicamp, Campinas – SP - BRAZIL

**Aim:** To verify the relationship among the available CF severity markers: Schwachman score (SS); Balha Score (BS); Nutritional Status (NS) and Pulmonary Function Tests (PFT).

**Methods:** Prospective study (2001-04) performed at the State University of Campinas, Medical School, Unicamp, Brazil. The analyzed CF severity variables included SS, BS, NS and PFT. Weight and height were assessed by Z score in 65 patients.

**Results:** 76 patients were studied (RN-22years), 39 females. Mean age: 9.5 years and a median of 8.2 years. White race: 93.6%. Delta F 508 was present in 83/152 (54.6%) of the analyzed chromosomes. SS was obtained in 73/76 patients: (excellent/good: 46.58%, moderate 31.5% and severe 21.92%). BS was performed in 64/76 CF patients: 15.9±4.66 medium score. The most frequent computer tomography abnormalities were peribronchial wall thickening: 96.9%; mucus plugging: 84.4%; bronchiectasis: 75%; mosaic perfusion: 48.4%.

Nutritional Status: Normal in 13.3%. Malnutrition: 86.7%. Major: (Z<-2): 35.4%; Mild: (0<ZP ≥ -1) 13.8%. Short stature (ZA < -2) 21.5%  
 PFT was performed in 38 patients older than 7 years. Normal PFT was obtained in 23.68% of the CF patients. Obstructive ventilatory defect: 42.11%; restrictive ventilatory defect 7.9% and obstructive plus restrictive ventilatory defect: 26.32%. A highly significant statistic correlation was observed between SE versus BE (p<0.01); SE versus PFT (p<0.01); BE versus PFT (p<0.01); Nutritional Status versus PFT (p<0.05). BE versus Nutritional Score: Not significant

**Conclusion:** All the analyzed markers showed to be a good value in predicting the severity of the cystic fibrosis patients.

243

**Chest CT in CF patients with acute chest pain**

P. Flume<sup>1</sup>, J. Ravenel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Medicine, <sup>2</sup>Dept of Radiology, Medical University of South Carolina, USA

Acute chest pain is a common symptom in patients with CF. We evaluated chest CT and its ability in determining the cause of pain. Chest CT was performed in adult patients with acute chest pain and evaluated for the presence of four features including consolidation (with abutment to the pleura), pneumothorax, effusion, and rib fracture. Chest CT performed in adult CF patients for alternate indications (e.g. hemoptysis) were used for comparison. The CT reviewer was blinded to the indication for the study.

A total of 38 studies were performed in 23 patients. Acute chest pain was the indication for 15 studies (n=12 patients). A notable finding that could account for the chest pain was described in 4 of 12 patients (33%) and in 7 of 15 studies (47%). However, a notable finding was described in the non-pain group in 8 of 15 patients (53%) and in 9 of 23 studies (39%). In neither comparison (by patients or studies) was there statistical significance.

Most commonly, the pain occurred on the right, anteriorly, and in the upper lung zones. We looked at whether the CT scan findings were able to accurately localize the site of the pain. In the 7 patients in whom findings were described, the localization was accurate in 5 patients and incorrect in 2 patients.

There were no significant differences between the groups for mean age and CF radiological score. Patients with chest pain had a lower mean BMI (p=0.05), FVC % predicted (p=0.03), and FEV1 % predicted (p=0.04).

In conclusion, acute chest pain is a common presenting symptom in adults with CF, and seems to occur in patients with more severe disease. CT chest can reveal important findings that are not detected by standard CXR, some which may result in intervention, but it cannot reliably define the etiology or location of acute chest pain in adults with CF.

244\*

**Colistin dry powder inhalation in cystic fibrosis: novel Twincer® inhaler compared to nebulization: a pilot study**

E.M. Westerman<sup>1,2</sup>, A.H. de Boer<sup>1</sup>, P.P.H. Le Brun<sup>1,2</sup>, D.J. Touw<sup>1,2</sup>, H.W. Frijlink<sup>3</sup>, H.G.M. Heijerman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Hospital Pharmacy, The Hague, The Netherlands, <sup>2</sup>Haga Hospital, <sup>3</sup>Adult CF Center, The Hague, The Netherlands, <sup>4</sup>Dept. of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, University of Groningen, The Netherlands

**Aim:** To assess the feasibility, tolerability and potential clinical use of colistin dry powder inhalation (DPI) in CF patients, using the Twincer® inhaler

**Methods:** Ten CF patients participated in a randomized cross-over study with 25 mg colistin as DPI and 160 mg colistin as nebulized solution. FEV1 and FVC were registered before and after inhalation. Colistin lung deposition was indirectly determined by measuring colistin serum concentrations and pharmacokinetic analysis. The paired t-test was used for statistical analysis. The patient's experience was documented using a questionnaire.

**Results:** Colistin DPI was well tolerated. Post inhalation lung function tests indicated no bronchoconstriction. Some patients, familiar with bronchoconstriction after liquid nebulization of colistin, experienced no bronchoconstriction or chest tightness after DPI. A large variation in systemic bioavailability was observed. Serum concentrations and AUC after colistin DPI were lower than expected, despite a calculated dose equivalent to liquid nebulization.

Lung deposition after DPI tended to be more efficient compared to nebulization. The inhaler was well received by the patients.

**Conclusions:** Colistin DPI, using the Twincer® inhaler, can be of clinical use in treatment of CF-patients. An improvement in compliance is to be expected. The optimal dose of colistin by inhalation is not known; a study with an increased colistin dry powder dose is mandatory to investigate long term effects in a large CF-population.

Furthermore, the Twincer® inhaler might be suitable for inhalation of other drugs.

534

**The relation between sinonasal endoscopic findings, sinus computed tomography aspects and illness severity in Cystic Fibrosis**

E. Sakano<sup>1</sup>, J.D. Ribeiro<sup>2</sup>, L. Barth<sup>2</sup>, F. Ribeiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, Campinas State University; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Campinas State University, Brazil

**Aims:** To determine whether sinonasal endoscopic findings and sinus CT aspects in patients with CF have correlation with illness severity

**Methods:** The design was a prospective, transversal study involving 32 patients with CF from the Cystic Fibrosis Group of Pediatric Department- Campinas State University-Brazil, with 2 sweat chloride test by quantitative pilocarpine electrophoresis >60mEq/L and/or DNA test. From January 2003 to December 2004, the patients were submitted to sinonasal endoscopic surgery and sinus CT scan. The CF severity was defined as mild, moderate and severe, according to Shwachman score. Nasal polyps, middle meatal and maxillary sinus secretion and maxillary sinus bulging medial wall were evaluated during nasal endoscopy. Sinus CT was obtained with axial and coronal views and sinus opacification and pseudomucocele were analyzed.

**Results:** Ten children of 32 patients examined had nasal polyps and 13 had medial bulging of maxillary sinus wall. No relation was observed between nasal polyps and the CF severity. 2 patients who had no sinus disease were mild illness severity. Pseudomucocele at the CT scans were observed in 13 maxillary sinus and 1 ethmoidal sinus.

**Conclusions:** no relation was observed between nasal polyposis, middle meatus secretion, maxillary sinus bulging, sinus CT scans aspects and illness severity.

535

**Two cases of twin pregnancies in women with cystic fibrosis**

M. Ellaffi<sup>1</sup>, A. Farin<sup>2</sup>, D. Hubert<sup>3</sup>, I. Durieu<sup>2</sup>, M. Guillot<sup>4</sup>

CF center, <sup>1</sup>Caen, <sup>2</sup>Lyon, <sup>3</sup>Paris, <sup>4</sup>Listieux, France

Expectancy and quality of life of cystic fibrosis (CF) patients have improved, leading to an increase in child desire. Assisted reproductive techniques (ART) are an option in moderately affected infertile CF women.

We report two cases of CF women who successfully had twin gestation after ART. The first case was 26 years old and had CF diagnosed at the age of 6 months (DF508/DF508). She had required insulin for diabetes mellitus since 2000. She has methicilline resistant staphylococcus aureus bronchial colonization. FVC was 87% predicted (pred), FEV1 was 77 % pred, and BMI was 26.9 kg/m<sup>2</sup>. A twin pregnancy resulted after hormonal stimulation and the sixth intrauterine insemination (IUI). She required IV antibiotics at 2 and 4 months, and insuline pomp. At 33 weeks of gestation, she was admitted for dysgravidia. One week later, she delivered a 2340 g boy and a 2380 g girl by a caesarean section.

The second case was 30 years old, with CF diagnosed at birth (DF508/G542X). She has bronchial colonization with *Pseudomonas Aeruginosa*. Before pregnancy, her PFT's showed FVC 109 % pred, FEV1 87% pred, and BMI was 19 kg/m<sup>2</sup>. A twin pregnancy resulted after hormonal stimulation and the fourth IUI. She needed an IV antibiotic course at 23 weeks of gestation. Her weight gain was 6 kg at 26 weeks of gestation, and she lost 1.5 kg afterwards because of gastro-oesophageal reflux.

She delivered two 2100 g girls at 36 weeks of gestation by a caesarean section. All mothers and babies are going well, respectively 6 and 16 months after delivery. As ART remains an option for mildly affected CF women, cases of multiple gestations may arise.

Care of these high risk pregnancies is possible within a multidisciplinary team experienced in CF.